



## INTRODUCCIÓN



## I. Introducción

### 1. Generalidades

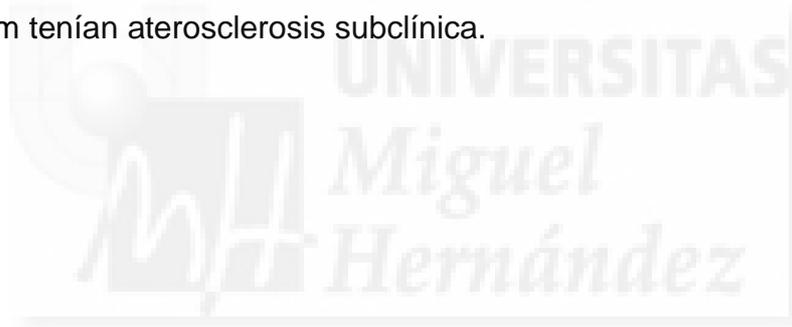
Existen evidencias crecientes de que los pacientes con infección por el VIH tienen un riesgo cardiovascular aumentado como consecuencia del desarrollo prematuro de arteriosclerosis(1;2). En los últimos años se han difundido los resultados de diversos estudios retrospectivos y prospectivos en los que se ha observado una incidencia de eventos cardiovasculares mayor de la esperada(3-6). Los datos más robustos son los procedentes del estudio multicohorte DAD (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study*)(7), de la cohorte HOPS (*HIV Outpatient Study*) de EE.UU.(8) y los de la base de datos de los hospitales franceses(6). El mecanismo por el que se produce la lesión vascular no es bien conocido. Se sospecha que diversos factores pueden tener importancia, especialmente los relacionados con el tratamiento antirretroviral (TAR). Además, la propia infección por el VIH, el nadir bajo de linfocitos CD4 y la reconstitución inmune, a través de un estado proinflamatorio crónico, se han implicado como predictores independientes de una aterogénesis acelerada en estos pacientes(9-13). Es también probable que exista una interacción con factores genéticos y ambientales, u otros factores todavía poco conocidos(14;15).

Las alteraciones metabólicas constituyen en la actualidad una de las complicaciones más frecuentes del TAR. Los cambios lipídicos y en el metabolismo hidrocarbonado(16-20), y el síndrome de lipodistrofia pueden favorecer el desarrollo prematuro de aterosclerosis. En el estudio prospectivo más numeroso realizado hasta ahora, el estudio DAD(7), en el que se sigue a

más de 23.000 pacientes de varias cohortes para investigar la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), accidentes cerebrovasculares y diabetes mellitus, se ha observado que existe una relación entre la duración de la exposición al TAR y el riesgo de IAM. En la última actualización con más de 94000 personas-año, se confirma esta asociación entre la duración del TAR y el riesgo relativo de IAM, de tal manera que en relación con los no tratados, el riesgo relativo de IAM es de casi el doble al cabo de 1-2 años de tratamiento y de más del cuádruple tras 6 años de tratamiento(21). Tras ajustar por clases de antirretrovirales, la significación estadística se mantuvo entre los tratados con inhibidores de la proteasa (IP), no así entre los que recibían Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN). Aunque la repercusión global de los eventos cardiovasculares en la morbilidad y mortalidad a largo plazo de los pacientes con infección por el VIH es todavía limitada, es previsible que la incidencia de eventos vasculares siga aumentando a medida que se prolongue la duración del TAR. La identificación de los pacientes con aterosclerosis puede ser esencial para la adopción de medidas de prevención de morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes.

La predicción del riesgo cardiovascular global mediante la escala derivada del estudio de Framingham es útil pero puede no ser suficientemente sensible en determinadas poblaciones, como sucede con los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura o hiperlipemia familiar, y los que tienen concentraciones bajas de colesterol HDL o concentraciones elevadas de triglicéridos (>150 mg/dL). Aunque la incidencia de eventos cardiovasculares que se está observando en el estudio DAD en

pacientes con infección por el VIH se aproxima a lo esperable según la predicción de las tablas de Framingham, el número de eventos es todavía limitado y su aplicabilidad fuera del entorno geográfico representado en las cohortes es incierta(7). La limitación de las escalas de Framingham en pacientes con infección por el VIH de nuestro entorno ha sido puesta de manifiesto en un estudio realizado en Barcelona por Knobel *et al.* (22). en el que se observó una elevada prevalencia de aterosclerosis determinada por ecografía carotídea de alta resolución en pacientes cuyo riesgo vascular estimado era bajo. De los 132 pacientes estudiados, el 34% de los que pertenecían al grupo de bajo riesgo cardiovascular según las tablas de Framingham tenían aterosclerosis subclínica.



## 2. Arteriosclerosis como enfermedad sistémica

La arteriosclerosis es un término genérico que se refiere al engrosamiento y el endurecimiento de las arterias, independientemente de su tamaño. Cuando afecta a arterias de mediano y gran calibre se denomina aterosclerosis. Es un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares y que se caracteriza por el engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de la elasticidad. Su lesión básica es la placa de ateroma compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias, y pasa por diferentes estadios. Generalmente se complica mediante la fisura, la erosión o la rotura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, lo que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis. Este hecho causa parte de sus manifestaciones clínicas. De ahí que se utilice el término de enfermedad aterotrombótica, en un intento de incluir ambos procesos en una misma entidad.

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a arterias de diferentes localizaciones simultáneamente pero con diferente grado de progresión. Tiende a asentarse en las arterias que irrigan el corazón (coronarias), el cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y las extremidades inferiores (iliacas y femorales). La afectación vascular en una localización concreta se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla en otros lechos vasculares.

Sus manifestaciones clínicas dependen del lecho vascular afectado. En las coronarias se manifiesta por la aparición de síndrome coronario agudo, IAM o muerte súbita. En el cerebro cursa clínicamente como un accidente

cerebrovascular agudo (ACVA) o como un accidente isquémico transitorio (AIT), y los episodios repetidos pueden desembocar en una demencia multiinfarto. En las arterias periféricas, la expresión clínica más común es la claudicación intermitente o la isquemia aguda de los miembros inferiores.

En cuanto a la forma de presentación, puede ser crónica, por estenosis de la luz arterial, como en la angina estable o la claudicación intermitente, o aguda, por la súbita rotura de la placa y la formación de un trombo, como ocurre en los síndromes coronarios agudos o en los ictus isquémicos.



### **3. Patogénesis de la aterosclerosis. La aterosclerosis como fenómeno inflamatorio (Figuras 1, 2, 3 y 4)**

Diversas líneas de investigación indican el importante papel que juega la inflamación en el inicio, progresión y desestabilización de la placa aterosclerótica(23-26). Se considera que la mayoría de los factores de riesgo conocidos en la aterosclerosis desencadenan una inducción/activación de los genes relacionados con la inflamación a nivel de la pared arterial lo que finalmente se traduce en el reclutamiento, retención y activación de las células inflamatorias mononucleares (monocitos, macrófagos, células T, mastocitos, y células dendríticas) en el espacio subendotelial. Tales células inflamatorias contribuyen al inicio, crecimiento, y eventual rotura de las placas ateroscleróticas y a la trombosis y complicaciones vasooclusivas agudas(23-26). El papel de los fenómenos inflamatorios se apoya en la demostración de que los marcadores circulantes de inflamación añaden información pronóstica en un amplio espectro de contextos clínicos en poblaciones grandes y diversas de pacientes, y que esta información mejora la obtenida con los marcadores de riesgo cardiovascular convencionales(27;28). Una serie de observaciones experimentales apoyan que algunos de estos marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR), pueden no ser simples mediadores de aterosclerosis sino desempeñar también una función patogénica en la fisiopatología de la atero-trombosis a través de diversas acciones biológicas(29-31).

Las zonas más susceptibles a la aterosclerosis incluyen los puntos de estrés de cizallamiento oscilante donde las lipoproteínas aterogénicas parecen

estar retenidas de forma preferencial dentro de la pared arterial, lo que da lugar a su modificación oxidativa y agregación. Según el paradigma más prevalente, diversos estímulos lesionan o activan el endotelio vascular. Entre estos estímulos figuran el estrés de “cizallamiento oscilante”, el estrés oxidativo, las concentraciones aumentadas de lipoproteínas aterogénicas, lipoproteínas modificadas, hiperglucemia, concentraciones elevadas de angiotensina II, concentraciones bajas de colesterol HDL, aumentos en las concentraciones de homocisteína, hipertensión arterial, posiblemente las infecciones crónicas, la activación inmunológica y el tabaquismo.

La activación endotelial origina un aumento en la expresión de ciertos genes pro-inflamatorios, entre los que se hallan moléculas de adhesión como VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular) e ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular), así como la selectina-E que, junto con las quimioquinas de tipo MCP-1 (proteína 1 quimiotáctica de los monocitos) y la interleuquina-8, dan lugar a reclutamiento de leucocitos mononucleares en el subendotelio(23;32).

A nivel de la pared vascular, los monocitos se exponen a otras citoquinas como el M-CSF (factor estimulador de colonias de macrófagos) inducido por lipoproteínas oxidadas retenidas, lo que dará lugar a la diferenciación de los monocitos en macrófagos. Los macrófagos digieren lipoproteínas a través de sus receptores de eliminación no-infrarregulables, lo que origina la formación de células espumosas. Eventualmente, factores quimiotácticos y de crecimiento estimulan la acumulación de células musculares lisas y de matriz en la íntima arterial, lo que se seguirá de la

formación de lesión la fibrograsa típica de la aterosclerosis(23;32). Algunos estudios experimentales que han recurrido a estrategias de desactivación genética, han establecido una relación clave entre la inflamación y la aterogénesis. De esta manera, se ha comprobado en modelos murinos que la deficiencia de MCP-1, interleucina-8, y M-CSF inhibe la aterogénesis a pesar de la presencia de un estímulo lesivo como una hiperlipemia severa(23;32).

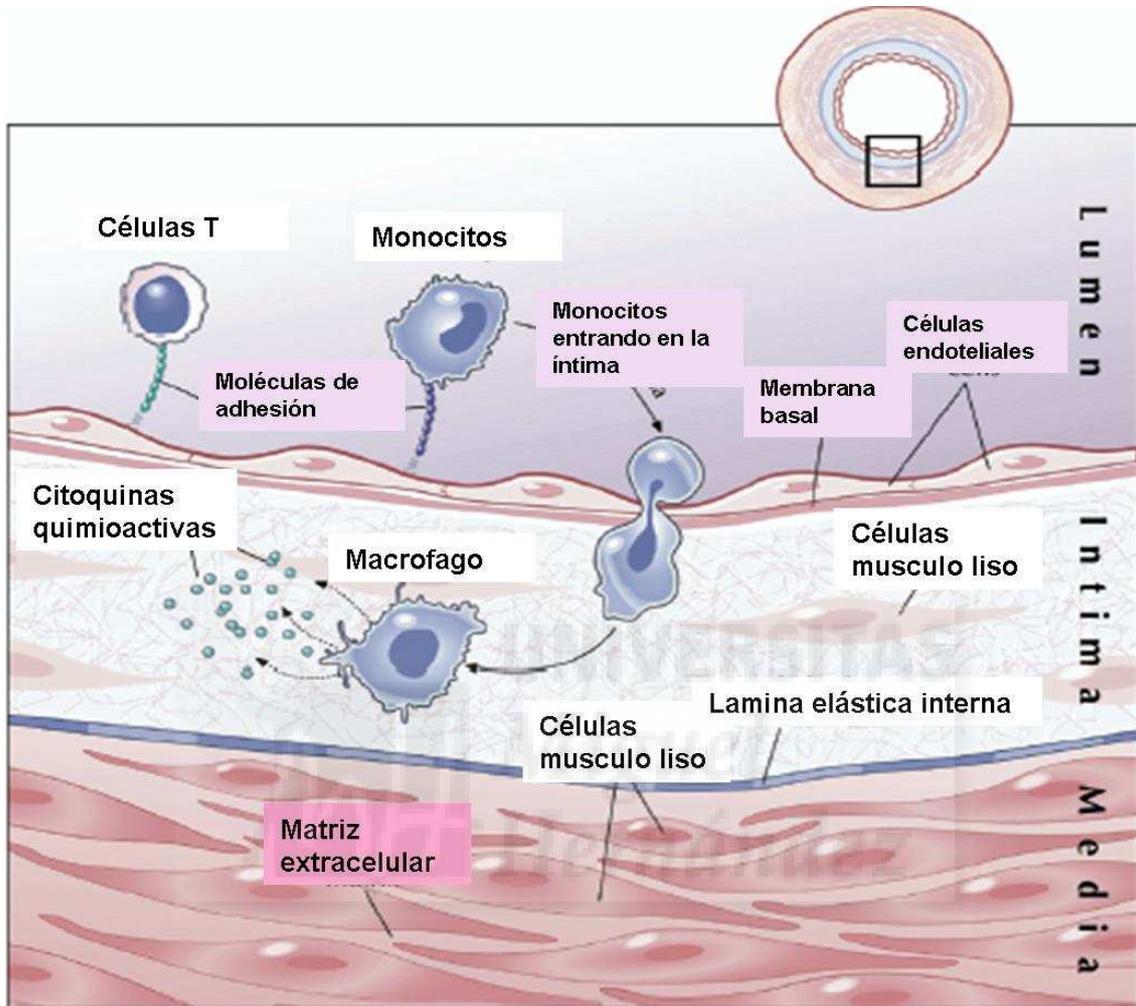
En el contexto clínico de la enfermedad vascular debida a aterosclerosis, la mayoría de las manifestaciones isquémicas potencialmente graves son desencadenadas por el desarrollo de un trombo en una placa aterosclerótica rota(24;25;33). Se cree que las placas ateroscleróticas que contienen un centro rico en lípidos y que sufren inflamación activa son propensas a su ruptura (las denominadas placas vulnerables). La integridad de la capa protectora rica en colágeno, depende del equilibrio que existe entre la síntesis de matriz colágeno y la actividad degradante del interior de la placa. Mientras que las células del músculo liso se encargan de sintetizar matriz, las células inflamatorias pueden contribuir a su degradación.

La rotura de la capa fibrosa puede ser consecuencia del resultado de una excesiva actividad degradatoria dentro de la placa, atribuida fundamentalmente a la acción de una familia de enzimas proteolíticas como las MMP's (metaloproteinasas degradantes de matriz) u otras proteasas, producidas por las células inflamatorias(24;25;33). Además, las células inflamatorias del interior de la placa aterosclerótica actúan como fuente productora de factor tisular que es un importante iniciador de la cascada de la coagulación(24;25;33). Por lo tanto, estas zonas de la placa con alto contenido

lipídico son impregnadas de factor tisular derivado principalmente de las células inflamatorias en apoptosis, por lo que se aumenta de forma considerable el poder aterogénico de la placa(24;25;33).

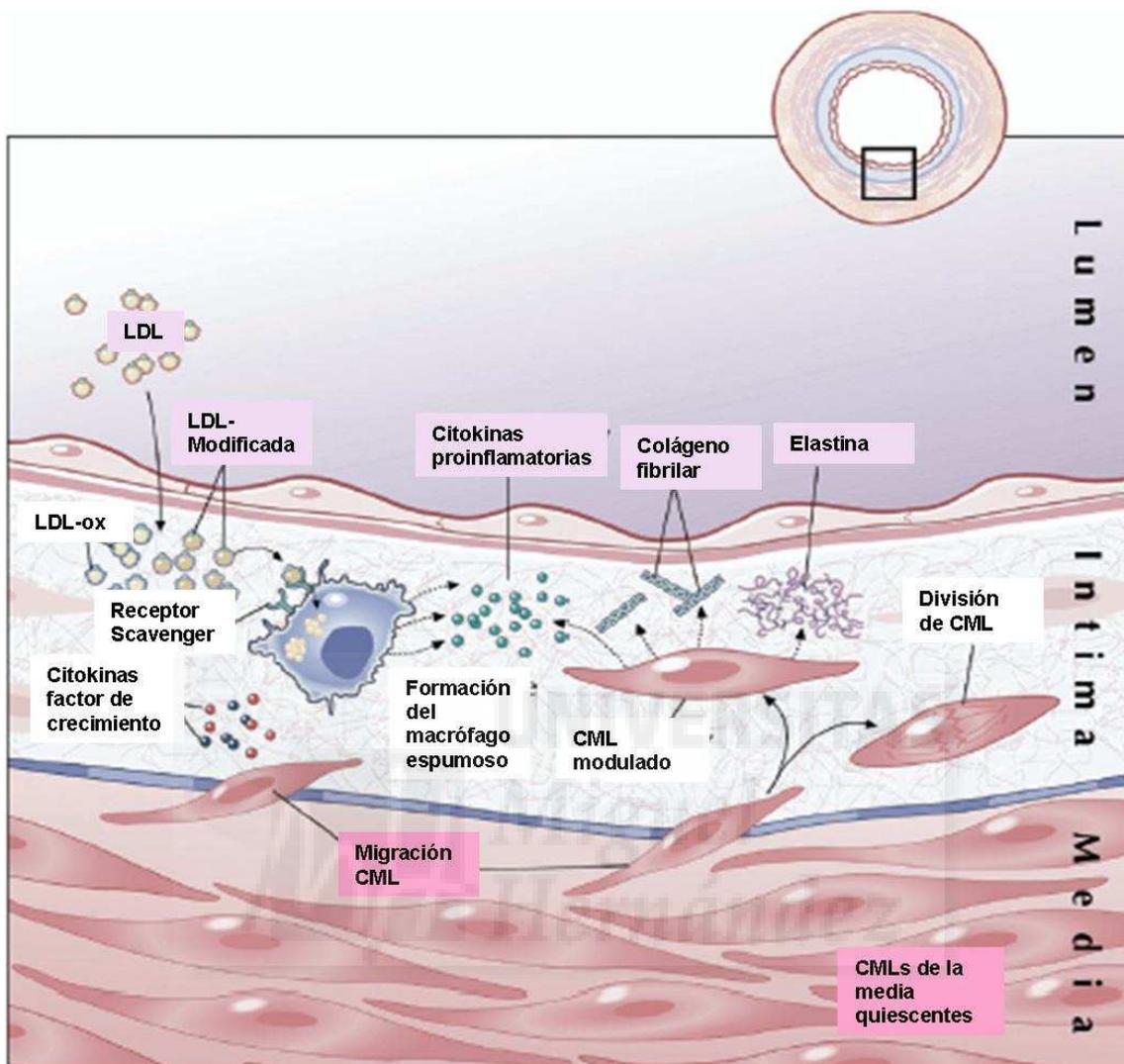
Existen diversos marcadores sistémicos de inflamación que pueden predecir el riesgo cardiovascular. Entre tales marcadores figuran la PCR, interleucina-6 (IL-6), factor alfa de necrosis tumoral, ligando CD40, mieloperoxidasa, amiloide A sérico, moléculas de adhesión celular solubles (VCAM-1 e ICAM-1, P-selectina), metaloproteinasas como el MMP-9, la proteína asociada al embarazo (PAP), la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (LP-LPA2), mieloperoxidasa, y adipocitocinas como la adiponectina citosina antiinflamatoria(27;28;34-36). De todas ellas, la mejor caracterizada es la PCR.

**Figura 1. Transición desde la pared de una arteria normal hasta la lesión aterosclerótica naciente. Modificada de Libby P. *et al* (26)**



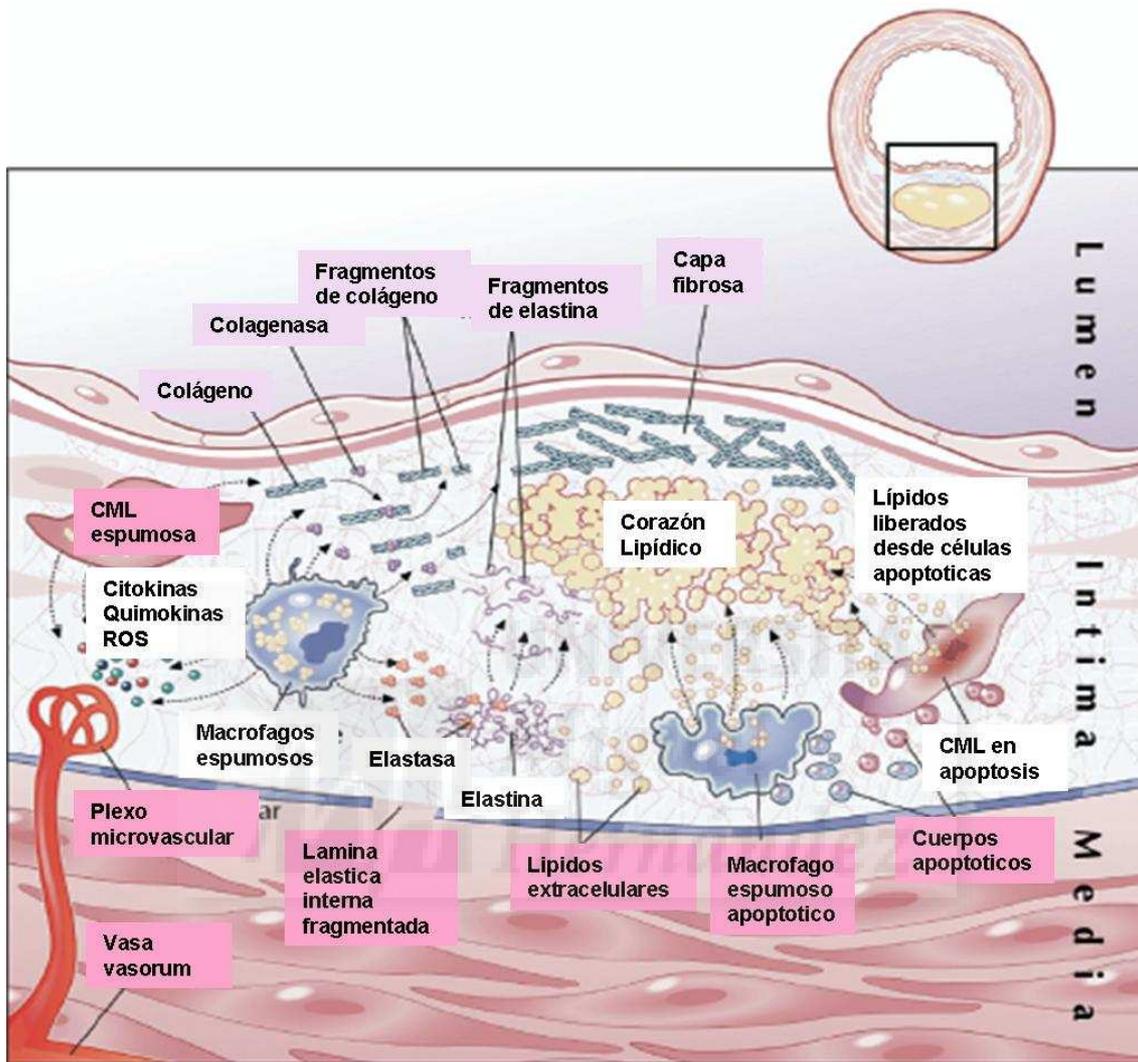
La arteria muscular tiene una estructura trilaminar, formada por las capas íntima, media y adventicia. La íntima está formada por dos capas, la más próxima al lumen donde asientan las células endoteliales sobre una membrana basal, y otra más alejada formada por unas pocas células musculares lisas y matriz extracelular. La lámina elástica interna actúa de separación entre la capa íntima y la túnica media. La media está formada normalmente por células musculares lisas quiescentes que se encuentran inmersas en una matriz extracelular rica en elastina.

Cuando las moléculas asociadas con los factores de riesgo cardiovascular estimulan el estrés oxidativo o inflamatorio, inducen la expresión de moléculas de adhesión y factores de atracción que facilitan la entrada de los leucocitos. En la figura no se representa la adventicia.

Figura 2. Formación de la placa fibrosa. Modificada de Libby P. *et al* (26)

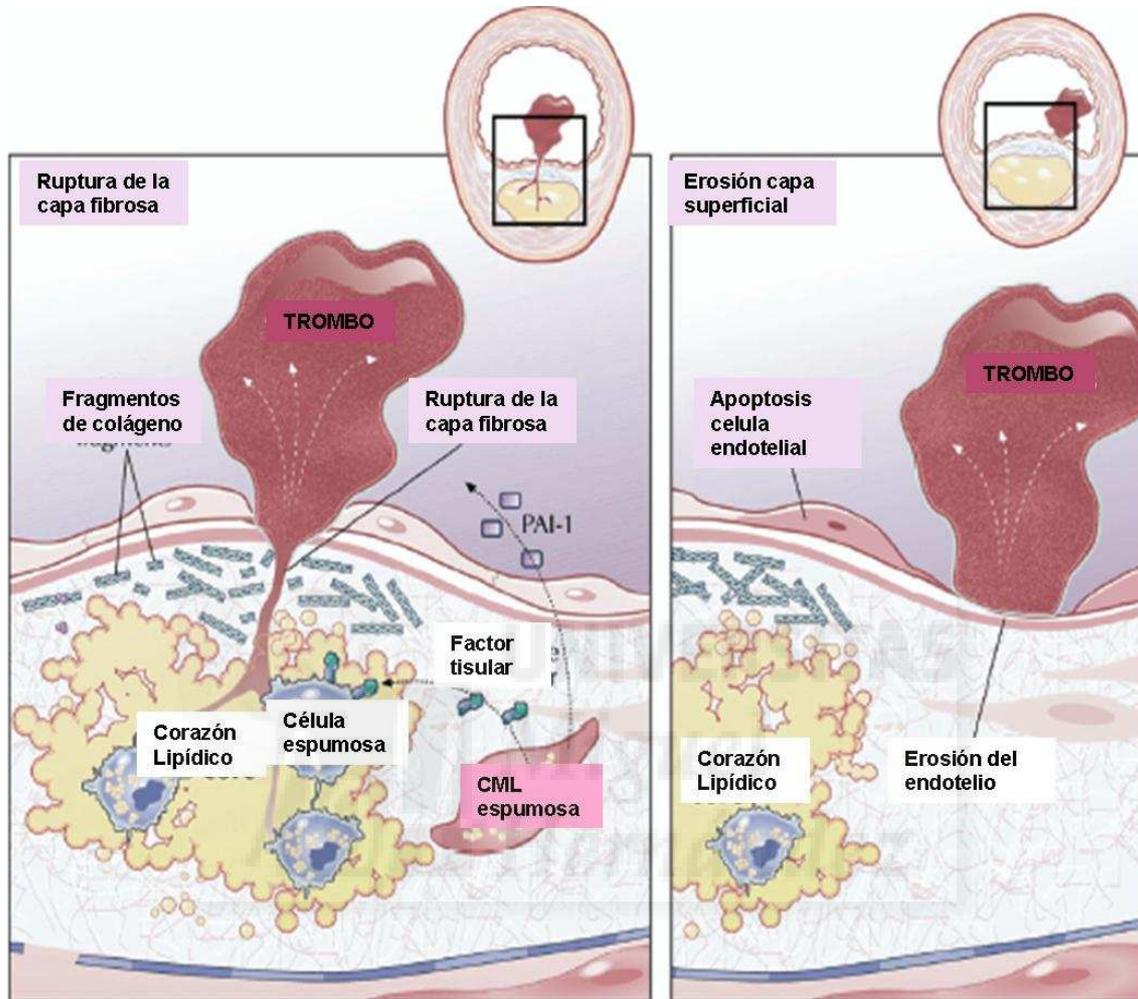
La transición desde la estría grasa hasta la lesión más fibrosa implica la migración de las células musculares lisas (CML) desde la capa media a través de la lámina elástica interna hacia la íntima, donde van a segregar componentes de la matriz extracelular como el colágeno fibrilar y la elastina. Allí se dividen respondiendo a la acción de estímulos de mitogénesis. Los fagocitos mononucleares de la lesión liberan citoquinas quimioatráctivas, mediadores proinflamatorios, leucotrienos, prostaglandinas y especies reactivas del oxígeno (ROS). Cuando las células se someten a un estímulo fibrogénico como el factor de crecimiento beta responden produciendo macromoléculas de matriz extracelular, incluyendo el colágeno fibrilar y elastina. LDLox: lipoproteína de alta densidad oxidada; CML: célula músculo liso.

**Figura 3. Maduración de la placa aterosclerótica. Modificada de Libby P. et al (26)**



Las lesiones más maduras se componen de una capa fibrosa rica en una densa matriz extracelular formada por colágeno y elastina. Debajo de la capa fibrosa se encuentra un corazón lipídico en formación integrado por numerosos macrófagos muertos o agonizantes, detritos celulares, cuerpos apoptóticos y acumulaciones de lípidos extracelulares. Los mediadores proinflamatorios liberados tras la activación de los leucocitos, células endoteliales y de las células musculares lisas (CML) pueden actuar potenciando la muerte celular por apoptosis. Cuando mueren las CML se dificulta la renovación de la matriz extracelular en la capa fibrosa. Además, las células activadas de la lesión, principalmente macrófagos, segregan proteinasas que pueden degradar las macromoléculas de la matriz extracelular. En particular, las colagenasas intersticiales pueden atacar los fragmentos de colágeno de triple hélice debilitando la capa fibrosa. Las elastasas destruyen la elastina requerida para la migración de las células dentro de la lesión. Como consecuencia se produce una remodelación arterial y un ensanchamiento compensatorio para formar en último extremo un aneurisma. Durante la fase de aterogénesis se forman neovasos en la íntima, normalmente como extensión de neovasos procedentes de la capa de la adventicia. ROS: Especies reactivas de oxígeno (estrés oxidativo); CML: Célula músculo liso.

**Figura 4. Complicaciones trombóticas de la aterosclerosis. Modificada de Libby P. *et al* (26)**



La complicación de la placa de ateroma y aparición del trombo sucede por dos mecanismos principales. El primero, representado en la figura de la izquierda, implica la ruptura de la capa fibrosa de la placa tras un proceso de debilitamiento por mecanismos comentados en el texto y en la figura 3. La ruptura de la capa permite la entrada de la sangre con sus factores de coagulación que contactan con el factor tisular expresado por los macrófagos y células de músculo liso (CML). Además, las células endoteliales y CML activadas por el ambiente local de la placa, elaboran inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1) que es un potente inhibidor de las enzimas fibrinolíticas encontradas en la placa (uroquinasa y activador tisular del plasminógeno). Todo esto favorece la formación del trombo. El segundo mecanismo sucedería tras una erosión superficial de las células endoteliales (panel de la derecha), quizás causado por apoptosis de las células endoteliales o descamación.

#### 4. Aterosclerosis e infección por VIH

En la actualidad se desconocen los mecanismos fisiopatológicos implicados en el aumento de riesgo cardiovascular que existe en los pacientes con infección por el VIH. No se sabe si la aterosclerosis acelerada que existe en estos pacientes es debida a la acción del propio virus, al TAR o a una combinación de ambos. Las alteraciones metabólicas provocadas por el propio VIH y el TAR, relacionadas con un mayor riesgo cardiovascular, no explican totalmente la aparición de lesiones ateroscleróticas prematuras, por lo que debe de haber otros mecanismos o mediadores implicados.

Los resultados de los últimos ensayos clínicos le dan especial importancia a la acción del propio virus como mediador principal en la génesis de la aterosclerosis y la aparición de eventos cardiovasculares. Así en el ensayo SMART(37), los pacientes aleatorizados a interrupción terapéutica presentaron más eventos cardiovasculares que los pacientes que continuaron con el TAR. Aunque no existe una explicación clara de este aumento del riesgo cardiovascular, se cree que la activación endotelial provocada por acción del propio virus es un factor dinamizador. Esto ha sido demostrado en los ensayos realizados por Calmy *et al.*(38) y Pappas *et al.*(39) donde observaron que los pacientes aleatorizados a interrupción del TAR presentaron un incremento superior de marcadores de disfunción endotelial relacionados con la replicación viral comparado con los pacientes que continuaron con el TAR. En otros estudios se sugiere que la infección por el VIH *per se* y/o el estado proinflamatorio asociado podrían facilitar el desarrollo de la aterosclerosis(40;41). Se sabe que el VIH por si mismo es capaz de penetrar

con facilidad a través de la membrana celular de las células endoteliales de las arterias coronarias y de la microcirculación cerebral, e iniciar allí reacciones inflamatorias y bioquímicas provocando una activación endotelial. También, la activación endotelial puede suceder en respuesta a citoquinas segregadas por la estimulación de células mononucleares mediada por la acción del VIH o por los efectos de la gp120 y Tat, dos proteínas del virus(42;43). La activación del endotelio inducida por el VIH o por la reacción inflamatoria asociada puede acompañarse de un aumento en la expresión de moléculas de adhesión endoteliales como ICAM-1, VCAM-1, las selectinas E y P, trombosmodulina, activador tisular del plasminógeno (tPA), y PAI-1. Como hemos comentado previamente, estas moléculas se han relacionado con la aparición de eventos cardiovasculares futuros y se consideran biomarcadores de inflamación endotelial y aterosclerosis precoz(44;45). Se ha demostrado un aumento de las concentraciones de ICAM-1, VCAM-1, selectina-E y trombosmodulina en pacientes con infección por el VIH avanzada y con enfermedades oportunistas. Además, se ha observado una correlación entre las concentraciones de ICAM-1 y la progresión de la enfermedad, así como la reducción del número de linfocitos CD4. Por ello, si las moléculas de adhesión indican daño endotelial, este puede asociarse con mayor progresión y severidad de la infección por el VIH(46). En este sentido, la reducción de la replicación viral con el TAR debería reducir la disfunción endotelial asociada al VIH. De hecho, existen varios estudios que han puesto de manifiesto un descenso significativo de las concentraciones de VCAM-1 e ICAM-1 y una mejoría de la vasodilatación flujo-dependiente medida en la arteria braquial durante el TAR(47;48). Sin embargo,

otros investigadores han sugerido que el TAR también activa las células(49). De Gadeano *et al* observaron que las concentraciones de selectina-P, tPA y PAI-1 fueron mayores en los pacientes con infección por el VIH tratados con IP o ITINN que en los *naïve*. Además se observó una asociación entre las concentraciones plasmáticas de lípidos y los biomarcadores endoteliales(49). Por lo tanto, no puede excluirse que el TAR induzca de forma directa o indirecta activación endotelial. Zhong *et al*. encontraron que ritonavir e indinavir podrían provocar disfunción endotelial, con afectación del ADN mitocondrial y muerte celular, independientemente de las alteraciones lipídicas asociadas(50). Estos resultados también han sido corroborados en otros estudios donde se ha observado un aumento de PAI-1 en pacientes con infección por el VIH y síndrome metabólico tratados con IP. Las concentraciones de PAI-1 se relacionaron con el tratamiento con IP, con las concentraciones de triglicéridos, concentraciones de insulina y el índice de masa corporal(51). Estos hallazgos sugieren que el TAR podría dañar al endotelio de una forma directa o indirecta a través de las alteraciones metabólicas que provoca.

En la tabla 1 se resumen los principales estudios transversales y prospectivos que han evaluado la relación entre aterosclerosis precoz e infección por el VIH, TAR y factores de riesgo tradicionales. Aunque existen discrepancias, los principales estudios concluyen que los factores que más influyen en la aterosclerosis precoz son los factores de riesgo tradicionales (edad, hipertensión arterial, tabaco, lípidos, índice de masa corporal, puntuación escalas Framingham, etc). Los pacientes con infección por el VIH tienen más aterosclerosis (evaluada mediante la determinación del grosor

intima media, la presencia de placas en la carótida o el índice de calcio coronario) comparado con los pacientes no infectados por el VIH y una mayor incidencia de eventos coronarios que la población no infectada(52-54). Por otro lado el TAR, principalmente los IP parece asociarse con un mayor riesgo de eventos(21) lo que sugiere que el TAR con estos fármacos podría actuar favoreciendo la aparición de aterosclerosis, bien directamente o a través de las alteraciones metabólicas que produce.



**Tabla 1. Estudios transversales y prospectivos que han evaluado la asociación entre aterosclerosis prematura e infección por VIH, TAR y factores de riesgo tradicionales**

Autores, año	Tipo de estudio	Variable evaluación aterosclerosis	N. de pacientes con infección por el VIH	N. de pacientes sin infección por el VIH	Asociación con la infección por VIH	Asociación con IP	Factores de riesgo tradicionales asociados con aterosclerosis
Maggi, 2004(55)	T	GIM	293	–	–	SI	Edad, tabaco, número bajo de CD4
Jericó, 2006(56)	T	GIM	132	–	–	SI	Edad, HTA, hiperlipidemia
De Saint Martin, 2006(57)	T	GIM	154	–	–	SI	Edad, HTA hiperTG
Lorenz, 2007(58)	T	GIM	292	1168	SI	SI	Edad, IMC, tabaco, HTA.
Depairon 2001(59)	T	GIM	168	68	SI	NO	Tabaco, hiperlipemia
Hsue, 2004(9)	T	GIM	148	63	SI	NO	Edad, tabaco, HTA, raza, LDL elevada, número bajo de CD4
Currier, 2005(60)	P	GIM	88	44	NO	NO	Edad, IMC, HiperTG, cHDL baja.
Mangili, 2006(61)	T	GIM y Calcio coronario	327	–	–	NO	Edad, IMC, HTA, PCR
Lebech, 2007(62)	T	GIM	25	14	NO	NO	cHDL baja
Calmy, 2008(38)	P	Marcadores bioquímicos	145	–	SI	–	–
Papasawas, 2008(39)	P	Marcadores bioquímicos	45	–	SI	–	–
Husue, 2008(63)	T	GIM	363	92	SI	SI	Edad, cintura, CT, cLDL, HTA y glucosa
Smieja, 2008(64)	T	GIM	268	326	NO	–	–

T: Transversal; P: Prospectivo; IP: Inhibidores de la proteasa; IMC: Índice de masa corporal; HTA: Hipertensión arterial; HiperTG: Hipertrigliceridemia; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; PCR: Proteína C reactiva.

## 5. Aspectos epidemiológicos de la aterosclerosis

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en nuestro país. En el año 2000, último año del que se dispone de datos de ámbito nacional, las ECV causaron 124.000 muertes (el 34,8% del total; el 29,4% en varones y el 36,1% en mujeres)(65). Entre las ECV, la cardiopatía isquémica (CI) fue la primera causa de muerte en los varones seguida de la enfermedad cerebrovascular, mientras que en las mujeres fue a la inversa(66).

En cuanto a su distribución por comunidades autónomas, la mortalidad por CI es más alta en Canarias, Comunidad Valenciana, Murcia y Andalucía, y es menos frecuente en Madrid, Navarra y Castilla y León, siguiendo un patrón decreciente desde los territorios insulares al sur de la península, levante, centro y norte(67). Esta diferente mortalidad entre comunidades no se explica completamente con la distinta prevalencia de los factores de riesgo clásicos en ellas, por lo que otros factores como el nivel socioeconómico, los factores dietéticos o la actividad física pueden desempeñar un papel importante.

Al comparar con otros países, nuestra tasa de mortalidad coronaria ajustada por edad, es similar a la de los países mediterráneos y claramente inferior a las del centro y norte de Europa. Respecto a las tasas de mortalidad cerebrovascular, compartimos con los países mediterráneos una posición media-baja en el contexto europeo(68).

Desde mediados de la década de los setenta se ha producido en nuestro país un descenso de las tasas ajustadas por edad de la mortalidad por ECV, fundamentalmente a expensas de la mortalidad cerebrovascular y, en menor

medida, debido al descenso de la mortalidad por CI. Esta tendencia descendente se ha producido en todas las comunidades autónomas(69).

Sin embargo, y debido fundamentalmente al envejecimiento de la población, el número de muertes por CI sigue aumentando(69). Respecto a las tasas de morbilidad hospitalaria de las ECV, no ha parado de aumentar desde la década de los noventa(69). Por ello, el impacto sanitario y social de estas enfermedades seguirá incrementándose durante los próximos años.



## 6. Presentación de los trabajos

### 6.1. Artículo 1. *Papel de la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral en pacientes con infección por el VIH*

La PCR es una proteína de fase aguda con una vida plasmática de 19 horas, conocida por su capacidad para precipitar el polisacárido-C del neumococo. Es un miembro de la familia pentraxina de proteínas dependientes del calcio que se unen a ligandos, implicadas en el sistema inmunológico innato y producidas casi exclusivamente por el hígado en respuesta a la IL-6 después de una lesión tisular, una infección u otros estímulos inflamatorios. La molécula de PCR humana está compuesta de cinco cadenas idénticas de polipéptidos no glicosilados que contienen cada una 206 aminoácidos(70). Las concentraciones de PCR en sangre pueden ser medidas y reproducidas de forma exacta hasta valores muy bajos mediante análisis de alta sensibilidad recientemente desarrollados. Se trata de una molécula estable con una vida media prolongada que no exhibe variaciones circadianas. En la población general se aprecia que las concentraciones de PCR tienden a mantenerse estables de forma característica para cada persona a excepción de incrementos ocasionales asociados a infecciones, traumatismos o inflamaciones subclínicas. Las concentraciones de PCR pueden estar reguladas genéticamente(71-73).

Los mecanismos precisos de aumento de la PCR en las enfermedades vasculares no están del todo claros y, en este sentido, se han propuesto varios mecanismos posibles entre los que se incluyen(26): 1) aumento de la liberación

de IL-1 e IL-6 desde el foco inflamatorio dentro de la placa aterosclerótica lo que origina una sobreproducción hepática de PCR; 2) lesión miocítica secundaria a oclusión vascular que provoca una respuesta de fase aguda; y 3) estímulos sistémicos (p. ej: infecciones crónicas) que desencadenan una reacción inflamatoria que origina un aumento de las concentraciones de PCR así como inflamación vascular.

La PCR, determinada con técnicas de alta sensibilidad (PCRus), es el marcador de inflamación más estudiado en el ámbito de la aterosclerosis. Actualmente parece el marcador biológico más prometedor, aunque todavía hay controversia en cuanto a su utilización en la práctica clínica. Los valores elevados de PCR se han relacionado con diversos factores, como la hipertensión arterial, el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, la obesidad, la terapia hormonal sustitutiva y las infecciones e inflamaciones crónicas. La actividad física, la pérdida de peso y el tratamiento con estatinas, niacina o fibratos se relacionan con una disminución de los valores de PCRus(27).

Su potencial utilidad clínica se debe a su valor predictivo de enfermedad coronaria en la población aparentemente sana(13;74). En un estudio prospectivo realizado en más de 2000 pacientes(74), después de ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular, el riesgo relativo para IAM fue de 1,45 (IC 95%, 1,25-1,68) cuando se comparó los pacientes que estaban en el tercil más elevado de la PCR con aquellos que estaban en el tercil más bajo. La PCR ha añadido información a la proporcionada por los factores de riesgo clásicos en la predicción del riesgo cardiovascular. En el estudio *Women's Health*

*Study*(75), un valor de la PCR > 3 mg/l demostró el mismo valor pronóstico en cuanto a supervivencia libre de eventos que la presencia del síndrome metabólico. Los valores de PCR y el cociente colesterol total/cHDL resultaron los únicos predictores independientes de eventos cardiovasculares tras el ajuste por los factores de riesgo tradicionales. Asimismo, se mostró como un predictor de riesgo en mujeres con valores de cLDL inferiores a 130 mg/dl. En el estudio ARIC (*Atherosclerotic Risk in Communities Study*)(76), el riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria tras el ajuste por los factores de riesgo tradicionales, para valores de PCR > 3,0 mg/l, fue de 1,72 (IC del 95%, 1,24-2,39), y en el estudio MONICA se obtuvo una razón de riesgo de 1,5 (IC del 95%, 1,4-1,97) tras ajustar por diferentes factores de riesgo(77). Resultados similares se obtuvieron en mujeres incluidas en el *Nurses' Health Study* y en varones incluidos en el estudio *Health Professionals Follow Up Study*(78), así como en el metaanálisis publicado por Danesh *et al.*(13).

En pacientes con enfermedad coronaria estable y en el síndrome coronario agudo, la PCR ha demostrado que predice recurrencia de eventos y mortalidad, incluso con independencia de los valores de las troponinas cardiacas y tras el ajuste por otros factores pronósticos. Sin embargo, el punto de corte óptimo de PCRus en este contexto todavía está por determinar, y no hay evidencia de que su empleo ayude a identificar a los pacientes con síndrome coronario agudo que se beneficiarían de un tratamiento particular. En cuanto a su papel como potencial objetivo terapéutico, se ha podido comprobar que las estatinas reducen los valores de PCR por mecanismos independientes de sus efectos sobre las concentraciones lipídicas. Esta respuesta

antiinflamatoria se observó en estudios con pravastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina y simvastatina, lo que señala un efecto de clase(79). Por otra parte, la magnitud del beneficio derivado de las estatinas en los ensayos clínicos es superior al basado únicamente en la reducción de cLDL, y los pacientes que reciben estatinas parecen tener un mejor pronóstico incluso con valores de cLDL comparables(79). Sin embargo, la utilidad de la PCRus como objetivo terapéutico y como parámetro para monitorizar la respuesta a fármacos como las estatinas, en particular en prevención primaria, no ha sido todavía plenamente establecida y en la actualidad no está recomendada su determinación para este propósito. Hoy en día, se considera que la determinación de PCRus tiene utilidad para complementar la estratificación del riesgo cardiovascular en la población sana con riesgo cardiovascular moderado (10-20% en 10 años). Los puntos de corte establecidos son < 1 mg/l (RR bajo), 1-3 mg/l (RR intermedio) y > 3 mg/l (RR elevado) (Figura 5). No se recomienda su empleo indiscriminado para la valoración del riesgo cardiovascular (clase III, nivel de evidencia C)(80).

### **Proteína C reactiva y patogenia de la aterosclerosis**

Se ha debatido si los efectos celulares ulteriores de la PCR pueden contribuir directamente a la aterotrombosis, convirtiéndose así en un factor de riesgo además de ser un marcador de riesgo. Información reciente sugiere que la PCR puede también estar producida por las células de la pared vascular donde puede ejercer efectos proinflamatorios y estimular la captación de LDL por macrófagos, contribuyendo de este modo a la patogenia de la aterotrombosis(29;30). Se ha identificado PCR inmunorreactiva en placas de

ateroma y agregados de PCR unidos a LDL, mientras que la PCR nativa puede unirse a LDL oxidada dando lugar a la activación del complemento(70;81). La activación del complemento, conocida como potencialmente implicada en la aterogénesis, puede ser uno de los mecanismos mediante el cual la PCR podría contribuir a la aterogénesis. Otros mecanismos celulares factibles que podrían contribuir a los efectos proaterogénicos de la PCR incluyen su capacidad de estimular la captación celular de LDL, que facilita la formación de células espumosas, de inducir la expresión del factor tisular en monocitos cultivados, y facilitar la expresión de moléculas proinflamatorias en cultivos celulares(26).

### **Proteína C reactiva en pacientes con infección por el VIH**

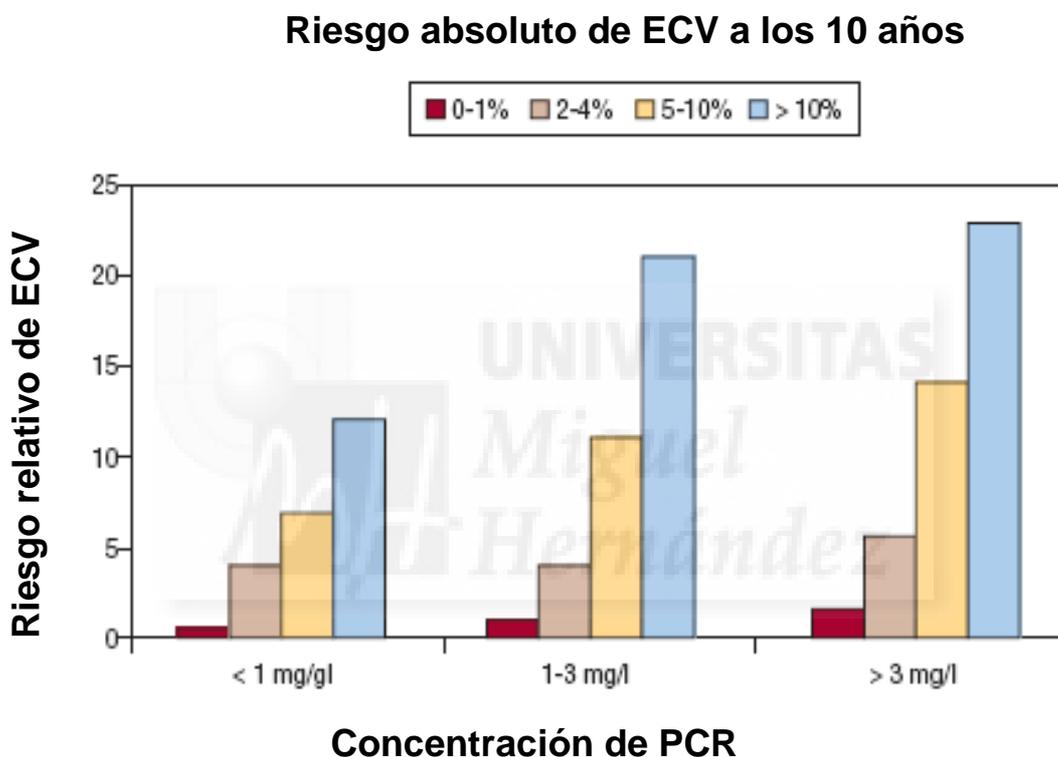
Existe escasa experiencia sobre la utilidad de la PCR como marcador de enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. Los datos disponibles son muy limitados, con resultados dispares e incluso contradictorios(82-85). En un estudio que incluyó a 139 pacientes con infección VIH procedentes de la cohorte SCOPE, se encontraron concentraciones de PCR ultrasensible significativamente más elevadas que en controles VIH negativos, pero no hubo correlación de la PCR con el grosor íntima media (GIM) carotídeo ni con los factores de riesgo cardiovascular(82). La infección por el VIH se asocia a una activación inmunológica crónica y a un estado proinflamatorio(86) que podría incrementar las concentraciones de PCRus y así explicar el aumento del riesgo cardiovascular que existe en estos pacientes. Las investigaciones de la cohorte MACS (*Multicenter AIDS Cohort Study*) una cohorte de varones homosexuales con infección por el VIH, encontraron que la

PCR es un marcador de progresión de la enfermedad por VIH. Sin embargo, este estudio, fue llevado a cabo durante la época previa a la introducción del TAR de alta eficacia, y no se obtuvo información en lo que respecta a la relación de la PCR con el riesgo cardiovascular(87).

En esta memoria se presenta un trabajo que trata de aportar nueva información en la evaluación de la PCRus y aclarar si podría ser considerada un factor de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH. Para ello, se ha diseñado un estudio transversal y se han analizado las relaciones existentes entre las concentraciones de PCRus y los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y con otros factores asociados a la infección por el VIH y el TAR.



Figura 5. Riesgo relativo ajustado de enfermedad cardiovascular (ECV) según la concentración de proteína C reactiva (PCR) y los valores de riesgo absoluto de enfermedad coronaria a 10 años según el algoritmo de Framingham en la población del Women’s Health Study. Tomada de Lloyd-Jones *et al*(88)



## **6.2. Artículo 2. Prevalencia y características del síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH en una cohorte del área mediterránea**

El síndrome metabólico (SM) ha sido definido en el tercer documento del grupo de expertos del *National Cholesterol Educational Program (NCEP), Adult Treatment Panel III* o ATP III(89), como la constelación de factores de riesgo cardiovascular lipídicos y no lipídicos, habitualmente asociados a variables relacionadas con el estilo de vida, como obesidad y sedentarismo. Para el diagnóstico del síndrome es necesario que se cumplan tres o más de los siguientes criterios: obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres); triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL; cHDL < 40 mg/dL en varones y < 50 mg/dL en mujeres; presión arterial  $\geq 130/ \geq 85$  mmHg; y glucosa en ayunas  $\geq 110$  mg/dL. Recientemente la *International Diabetes Federation (IDF)*(90) ha revisado la definición de SM y ha modificado los criterios para establecer el diagnóstico. Las diferencias principales con respecto a los criterios del ATP III están en la definición de obesidad abdominal, que difiere dependiendo de la raza (para europeos es circunferencia de cintura  $\geq 94$  cm para varones y  $\geq 80$  cm para mujeres) y al hecho de que su presencia es imprescindible para considerar la existencia de SM; y en la cifra para definir hiperglucemia que se reduce a  $\geq 100$  mg/dL (5,4 mmol/l). La causa fundamental de este cambio se debe a la importancia que tiene el diámetro de la cintura como factor de riesgo cardiovascular y de diabetes mellitus.

El aumento del tejido adiposo como consecuencia de las dietas hipercalóricas y el bajo gasto energético, y en particular el incremento de la grasa visceral abdominal, tienen un papel primordial en la patogenia y la

morbilidad del SM. Se asocia de forma casi constante a un aumento de la insulinemia y resistencia a su acción en tejidos periféricos. La hiperinsulinemia, promovida por las dietas hipercalóricas y el sedentarismo, se produce por aumento de la secreción pancreática y una disminución de la extracción hepática de insulina. Hay pacientes insulinoresistentes sin obesidad y, al contrario, individuos obesos sin insulinoresistencia, por lo que cabe pensar que en el desarrollo de la insulinoresistencia no sólo participan factores medioambientales, sino también genéticos.

El tejido adiposo es un órgano que secreta una gran variedad de moléculas, conocidas como adipocinas (TNF $\alpha$ , IL-6, leptina, adiponectina y resistina), que actúan en muy distintas localizaciones.

La adiponectina es la más abundante de las hormonas procedentes del tejido adiposo, aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y tiene, además, un efecto antiinflamatorio. Las señales procedentes del tejido adiposo a través de estas adipocinas (adiponectina y otros péptidos del tejido adiposo) actúan en el cerebelo y el mesencéfalo a través de distintas señales (monoaminas, neuropéptidos, etc.), y modulan el apetito y la función de distintos órganos, como el páncreas o el músculo(91) . Hay una excelente correlación inversa entre las concentraciones sanguíneas de adipocinas y los hallazgos histológicos que indican disfunción endotelial, lo que crea un ambiente favorable para el desarrollo de la arteriosclerosis.

La obesidad abdominal favorece la aparición de dislipemia e hipertensión, así como la alteración de las concentraciones de glucemia en

ayunas. La circunferencia de la cintura, como reflejo del tejido adiposo visceral, se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular(92) .

En el *Women's Health Study*(80) se demostró un aumento paralelo de los componentes del SM y las concentraciones de PCRus. Además, el estudio WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) demostró que el SM es un predictor más importante de diabetes que la propia PCR(93) .

La concentración de glucosa en ayunas es una variable con un alto valor predictivo positivo de resistencia a la insulina: unos valores entre 110 y 126 mg/dL son altamente predictivos de insulinoresistencia e hiperinsulinismo. No es un indicador sensible, ya que la mayoría de los insulinoresistentes con hiperinsulinismo tiene una concentración de glucosa en ayunas < 110 mg/dL. Una glucemia elevada en ayunas y unos valores posprandiales de glucosa elevados a las 2 h de la ingesta de 75 g de glucosa son una característica común del SM. Aunque el papel del metabolismo alterado de la glucosa en el SM no está suficientemente establecido, la elevación de la glucosa en el plasma puede inducir alteraciones en las proteínas y las lipoproteínas plasmáticas, produciendo así los llamados productos finales de glucosilación (AGE) que están implicados en el daño en el órgano diana y en el proceso de la aterogénesis.

El nexo común entre todos estos factores de riesgo parece ser la resistencia insulínica. Cuando hay resistencia a la insulina, el páncreas intenta compensar esta situación mediante un hiperinsulinismo, que puede durar años y que clínicamente se observa como una intolerancia a la glucosa, con cifras que no alcanzan los valores diagnósticos de diabetes. La falta de acción

inhibidora de la lipólisis sobre los adipocitos produce una activación de la lipólisis de los triglicéridos y la liberación a la circulación periférica de ácidos grasos libres. Tanto la hiperinsulinemia como estos ácidos grasos libres disminuyen la acción en el tejido adiposo de una enzima catalítica que es la lipoproteinlipasa, con lo que se produce un aumento de la producción de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Pero, además, esta lipasa impide la transferencia de ésteres de colesterol desde las partículas de VLDL a las de cHDL, de tal forma que al disminuir la actividad de la lipasa se dificulta el transporte reverso de los ésteres de colesterol desde el tejido periférico hacia el hígado.

El fenotipo lipoproteínico en el SM incluye un aumento de los triglicéridos plasmáticos y una reducción de los valores de cHDL. El cLDL no está marcadamente elevado. Sin embargo, se trata de unas partículas con unas propiedades bioquímicas diferentes, ya que son LDL pequeñas y densas con un bajo contenido en ésteres de colesterol y un alto poder aterogénico. Por una parte, son tomadas por los macrófagos, que se convierten en células espumosas y, por otra, tienen una acción local inflamatoria. Ambas vías facilitan la formación de la placa de ateroma.

El papel de las concentraciones bajas de cHDL en el proceso de la aterosclerosis no es bien conocido. Las HDL ricas en triglicéridos cedidos por las VLDL presentan la hidrólisis de la lipasa hepática, pierden su poder antioxidante y antiinflamatorio y acortan su vida media, por lo que el cHDL total desciende. Esta disminución supone un riesgo de enfermedad cardiovascular, independientemente de los valores de cLDL y triglicéridos en sangre. Los

valores bajos de cHDL se pueden presentar de forma aislada o asociado a otros factores de riesgo, en cuyo caso el riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa de dos a tres veces con respecto al HDL bajo aislado(94) .

La insulinorresistencia y el hiperinsulinismo del SM pueden promover *per se* HTA. La prevalencia de HTA entre los pacientes obesos es del 25-50%. Aproximadamente el 50% de los pacientes con HTA esencial tiene insulinorresistencia e hiperinsulinemia, y éste es uno de los determinantes más importantes del incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular. En el estudio *Hypertension Optimal Treatment (HOT study)* se observó que una presión arterial diastólica (PAD) inferior a 83 mmHg se asociaba con una menor incidencia de eventos cardiovasculares(95). Entre los pacientes con diabetes mellitus incluidos en el mismo estudio se observó que al alcanzar cifras de PAD inferiores a 80 mmHg se obtenía una reducción de los eventos cardiovasculares del 51%. Un importante número de estudios demuestra que la HTA se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular, tales como la dislipemia y la obesidad central. Un tercio de los pacientes hipertensos tiene una relación TG/cHDL(triglicéridos/colesterol HDL) en plasma alta, circunstancia que condiciona un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular(96).

Es posible que la presión arterial elevada en presencia de dislipemia favorezca el aumento de la filtración de lipoproteínas pequeñas a través de los capilares, produciéndose así un aumento de la concentración de lipoproteínas aterogénicas en el tejido intersticial, lo que favorece el depósito de colesterol en la pared de las arterias y en los macrófagos.

Últimamente se ha producido un especial interés por los PPARS o receptores de la activación de peroxisomas. Son receptores nucleares que activan la transcripción de distintos genes reguladores. Estos receptores se estimulan ante determinados pequeños componentes lipofílicos, como la testosterona, los estrógenos, el ácido retinoico, la hormona tiroidea, los ácidos biliares y la vitamina D, y actúan como factores de transcripción, controlando la expresión de genes específicos con un papel central en la regulación del almacenamiento y el catabolismo de las grasas de la dieta. Se ha demostrado que son el eslabón entre el SM y la aterosclerosis, y están expresados en todas las células involucradas en la aterogénesis: células endoteliales, células musculares lisas, macrófagos, linfocitos, etc.(97). Se han estado utilizando algunos agonistas de los receptores PPAR gamma (glitazonas) en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Estos fármacos disminuyen la glucosa plasmática y la insulinemia, mejoran el perfil lipídico y tienen un efecto protector en cuanto al desarrollo de aterosclerosis en pacientes con DM2.

### **Síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular**

A pesar de la dificultad para la comparación de estudios de morbilidad debido a las diferentes cohortes estudiadas y a la utilización de diferentes criterios diagnósticos de SM, múltiples estudios publicados en los últimos años han puesto de manifiesto la relación del SM con la mortalidad por todas las causas (riesgo relativo [RR] = 1,4) y mortalidad cardiovascular (RR = 2). Estos datos son similares en ambos sexos tras ajustar por edad, concentraciones de colesterol y tabaquismo(98).

En un estudio prospectivo finlandés llevado a cabo en Koupio se examinó la relación entre SM y enfermedad cardiovascular en varones de mediana edad seguidos durante 11 años. Utilizando los criterios diagnósticos de la ATP-III(89) y la Organización Mundial de la Salud, incluso en ausencia de diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular previa, la mortalidad coronaria fue 3 veces mayor en los pacientes con SM, después del ajuste estadístico para los demás factores de riesgo. Se estimó que el SM explicaba el 18% del riesgo de enfermedad cardiovascular(99). Este aumento de la mortalidad ya se detectaba en fases precoces, incluso antes del desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes.

En otros estudios se han encontrado resultados similares y, además, se ha observado que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta de forma exponencial cuando se asocian más de 3 componentes del SM(100).

En el estudio WOSCOPS realizado en pacientes con hipercolesterolemia que recibían pravastatina como prevención primaria, se observó tras un seguimiento de 5 años que los pacientes que presentaban SM (que correspondía al 26% de la casuística), tuvieron un riesgo mayor de presentar un IAM o muerte cardiovascular (riesgo relativo, 1,3) tras el ajuste para otros factores(93).

Recientemente, en un estudio basado en datos de la tercera encuesta de salud llevada a cabo en Estados Unidos, se ha puesto de manifiesto que el SM se asociaba con IAM e ictus (odds ratio [OR] = 2,05 y 2,16) tanto en varones como en mujeres. Además, el número de variables del síndrome se

relacionó con la severidad de las lesiones angiográficas en las arterias coronarias y sus complicaciones clínicas(101).

En las personas mayores de 50 años del estudio NHANES III, la mayor prevalencia de enfermedad coronaria se produjo en el grupo de pacientes con diabetes mellitus y SM (19%), seguida por los sujetos que padecían SM (13,4%) sin diabetes. Los diabéticos sin el síndrome mostraron una prevalencia mucho menor (7,5%). El SM incrementó el riesgo de enfermedad coronaria incluso en ausencia de diabetes(102).

El diagnóstico de SM supone un incremento del riesgo cardiovascular superior al determinado por la obesidad sin criterios diagnósticos de SM. Así parece deducirse del estudio WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*) (103), en el que se analizó a 780 mujeres remitidas para la realización de coronariografía por una posible cardiopatía isquémica. Fueron divididas en grupos, según el índice de masa corporal, y dentro de cada uno de estos grupos, según la presencia o no de diabetes, SM o metabólicamente normales. En este estudio sólo el SM o la diabetes se relacionaron con la presencia de enfermedad coronaria angiográficamente significativa, y con un riesgo doble de morbilidad cardiovascular (IAM, ictus, insuficiencia cardíaca) o de mortalidad por cualquier causa. Por el contrario, la obesidad sin SM o diabetes no suponía aumento del riesgo de sufrir episodios cardiovasculares.

Respecto a los estudios realizados en prevención secundaria, cabe destacar el realizado por Olijhoek *et al.*(104), en el que se obtuvo una prevalencia de SM del 45% y en el que un 21% de los pacientes presentaba enfermedad cardiovascular. Sólo el 38% mostró glucemias normales. El SM se

relacionó muy bien con el grosor de la íntima media carotídeo y con la concentración de albuminuria.

La fuerte asociación entre SM y enfermedad cardiovascular no es universal. Los varones negros tienen una mayor prevalencia de SM sin aumento de la frecuencia de IAM. El estudio *Strong Heart Study* fue realizado sobre 2283 indios americanos con SM y con resistencia a la insulina, pero sin diabetes y libres de enfermedad cardiovascular de base. A pesar de observarse una alta prevalencia de insulinoresistencia, sólo el 7,9% desarrolló enfermedad cardiovascular en un seguimiento de 8 años(105).

En España no existen estudios prospectivos que aporten información acerca de la mortalidad y la morbilidad que genera el SM en nuestro país. En el 2003 se publicó un estudio observacional transversal para conocer la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en una población con cardiopatía isquémica; la prevalencia de SM en esta cohorte fue 5 veces mayor que en el grupo control sin cardiopatía isquémica(106).

### **Síndrome metabólico en pacientes con infección por VIH**

Existen cada vez más evidencias de que las alteraciones metabólicas que ocurren en los pacientes con infección por el VIH en TAR aceleran el desarrollo de arteriosclerosis y aumentan la incidencia de eventos cardiovasculares(7;107). Los trastornos metabólicos más frecuentes son las alteraciones lipídicas, a menudo asociadas a redistribución de la grasa periférica y abdominal y resistencia a la insulina(108). Estos cambios se han relacionado sobretodo con pautas que contienen IP y recuerdan a los observados en el SM(108).

A pesar de las similitudes entre las alteraciones metabólicas asociadas al TAR y el SM, la información disponible sobre la prevalencia de este síndrome en la población infectada por el VIH es relativamente limitada(99;107). Se han descrito tasas de prevalencia entre el 8,5%(109) y el 45,4%(99), diferencias atribuibles probablemente a las características demográficas de los pacientes incluidos en los estudios y a los fármacos antirretrovíricos administrados.

Los mecanismos por los que el TAR o el propio VIH podrían favorecer la aparición de SM son desconocidos. La dislipemia y el SM comparten mecanismos fisiopatológicos similares, por lo que el TAR podría favorecer la aparición de SM por mecanismos similares a los de producción de dislipemia. Así, se sabe que los pacientes tratados con IP tienen una acumulación de grasa intramiocelular anormalmente elevada(110), lo que favorece la aparición de resistencia a la insulina, probablemente por su acción sobre las proteínas SREBP-1 y 2 (*sterol regulatory element binding 1 y 2*), proteínas que modifican la expresión de los genes reguladores del metabolismo lipídico. Se ha sugerido también que los IP podrían inhibir *la cytoplasmic retinoid-acid binding protein type 1* (CRABP-1)(111). La CRABP-1 está implicada en la conversión de ácido retinoide en ácido 9-cis-retinoide, el cual se une al receptor heterodímero activador de la proliferación de peroxisomas gamma (PPAR-g) que estimula a su vez la diferenciación adipocitaria e inhibe la apoptosis(111). La inhibición de la CRABP-1 por los IP reduciría la actividad de los receptores PPAR $\gamma$  por lo que aumentaría la apoptosis de los depósitos de grasa periféricos favoreciendo el descenso de la adiponectina y la resistencia a la insulina, además se

favorecería una expansión de los depósitos de grasa central y visceral contribuyendo de forma notable aún más a la resistencia a la insulina y al SM. Otro mecanismo propuesto es por la acción del TAR a nivel mitocondrial. Los ITIAN inhiben la acción de la ADN polimerasa gamma, lo que provoca una depleción del ADN mitocondrial, una alteración de la cadena respiratoria y una reducción de la producción de energía(112). La inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial puede ser responsable de varias anomalías en distintos tipos celulares incluyendo adipocitos, favoreciendo la aparición de lipoatrofia(112). En el músculo esquelético puede dar lugar a la aparición de resistencia a la insulina y secundariamente dislipemia y SM(113).

En fechas recientes se han producido diversos cambios que pueden haber influido en la prevalencia de SM en los pacientes infectados por el VIH. Por un lado, las pautas de TAR que usan ITINN han ganado popularidad en detrimento de los IP. Además, recientemente la *Internacional Diabetes Federation* (IDF)(90) ha revisado la definición de SM y se han publicado unos nuevos criterios para establecer el diagnóstico. Como diferencia fundamental con respecto a los criterios previos del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Program III* (NCEP-ATP III)(89), en la nueva definición es imprescindible la presencia de obesidad abdominal además de dos de los criterios habituales.

Los factores de SM más frecuentemente asociados en los pacientes VIH han sido las alteraciones lipídicas como descenso de cHDL e hipertrigliceridemia, y en menor medida alteraciones de la glucemia o de la tensión arterial(109;114-116). Aún no se ha aclarado si el SM es más

prevalente en pacientes infectados por el VIH o en la población general seronegativa. En algunos estudios se ha encontrado una prevalencia más elevada de SM en los pacientes con infección por VIH(114;117), probablemente por las alteraciones lipídicas secundarias al TAR, pero en otros la prevalencia ha sido similar a la de la población general(116;118;119). También existen discrepancias en cuanto a la influencia del TAR en la aparición de SM. Si bien en la mayoría no se ha encontrado una relación causal(116;117;119), en otras investigaciones se ha observado una relación con los IP (107;115) o con no estar recibiendo nevirapina(114). En los ensayos clínicos (109;120) se ha puesto de manifiesto que puede desarrollarse un SM tras iniciar el TAR en pacientes *naïve*, con una incidencia superior a la observada en la población general (118), pero no se han encontrado diferencias en la frecuencia de aparición según la pauta de TAR empleada. Finalmente, se ha evaluado si existían diferencias en la prevalencia de SM estimada dependiendo de los criterios empleados para su definición (IDF o ATPIII). En general, se ha observado una menor prevalencia de SM al aplicar los criterios de la IDF(115).

En esta memoria se presenta un artículo que surge con el objetivo de estimar la prevalencia y analizar las características de SM en los pacientes con infección por VIH procedentes de una zona mediterránea aplicando los antiguos criterios de la ATPIII y los nuevos de la IDF. Para ello se ha diseñado un estudio transversal sobre una cohorte de pacientes VIH que recibían TAR y se han analizado los factores asociados al SM, su relación con el TAR y con el VIH.

### **6.3. Artículo 3. *Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en pacientes con infección por VIH: evidencia de su asociación con la carga viral del VIH, situación y tipo de tratamiento antirretroviral***

Las alteraciones lipídicas constituyen uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes. La asociación entre el colesterol sérico y la incidencia de CI se ha demostrado en estudios experimentales y epidemiológicos(121;122). La relación entre el colesterol y la CI es continua, gradual y muy intensa. El valor predictivo del colesterol disminuye con la edad y es realmente bajo a partir de la sexta década. El riesgo atribuido a la hipercolesterolemia es debido al cLDL. Numerosos estudios de intervención han demostrado que el descenso del cLDL mediante fármacos hipolipidemiantes se acompaña de reducciones significativas en la morbimortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria(123). No hay una clara correlación entre la concentración de colesterol y la incidencia de ictus, si bien el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de ictus en pacientes con CI(124) o con un ictus previo(125).

#### **Dislipemias en pacientes con infección por VIH**

Las dislipemias constituyen una de las alteraciones más frecuentes entre los pacientes con infección por VIH que reciben TAR (108;126). Aunque todavía no se dispone de datos epidemiológicos definitivos sobre la repercusión a largo plazo de las dislipemias asociadas al TAR, en los últimos años se han difundido los resultados de diversos estudios retrospectivos y prospectivos que, en general, han detectado una mayor incidencia de episodios cardiovasculares en los pacientes en TAR(6-8;21). Tal y como hemos comentado previamente,

en la última actualización del estudio D.A.D. (21), se confirma que existe una asociación estrecha entre la duración del TAR y el riesgo de sufrir un IAM, de manera que, por cada año de exposición el riesgo de tener un IAM aumenta en un 16% con respecto a los no tratados. El riesgo difería si los pacientes estaban expuestos a IP o ITINN. Así, entre los expuestos a IP el riesgo fue de 1,16 (IC95% 1,10-1,23;  $p < 0,001$ ) y entre los expuestos a ITINN fue 1,05 (IC95% 0,98-1,13;  $p = 0,17$ ). Cuando se ajustó por los lípidos (colesterol total, cHDL, y triglicéridos) el riesgo se redujo considerablemente pero aún se mantuvo la significación estadística en los pacientes tratados con IP. El riesgo relativo para los tratados con IP fue de 1,10 (IC95% 1,04-1,18;  $p = 0,002$ ) y de 1 (IC95% 0,93-1,09;  $p = 0,92$ ) para los tratados con ITINN. Este hallazgo indica que la dislipemia podría explicar parcialmente la relación entre el TAR y el riesgo de IAM.

La frecuencia de dislipemia difiere sustancialmente según el TAR empleado. Los resultados del análisis transversal de los pacientes incluidos en el estudio D.A.D ofrecen una información interesante sobre la frecuencia de dislipemia con las diferentes pautas de TAR en la práctica clínica(127). En este análisis se incluyeron los datos basales de 17.832 pacientes con diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales y un grupo de sujetos no tratados. La mayor frecuencia de dislipidemias se observó en los tratados conjuntamente con IP e ITINN (hipertrigliceridemia 54%, hipercolesterolemia 44%, descenso del cHDL 24%), seguidos de los que estaban tratados con IP (hipertrigliceridemia 39%, hipercolesterolemia 27%, descenso del cHDL 27%). En relación con los que no recibían TAR, la probabilidad de que existiera

hipercolesterolemia en los tratados con IP fue el doble (odds ratio [OR]: 2; IC 95%: 1,7-2,3), y el cuádruple en los tratados conjuntamente con IP e ITINN (OR: 4,7; IC 95%: 3,8-5,7). En los que recibían pautas con ITINN, la probabilidad de encontrar hipercolesterolemia fue también mayor que en los que no recibían TAR (OR: 1,6; IC 95%: 1,3-1,9). A diferencia de los grupos anteriores, los tratados sólo con ITINN no presentaron un mayor riesgo de hipercolesterolemia (OR: 0,8; IC 95%: 0,7-1). Las variables que se asociaron significativamente con la presencia de hipercolesterolemia en este estudio fueron el tratamiento con IP, la duración del IP e ITINN, una mayor edad, una cifra más alta de linfocitos CD4 y la existencia de lipodistrofia(127).

Una de las principales limitaciones de los estudios epidemiológicos en que se comparan las alteraciones lipídicas asociadas con las diferentes pautas de TAR, es la dificultad para analizar por separado los efectos sobre el perfil lipídico de los distintos fármacos dentro de una misma familia. Es bien conocido que los cambios producidos sobre los lípidos plasmáticos pueden depender no sólo de la familia, sino también del fármaco empleado. El mejor diseño de investigación para evaluar los efectos de los fármacos antirretrovirales sobre el perfil lipídico es el ensayo clínico aleatorizado. En los últimos años, la mayoría de los ensayos sobre fármacos antirretrovirales han incluido el análisis de los cambios lipídicos como criterio secundario de valoración, lo que está permitiendo conocer mejor el efecto de los diferentes fármacos sobre el perfil lipídico. En los apartados siguientes se comentan los datos disponibles sobre los lípidos plasmáticos, y la frecuencia y características de las dislipemias asociadas con las tres principales familias de antirretrovirales.

### Perfil lipídico de los inhibidores de la proteasa

Los cambios lipídicos asociados con los IP han sido un objetivo preferente en numerosos estudios de investigación realizados en los últimos años(126;128-138). En conjunto, respecto a los efectos individuales de los distintos fármacos, la información disponible indica que las dislipemias tienden a ser más marcadas con ritonavir y con lopinavir-ritonavir que con otros fármacos(128;130;132-134). Amprenavir(129) y nelfinavir(134) tienen efectos intermedios, mientras que indinavir(134) y saquinavir(137) generalmente desencadenan menos alteraciones lipídicas, sobre todo cuando no se usan en combinación con ritonavir. Atazanavir se diferencia de otros IP en su mejor perfil lipídico. Los resultados de varios ensayos clínicos donde se ha comparado con diversas pautas de tratamiento antirretroviral han confirmado que induce menos alteraciones lipídicas, tanto en pacientes *naïve* como en pretratados(138;139), especialmente cuando no se potencia con ritonavir.

En general, en los pacientes tratados con IP suele observarse predominantemente hipertrigliceridemia, sobre todo en los que reciben ritonavir(132) y lopinavir/ritonavir(129), pero también es frecuente que se produzca hipercolesterolemia con aumento de cLDL(126;129;134;135).

Las concentraciones de cHDL tienden a permanecer estables(126;134;140) o aumentan discretamente(129). Periard *et al.*(134) compararon el perfil lipídico en pacientes tratados con ritonavir, indinavir y nelfinavir. En todos los grupos se observaron elevaciones en las concentraciones de colesterol que fueron más marcadas en el grupo de ritonavir que en el de indinavir o nelfinavir. El tratamiento con ritonavir, pero no

con indinavir ni con nelfinavir, se asoció con una elevación importante en los valores de triglicéridos. Las concentraciones de cHDL no se modificaron. Con amprenavir se han descrito elevaciones sobre todo de los triglicéridos, y en menor medida del colesterol total y del cLDL(129). Con fosamprenavir en combinación con ritonavir se han observado aumento de las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, cLDL y cHDL, sin observarse diferencias estadísticamente significativas cuando se comparaba con lopinavir/ritonavir(141). Como cabría esperar, la incidencia de dislipemias aumenta cuando se emplean IP potenciados con ritonavir. Las diferencias en el perfil lipídico de atazanavir cuando se administra con y sin ritonavir han sido puestas de manifiesto en el estudio AI424-089, un ensayo aleatorizado en pacientes *naïve* en el que se comparaba atazanavir potenciado con ritonavir (300/100 mg) frente a atazanavir no potenciado (400 mg), en ambos casos en combinación con lamivudina y estavudina. El incremento medio en el colesterol total fue del 15% en los pacientes asignados a atazanavir potenciado frente al 6% en los que recibieron atazanavir no potenciado; los triglicéridos aumentaron un 26% en el brazo de atazanavir potenciado y disminuyeron un 3% con atazanavir no potenciado(142).

Recientemente se han publicado los resultados del estudio CASTLE(143), un ensayo aleatorizado realizado en pacientes *naïve* en el que se comparaban la eficacia y tolerabilidad de atazanavir/ritonavir 300mg/100mg una vez al día frente a lopinavir/ritonavir 400mg/100mg dos veces al día, ambos en combinación con la coformulación a dosis fijas de tenofovir (245mg)/emtricitabina (200mg). A las 48 semanas, se observó un incremento

medio del CT del 12% en los pacientes asignados a atazanavir potenciado frente al 24% en los que recibieron lopinavir/ritonavir. Los triglicéridos aumentaron un 13% en los asignados a atazanavir/ritonavir frente a un 51% entre los asignados a lopinavir/ritonavir; y el colesterol no-HDL aumentó un 7% entre los que recibieron atazanavir/ritonavir frente a un 21% de los que recibieron lopinavir/ritonavir. No hubo diferencias esenciales en cuanto el cLDL ni en el cHDL.

En los ensayos clínicos de simplificación en los que se sustituía un IP o lopinavir/ritonavir por atazanavir/ritonavir se ha demostrado que con la introducción de atazanavir/ritonavir reducen de forma significativa las concentraciones de colesterol total, colesterol no HDL y triglicéridos (144;145).

El darunavir es un nuevo IP aprobado para su utilización en el año 2007. En el ensayo ARTEMIS(146) aleatorizado, realizado en pacientes *naïve*, se comparó darunavir combinado con ritonavir a dosis de 800mg/100 mg una vez al día frente a lopinavir/ritonavir, ambos en combinación con la coformulación a dosis fijas de tenofovir (245mg)/emtricitabina (200mg). A las 48 semanas de tratamiento se observaron en las dos ramas incrementos del colesterol total, cLDL y triglicéridos. Los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir presentaron mayores elevaciones de los triglicéridos que los tratados con darunavir. Sin embargo, en el estudio TITAN(147) realizado en pacientes pretratados en fracaso terapéutico, aleatorizados a recibir darunavir/ritonavir 600mg/100g dos veces al día, o bien lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día, no se observaron diferencias significativas entre ambos fármacos en las concentraciones de colesterol total, cLDL y triglicéridos.

Es interesante mencionar que, excepto en el caso de atazanavir, la mayoría de los estudios han puesto de manifiesto que los trastornos lipídicos asociados con los IP son mucho más frecuentes y de mayor magnitud en los pacientes pretratados que en los *naïve*(130;131).

### **Perfil lipídico de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos**

Con los ITINN las alteraciones lipídicas ocurren con menor frecuencia que con los IP(137), especialmente en el caso de la nevirapina(136). Además, estos fármacos en muchos pacientes inducen elevaciones en las concentraciones de cHDL de mayor cuantía que las observadas con los IP. En los pacientes del estudio Atlantic que recibieron estavudina, didanosina y nevirapina, se observó un perfil lipídico antiaterogénico con aumento del cHDL y disminución de la proporción colesterol total/cHDL(136). En un trabajo en el que se analizaban las subclases de lipoproteínas en pacientes tratados con efavirenz se observó una dislipemia caracterizada por un aumento ligero del colesterol total y del cLDL, con una escasa cantidad de LDL pequeñas y densas y un aumento del cHDL; un perfil lipídico que se asocia con un menor riesgo cardiovascular que el descrito con los IP(148).

En una comparación directa de nevirapina y efavirenz en el ensayo 2NN, los pacientes tratados con nevirapina presentaron un perfil lipídico más favorable que los que recibieron efavirenz, con mayores aumentos del cHDL y un descenso más marcado de la proporción colesterol total/cHDL. En los tratados con nevirapina la elevación de triglicéridos también fue inferior a la

observada con efavirenz, aunque las diferencias fueron de una magnitud relativamente pequeña(149).

El perfil lipídico del nuevo ITINN, etravirina parece similar a efavirenz y nevirapina. Los ensayos DUET 1 y 2(150;151) fueron aleatorizados y realizados en pacientes pretratados en fracaso terapéutico. En ambos se comparaba etravirina frente a placebo en combinación con ITIAN y darunavir/ritonavir. A las 24 semanas de tratamiento se observó un incremento inferior al 7% en el colesterol total, cLDL y triglicéridos, que fue similar en las dos ramas.

### **Perfil lipídico de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos**

El efecto de los ITIAN sobre los lípidos ha sido objeto de especial atención en los últimos años. Aunque en el pasado no se había encontrado asociación entre el uso de estos fármacos y el desarrollo de hiperlipidemia(7;152), datos recientes sugieren que algunos de ellos, en particular la estavudina, pueden estar implicados en la producción de dislipemia(153). Así, en un ensayo clínico que comparaba tenofovir frente a estavudina, ambos en combinación con lamivudina y efavirenz (Estudio 903-Gilead Sciences Inc), se observó un perfil lipídico más favorable con tenofovir(153). En los pacientes tratados con estavudina se produjo una mayor elevación de los triglicéridos, colesterol total y cLDL, mientras que el cHDL aumentó más en los tratados con tenofovir(153). Así mismo, los resultados del ensayo 934(154), también promovido por Gilead Sciences Inc, en el que se comparaban tenofovir-emtricitavina con zidovudina-lamivudina, en ambos

casos en combinación con efavirenz, se observó también un perfil lipídico más favorable con tenofovir que con zidovudina, si bien en este caso las diferencias fueron de menor magnitud que en el ensayo 903.

En el ensayo SWEET se aleatorizó a los pacientes a continuar con zidovudina y lamivudina o a cambiar a tenofovir y emtricitabina, ambos en combinación con efavirenz. Se observó un mejor perfil lipídico (descenso de colesterol total y triglicéridos) en los que cambiaron a tenofovir y emtricitabina que en los que continuaron con lamivudina y zidovudina(155).

Los estudios que comparan tenofovir con abacavir han mostrado resultados dispares. El ensayo clínico HEAT(156) en el que se comparó abacavir/lamivudina frente a tenofovir/emtricitabina ambos en combinación con lopinavir/ritonavir mostró a las 48 semanas de tratamiento cambios lipídicos similares. En cambio, en el ensayo RAVE(157), un ensayo aleatorizado en el que se comparaba abacavir/lamivudina con tenofovir/emtricitabina, mostró menores alteraciones lipídicas en los que recibieron tenofovir/emtricitabina, principalmente en el colesterol total y cLDL. Así, los pacientes que recibieron tenofovir presentaron un descenso del colesterol total respecto a los valores basales del 17,5% comparado con un incremento del 8,1% de los tratados con abacavir. Además, los tratados con tenofovir presentaron un descenso del 9,7% en las concentraciones de cLDL comparado con un aumento del 3,5% en los tratados con abacavir.

### **Perfil lipídico de los nuevos fármacos antirretrovirales**

El inhibidor del correceptor CCR5, maraviroc, ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes en fracaso terapéutico. En el estudio MERIT (*The*

*Maraviroc vs Efavirenz Regimens as Initial Therapy*) realizado en pacientes *naïves*, se comparó maraviroc frente a efavirenz, cada uno en combinación con zidovudina/lamivudina(158). Los pacientes que recibieron maraviroc presentaron mejor perfil lipídico que los tratados con efavirenz, salvo el cHDL que aumentó de forma más notable con efavirenz.

El inhibidor de la integrasa, raltegravir, ha sido comparado en pacientes *naïves* frente a efavirenz, ambos en combinación con tenofovir más lamivudina. En la semana 48, los pacientes tratados con raltegravir presentaron discretas alteraciones lipídicas, significativamente inferiores a las observadas con efavirenz(159).

### **Patogénesis y características de la dislipemia asociada al tratamiento antirretroviral**

Los cambios en los lípidos plasmáticos de los pacientes con infección por el VIH se describieron antes de la introducción de los IP(160), aunque su frecuencia y magnitud eran menores que las observadas actualmente. En la era pre-TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad), muchos pacientes tenían concentraciones bajas de cHDL y cLDL e hipertrigliceridemia, un perfil considerado característico de la caquexia asociada a los síndromes de deterioro general que se producen en las enfermedades crónicas, y que probablemente son inducidos por citoquinas(160). Se considera que tanto la hipertrigliceridemia como el cLDL bajo observados en los pacientes con caquexia asociada al sida son consecuencia de la inhibición de la actividad de la lipoproteinlipasa sérica mediada por el factor de necrosis tumoral y por el interferón-alfa(161). El mecanismo responsable de las dislipemias secundarias

al tratamiento antirretroviral no es bien conocido. No se sabe todavía si se producen por un efecto directo de los fármacos o son el resultado de una interacción entre diferentes factores, incluyendo el TAR, la predisposición genética, factores ambientales como la dieta o el ejercicio físico, u otros factores como la respuesta del huésped a la infección. En la dislipemia asociada al tratamiento con lopinavir-ritonavir se ha descrito una correlación entre las concentraciones plasmáticas de lopinavir y el incremento del colesterol total y de los triglicéridos(162), si bien esta asociación no ha sido observada en todos los estudios(163;164). La variabilidad en el desarrollo de los cambios lipídicos sugiere que la predisposición genética puede tener un papel fundamental. El genotipo de la apolipoproteína E2 y los polimorfismos en el gen de la apolipoproteína C-III se han implicado en el desarrollo de la dislipemia asociada al tratamiento en los pacientes con infección por el VIH-1(165).

La influencia de los IP sobre el metabolismo de los lípidos se ha estudiado en modelos experimentales. En un modelo murino se observó que durante el tratamiento con ritonavir aumentaban las *sterol regulatory element binding proteins* (SREBP-1 y 2), proteínas que modifican la expresión de los genes reguladores del metabolismo lipídico, lo que se traducía en un incremento del colesterol y los triglicéridos(166). Se ha sugerido también que los IP podrían inhibir *la cytoplasmic retinoid-acid binding protein type 1* (CRABP-1) y *la low density lipoprotein-receptor-related protein* (LRP)(111). La CRABP-1 está implicada en la conversión de ácido retinoide en ácido 9-cis-retinoide, el cual se une al receptor heterodímero activador de la proliferación

de peroxisomas gamma (PPAR-g) que estimula a su vez la diferenciación adipocitaria e inhibe la apoptosis(111). La inhibición de la CRABP-1 induce una reducción de la actividad del receptor retinoide X, lo que conlleva una disminución de la diferenciación y un aumento de la apoptosis de los adipocitos periféricos, y por tanto una hiperlipidemia secundaria a la disminución del almacenamiento de los triglicéridos y a su liberación a la circulación. La inhibición de la LRP, que escinde los ácidos grasos de los triglicéridos circulantes, permitiendo su almacenamiento en los adipocitos, y aumenta la captación hepática de los remanentes de los quilomicrones, produce también un aumento de los triglicéridos plasmáticos.

Por otra parte, la resistencia a la insulina característica del síndrome metabólico asociado a los IP produce una alteración funcional de la lipoproteinlipasa, que es la enzima que cataboliza las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que también contribuye a la hipertrigliceridemia en estos pacientes. El tratamiento de células Hep G2 con IP llevó a la acumulación de Apo B intracelular por inhibición de su degradación y, en presencia de ácido oleico, a un aumento de su secreción, lo que podría también estar implicado en la elevación de los lípidos observada durante el tratamiento con estos fármacos(167).

Como ya se ha comentado, la expresión bioquímica de las dislipemias asociadas al TAR es heterogénea. Pueden presentarse elevaciones aisladas o combinadas de los triglicéridos y del colesterol total con cambios variables en las LDL y HDL, que pueden configurar perfiles lipídicos con un riesgo cardiovascular diferente. En los pacientes tratados con IP se produce

fundamentalmente una elevación de los triglicéridos. La hipertrigliceridemia puede favorecer la producción de unas VLDL grandes y ricas en triglicéridos, que desplazan al colesterol que contiene la lipoproteína, que queda por este motivo empobrecida en colesterol. Después de la acción de las lipasas, estas lipoproteínas pierden el exceso de triglicéridos y se transforman en LDL pequeñas y densas, que son más lesivas para la pared arterial(168). De hecho, en pacientes tratados con IP se ha encontrado un predominio de LDL pequeñas y densas(169), una de las alteraciones lipídicas típicas del denominado síndrome metabólico(170).

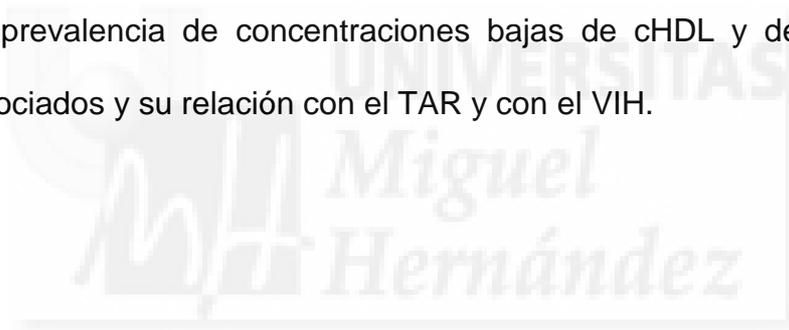
### **Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad**

La HDL es una lipoproteína encargada del transporte reverso del colesterol. De esta manera evita el desarrollo de aterosclerosis y la aparición de eventos cardiovasculares. Se ha observado que existe una correlación inversa e independiente entre las concentraciones de cHDL y el riesgo de presentar cardiopatía isquémica, avalada por varios estudios epidemiológicos(171) . La protección ejercida por el cHDL es independiente de las cifras de cLDL. El *National Cholesterol Education Program* (NCEP) considera un cHDL < 40 mg/dL como factor de riesgo, mientras que las concentraciones por encima de 60 mg/dL se valoran como un factor protector(89). Un descenso del cHDL del 1% se asocia con un aumento del riesgo de CI de un 3-4% a los 6 años. Las concentraciones de cHDL se correlacionan negativamente con el consumo de cigarrillos, el peso y las concentraciones de triglicéridos (TG), y positivamente con el consumo de

grasas y alcohol y con el ejercicio físico. Hasta un 25,6% de la población laboral española tiene concentraciones bajas de cHDL(172).

Las concentraciones bajas de cHDL constituyen un factor de riesgo cardiovascular independiente en la población general(173), sin embargo hay pocos estudios que evalúen su comportamiento en pacientes con infección por VIH. Aunque algunos trabajos(174;175) han descrito que tanto el TAR como la infección por VIH pueden influir en las concentraciones de cHDL, ninguno de los estudios previos se han centrado en investigar las concentraciones bajas de cHDL.

En esta memoria, se presenta un artículo realizado con el objetivo de estimar la prevalencia de concentraciones bajas de cHDL y determinar los factores asociados y su relación con el TAR y con el VIH.



#### **6.4. Artículo 4. *Influencia del tratamiento antirretroviral en el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular: un estudio transversal en pacientes con infección por el VIH***

Las especies altamente reactivas con el oxígeno (ROS) y sus derivados, son un grupo de moléculas que se producen en las células aeróbicas. El estrés oxidativo (EO) existe cuando hay un aumento de ROS en detrimento de los mecanismos antioxidantes. En la actualidad existe suficiente evidencia del papel del EO en la patogénesis de aterosclerosis, hipertensión y aparición de eventos cardiovasculares en la población general(176). La producción de ROS está realizada por un grupo de familias de enzimas NADPH oxidasas localizadas en las células vasculares. Las NADPH oxidasas continuamente están produciendo concentraciones bajas de superóxidos. Sin embargo, su actividad se puede ver incrementada por estímulos comunes como la angiotensina II, citoquinas inflamatorias, y estímulos mecánicos. Estudios experimentales indican que las concentraciones bajas de ROS contribuyen en muchos aspectos del proceso de la aterosclerosis. Así, el anión superóxido reacciona de forma negativa con el óxido nítrico (ON) provocando una pérdida de los efectos beneficiosos del mismo. Se forma peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), sobretodo cuando la producción de ON es excesiva. El peroxinitrito potencialmente oxida componentes, daña las membranas celulares y transfiere NO<sub>2</sub> a el grupo 3-OH en tirosinas de una variedad de proteínas(177;178).

Un importante aspecto de la bioquímica del ROS es su capacidad de actuación en la oxidación lipídica(179). Existen gran cantidad de estudios que sugieren que la LDL oxidada (LDL<sub>ox</sub>) es un mediador proaterosclerótico mucho

más potente que la LDL sin modificar. La LDLox provoca una disminución de la expresión genética de sintetasa de ON en las células endoteliales (eNOS) y aumenta la generación de ROS en las células endoteliales(180). La LDLox también activa células inflamatorias y facilita la liberación de factores de crecimiento desde los monocitos/macrófagos(181;182). Además, aumenta la proliferación de células musculares lisas(183), la formación de metaloproteasas degradantes de matriz en las células endoteliales de la pared vascular y fibroblastos(184) lo que favorece la ruptura de la placa y la expresión de receptores para la angiotensina II en las células endoteliales y músculo liso(185).

El EO, asociado a la acumulación de ROS, induce peroxidación lipídica y oxidación de los grupos tioles, ambos estrechamente ligados a la respuesta inflamatoria. Tanto la ROS como la LDL oxidada han sido implicadas en el inicio de la lesión aterosclerótica, caracterizada por la acumulación de células inflamatorias, y también en su progresión y ruptura final.

En los pacientes con infección por VIH no existen suficientes estudios que evalúen el papel del EO. En un estudio transversal realizado por Hulgan *et al.*(186) en 121 pacientes con infección por VIH con el objetivo de determinar si existía un aumento del EO por el propio VIH o por el TAR, se observó que tanto las concentraciones bajas de carga viral como el recibir tratamiento con efavirenz se asociaron de forma independiente con mayores concentraciones de peróxidos evaluando concentraciones de F2-isoprostano (F2-IsoP). Además observaron que los pacientes tratados con menor replicación viral tenían más EO que aquellos no tratados o con replicación viral descontrolada. Otro estudio

ha encontrado un aumento del EO en pacientes con infección VIH avanzada evaluada por el aumento del daño a nivel del DNA celular(186;187). Las consecuencias clínicas a largo plazo de tal aumento del EO, incluyendo su papel en el desarrollo prematuro de aterosclerosis, permanecen aún desconocidas. De forma adicional, la influencia del TAR en el EO es controvertida. Algunos estudios han descrito un efecto protector del TAR frente al daño oxidativo(187), sin embargo en otros se ha observado que tanto el TAR como el control terapéutico de la replicación del VIH induce un estado pro-oxidativo(186).

En esta memoria se presenta un artículo diseñado con el objetivo de evaluar la relación existente entre el estrés oxidativo y factores de riesgo cardiovascular bien establecidos y con el TAR a través de la determinación de la concentración total de peróxidos.

## **6.5. Artículo 5. *Relación entre el índice tobillo-brazo y el grosor íntima media carotídeo en pacientes con infección por el VIH***

### **Grosor íntima media (GIM) carotídeo**

La presencia de placas de ateroma en arterias de tamaño medio o grande en pacientes asintomáticos se asocia con un riesgo elevado de padecer enfermedad cardiovascular(188). El GIM carotídeo, detectado mediante ecografía de alta resolución, es un método validado y ampliamente utilizado como marcador subrogado de enfermedad cerebrovascular y cardiovascular(189). En la población general, el GIM es un predictor independiente del riesgo de eventos coronarios mayores(189), por lo que la medida del GIM representa un elemento adicional en la valoración del riesgo cardiovascular individual, que permite identificar a pacientes de un mayor riesgo que el expresado exclusivamente por los factores tradicionales.

En pacientes con infección por el VIH se ha encontrado un incremento en el GIM y en el número de placas de ateroma de la carótida con respecto a sujetos no infectados(1;2), lo que sugeriría la existencia de un proceso de aterogénesis acelerado. Este aumento del GIM se ha asociado fundamentalmente con la presencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular(2;9;190;191) y con la propia infección por el VIH(9). El nadir de CD4 inferior a 200 cel/mm<sup>3</sup> y la edad fueron también predictores de una mayor progresión del engrosamiento de la íntima carotídea en un estudio con un seguimiento de 1 año(9). Además de constituir un elemento diagnóstico, el GIM puede ser útil como marcador de respuesta al tratamiento(192) y en la evaluación de factores emergentes de riesgo cardiovascular, como la

lipoproteína (a), la hiperhomocisteinemia y marcadores de riesgo trombótico(193).

La información disponible sobre prevalencia de lesión vascular carotídea en pacientes con infección por el VIH es todavía muy limitada. Los trabajos realizados hasta ahora han incluido un escaso número de pacientes, lo que limita su poder estadístico. En dos estudios recientes se describe una frecuencia de lesión aterosclerótica y de existencia de placas de ateroma de un 20% y un 45% respectivamente(9;194).

### **Indice tobillo-brazo (ITB)**

La existencia de enfermedad vascular periférica es un indicador fiable de enfermedad cardiovascular(195;196). El ITB es un método sencillo y barato que ha demostrado una elevada sensibilidad y especificidad en la valoración de lesión vascular periférica(197). El cálculo del ITB se realiza mediante la utilización de un doppler que mide la presión arterial sistólica en la arteria braquial, tibial posterior y arteria pedia. Los valores más elevados del tobillo y pie se dividen entre los valores más elevados de dos medidas a nivel braquial. Es un método reproducible con una escasa variabilidad intra e inter-observador(197). Los valores normales oscilan entre 1 y 1,3. Un ITB inferior a 0,9 tiene un 95% de sensibilidad y 100% de especificidad para detectar enfermedad vascular periférica demostrada por angiografía y se asocia con una estenosis  $\geq 50\%$  en uno o más vasos mayores(198). Un ITB de 0,40 a 0,90 sugiere un grado de obstrucción arterial importante, habitualmente con repercusión clínica en forma de claudicación intermitente(199). Valores inferiores a 0,4 indicarían la existencia de una isquemia arterial avanzada. Un

posible error en la determinación de ITB sucede cuando los vasos están muy calcificados y no se comprimen normalmente, lo que puede originar señales falsamente elevadas en el doppler. Un ITB superior a 1,3 es sugestivo de la existencia de vasos calcificados, especialmente en los pacientes con diabetes mellitus. Sin embargo, la calcificación arterial es también indicativa de arteriosclerosis avanzada y de hecho un valor de ITB muy alto también se ha asociado con un riesgo cardiovascular elevado(200). En el estudio "*The Strong Heart Study*"(200) (Figura 6) se evaluaron prospectivamente 4.393 pacientes durante una media de 8 años. Hubo 1.022 (23%) muertes de las cuales 272 (27%) fueron de origen cardiovascular. Se observó que los pacientes con un ITB  $\leq 0,9$  ó  $> 1,4$  tuvieron una mayor mortalidad global (RR de 1,7 y 1,8, respectivamente) y por eventos cardiovasculares (RR de 2,5 y 2,1, respectivamente).

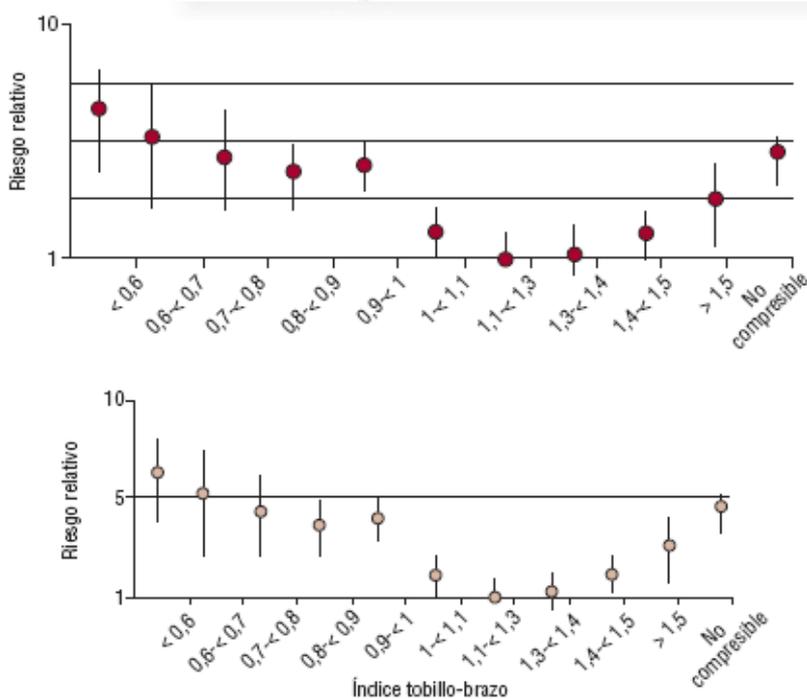
Existe una buena correlación entre los valores del ITB y la aparición de eventos cardiovasculares. Un ITB anormal se ha relacionado con un mayor riesgo coronario y de mortalidad, así como con un mayor riesgo de ictus e isquemia cerebral transitoria(195;201). En un estudio prospectivo llevado a cabo por Vogt *et al.*(202) en 1500 mujeres, se observó que 82 (5,5%) tuvieron un ITB inferior a 0,9, de las cuáles 65 no tenían síntomas de enfermedad arterial periférica. Comparado con las mujeres con un índice superior a 0,9, el grupo con ITB patológico tuvo un riesgo tres veces mayor de muerte y casi cuatro veces mayor de enfermedad coronaria a los cuatro años de seguimiento. En un subestudio de la cohorte de Framingham(201) realizado en 251 hombres y 423 mujeres, 141 (21%) tuvieron un ITB menor de 0,9. Tras cuatro

años de seguimiento, se observó que los pacientes con un ITB bajo tuvieron una incidencia dos veces mayor de accidentes isquémicos transitorios o ictus.

El ITB es un método sencillo y barato. Es asequible para la mayoría de los centros y es susceptible de ser utilizado en la práctica clínica diaria para conocer la prevalencia de aterosclerosis subclínica en los pacientes con infección por el VIH.

En esta memoria se presenta un artículo diseñado con el objetivo de evaluar la presencia de enfermedad vascular silente mediante la realización de ITB y GIM en pacientes con infección por VIH. Además, determinar la capacidad predictiva del ITB para hallar GIM patológico y evaluar los factores asociados y su relación con el VIH y con el TAR.

**Figura 6. Riesgo relativo ajustado de muerte según el índice tobillo-brazo en la cohorte del Strong Heart Study tras 8,3 años de seguimiento. Tomada de Resnick *et al*(200)**





## JUSTIFICACIÓN



## II. Justificación

### 1. Justificación general

Las complicaciones cardiovasculares se consideran un problema emergente en los pacientes con infección por el VIH. La estimación del riesgo cardiovascular y el análisis de la influencia de las variables asociadas con la infección vírica *per se*, el tratamiento antirretroviral y los factores tradicionales de riesgo puede ser importante para conocer los mecanismos implicados en el desarrollo de eventos cardiovasculares en estos pacientes y para desarrollar estrategias de prevención e identificación de los enfermos más vulnerables. El estudio de marcadores biológicos de inflamación o de estrés oxidativo podría ayudar a dilucidar los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la aparición de eventos en estos pacientes, y podría contribuir a seleccionar a los sujetos de mayor riesgo. A su vez, la incorporación en la evaluación clínica de pruebas diagnósticas para detectar la presencia de aterosclerosis como la ecografía carotídea de alta resolución y la determinación del índice tobillo-brazo mediante doppler, podría facilitar la identificación a los pacientes con enfermedad vascular instaurada, lo que puede ser importante para analizar los factores asociados con su desarrollo y podría tener implicaciones en la práctica clínica.

### 2. Justificación por artículos.

2.1. **Artículo 1. *Papel de la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral en pacientes con infección por el VIH.*** La proteína C reactiva (PCR) es un marcador de inflamación que ha sido relacionada con la aparición de

eventos cardiovasculares en la población general no infectada por el VIH. La infección por el VIH se asocia a un estado proinflamatorio crónico que podría incrementar las concentraciones de PCR y así contribuir al aumento del riesgo cardiovascular que existe en estos pacientes. Sin embargo, como ya se ha mencionado, existe escasa información sobre la PCR como marcador de enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. En la cohorte MACS se encontró que la PCR era un marcador de progresión de la enfermedad por VIH pero este estudio se realizó durante la época previa a la introducción de la TAR de alta eficacia, y no se obtuvo información sobre la relación de la PCR con el riesgo cardiovascular.

**2.2. Artículo 2. Prevalencia y características del síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH en una cohorte del área mediterránea.** El Síndrome metabólico (SM), definido por una constelación de varios factores de riesgo cardiovascular independientes, tiene como base la existencia de una distribución característica de la grasa corporal con mayor acumulo en la zona abdominal que se traduce en un aumento del perímetro abdominal en relación con el perímetro de la cadera. Se ha relacionado íntimamente con la dieta hipercalórica rica en carbohidratos refinados y en grasas saturadas, junto con la falta de ejercicio aeróbico. Las alteraciones lipídicas y de la distribución de la grasa corporal que suceden en los pacientes con infección por VIH podrían contribuir a aumentar la prevalencia de este síndrome.

**2.3. Artículo 3. *Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en pacientes con infección por VIH: evidencia de su asociación con la carga viral del VIH, situación y tipo de tratamiento antirretroviral.***

Las alteraciones lipídicas constituyen uno de los factores de riesgo cardiovascular más estudiados en la población general. La presencia de concentraciones bajas de colesterol HDL constituye uno de los factores más estrechamente relacionados con el incremento de eventos cardiovasculares. Determinar su prevalencia y los factores asociados contribuirá a esclarecer el papel que tiene en los pacientes con infección por VIH.

**2.4. Artículo 4. *Influencia del tratamiento antirretroviral en el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular: un estudio transversal en pacientes con infección por el VIH.***

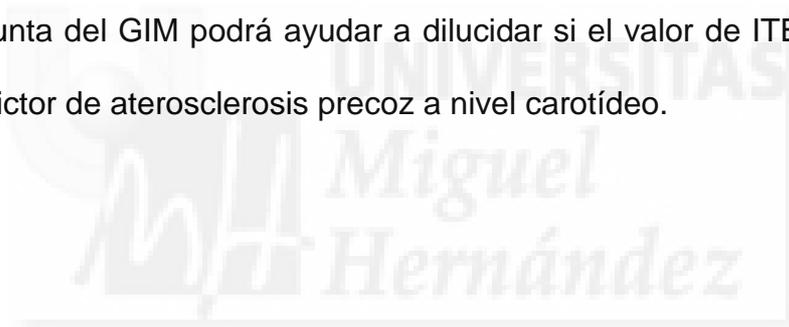
El estrés oxidativo se ha relacionado directamente con la aparición de eventos cardiovasculares en la población general. El estudio del estrés oxidativo y su relación con la propia infección y el TAR puede contribuir a conocer los mecanismos del aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con infección por VIH.

**2.5. Artículo 5. *Relación entre el índice tobillo-brazo y el grosor íntima media carotídeo en pacientes con infección por el VIH.***

El GIM determinado mediante la realización de ecografía a nivel carotídeo es un método validado y ampliamente utilizado como marcador precoz de enfermedad aterosclerótica. El estudio del GIM en pacientes con infección por VIH puede contribuir a esclarecer si la propia infección y/o

el TAR facilitan el desarrollo de la aterosclerosis y puede ayudar a explicar el mecanismo por el que se produce.

El ITB realizado mediante doppler vascular en la arteria humeral, pedia y tibial posterior es un método validado como marcador de enfermedad vascular periférica y su alteración se ha relacionado de forma muy estrecha con la aparición de eventos cardiovasculares. Es una técnica fácil de realizar, barata y que no precisa de grandes infraestructuras. El estudio del ITB en pacientes con infección por VIH ayudará a determinar la prevalencia de enfermedad vascular periférica y si la propia infección o el TAR facilitan su alteración. La realización conjunta del GIM podrá ayudar a dilucidar si el valor de ITB es un buen predictor de aterosclerosis precoz a nivel carotídeo.





## OBJETIVOS



### III. Objetivos

1. Evaluar el papel de la PCR como marcador de riesgo cardiovascular en la era del tratamiento antirretroviral combinado, investigando su relación con los factores de riesgo cardiovascular, y con los factores asociados con la infección por el virus y el tratamiento antirretroviral.
2. Estimar la prevalencia y las características del SM en pacientes infectados por el VIH según los nuevos criterios diagnósticos de la IDF, y evaluar los factores asociados con la presencia de este síndrome.
3. Estimar la prevalencia de concentraciones bajas de colesterol HDL y los factores asociados.
4. Evaluar la presencia de estrés oxidativo en pacientes con infección por VIH y su relación con los factores de riesgo cardiovascular y la infección por el VIH, así como la influencia del TAR.
5. Estimar la presencia de enfermedad vascular silente mediante la utilización del ITB y el GIM carotídeo.
6. Evaluar la relación existente entre el ITB y GIM, y la asociación de ambos con los factores de riesgo cardiovascular y con los factores asociados a la infección por VIH.





## PACIENTES Y MÉTODOS



#### IV. Pacientes y métodos

Todos los estudios se han realizado en pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con infección por el VIH atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche. En esta Unidad se presta atención sanitaria a todos los adultos con infección por el VIH del Departamento de Salud nº 20 de la Comunidad Valenciana. Este Departamento tiene asignada una población de 300.000 personas, residentes en las poblaciones de Elche, Crevillente y Santa Pola, todas ellas situadas en la provincia de Alicante. En el período en el que se realizaron los estudios, la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Elche atendía a unas 700 personas con infección por el VIH/Sida.

En los pacientes estudiados se recogieron datos demográficos generales y sobre la vía de adquisición de la infección por el VIH, factores de riesgo cardiovascular, categoría de la infección VIH según la clasificación de los *Center for Disease Control* (CDC) de EE.UU., tipo y duración del tratamiento antirretrovírico, co-infección por el virus de la hepatitis C (VHC), alteraciones cardiovasculares, parámetros antropométricos (peso, altura, circunferencia de cintura y cadera) y metabólicas, presencia de lipodistrofia y TAR actual. La lipodistrofia fue definida y categorizada por los médicos clínicos como lipoatrofia periférica y/o facial, lipohipertrofia central (abdomen, región dorsocervical), y/o mixta. La talla (cm), peso (kg), circunferencia de cintura (cm) y cadera (cm) e índice de masa corporal [IMC] ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) se midieron por métodos convencionales. La tensión arterial fue medida con un esfigmomanómetro OMRON M5-I.

En todos los pacientes se analizaron diversos parámetros de laboratorio relacionados con la infección por el VIH, incluyendo el recuento de linfocitos T-CD4+ en sangre y la carga viral plasmática (ARN-VIH-1), y relacionados con el riesgo cardiovascular, incluyendo las concentraciones plasmáticas de colesterol total (mg/dL), cLDL (mg/dL), cHDL (mg/dL) y triglicéridos (mg/dL). Todas las determinaciones se realizaron en ayunas. Se consideró como analítica válida la efectuada en el intervalo de un mes. El colesterol total, cLDL y cHDL fueron determinados mediante espectrofotometría (kits de valoración OSR 6216 y OSR 6187, respectivamente, Olympus Diagnostic Ireland, Palex Medical, Barcelona, Spain).

Se consideró que las concentraciones cHDL estaban bajas si eran inferiores a 40 mg/dL (1,04 mmol/L)(89). Se consideró que existía hipertrigliceridemia si las concentraciones de triglicéridos eran superiores a 150 mg/dL. Se consideró hipocolesterolemia si las concentraciones de colesterol total eran iguales o superiores a 240 mg/dL o bien si las concentraciones de cLDL eran iguales o superiores a 160 mg/dL. El diagnóstico de hipertensión arterial se estableció siguiendo las recomendaciones del JNC-VII (*Joint National Committee*)(203). La tensión arterial fue tomada por la mañana en sedestación y tras 5 minutos de reposo. Se consideró que existía hipertensión si la media de la tensión arterial sistólica era superior a 140 mmHg y/o la tensión arterial diastólica era superior a 90 mmHg en dos o más medidas tomadas en diferentes visitas. También se consideró hipertensos a aquellos pacientes que estaban tomando tratamiento para la hipertensión. Los pacientes fueron considerados diabéticos si el nivel de glucemia era superior a 126 mg/dL

en ayunas o a 200 mg/dL 2 horas después de una sobrecarga oral de glucosa o bien si ya estaba en tratamiento farmacológico para la diabetes(204). El riesgo cardiovascular a los 10 años se estimó mediante la escala de Framingham(89).

## **1. Pacientes y métodos de los artículos 1, 2, 3 y 4**

### **1.1. Diseño del estudio y pacientes**

Se efectuó un estudio transversal en el que se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de infección por el VIH que acudieron de forma consecutiva a la Unidad de Enfermedades Infecciosas durante un periodo de 2 meses (desde el 15 Septiembre al 15 de Noviembre de 2003) y dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Se excluyó a las mujeres embarazadas, a los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, vascular periférica, cerebrovascular conocida, hipertioridismo, enfermedad neoplásica no controlada y a aquellos que estaban en tratamiento con esteroides sistémicos o inhalados en los 30 días previos a la realización del estudio.

Además de los parámetros de laboratorio descritos en el apartado anterior, se determinaron las concentraciones de PCRus y de peróxidos.

Para la determinación de las concentraciones de PCRus, se recogieron las muestras en tubos de EDT. El plasma se obtuvo tras centrifugación en el mismo día y fue inmediatamente almacenado a -70°C hasta su análisis. Las concentraciones de PCRus fueron determinadas por un método inmunoturbidimétrico ultrasensible en analizador automatizado Hitachi 717 (*Tina-quant CRP detection method, Roche Diagnostics*, límite de detección

0,003 mg/dL, coeficiente de variación inter-ensayo 3,62%, variación intra-ensayo 1,09%). Empleando como referencia los resultados obtenidos en la población general y su relación con el riesgo de desarrollar futuras complicaciones cardiovasculares, se usaron los siguientes puntos de corte en las concentraciones de PCR: a) < 0,1 mg/L (riesgo bajo), b) 0,1-0,3 mg/l (riesgo moderado), y c) >0,3 mg/l (riesgo alto)(80).

La determinación cuantitativa de los peróxidos fue realizada mediante un método colorimétrico (OxyStat®, Biomedica Medizinprodukte, GmbH & Co Kg,A-1210 Vienna; rango de medida 7-600  $\mu$ mol/L, límite de detección 7  $\mu$ mol/L, valor de referencia <400 $\mu$ mol/L, coeficiente de variación intra-ensayo [CV] 3.1%, e inter-ensayo CV 5,1%).

La presencia de SM se determinó según los criterios del ATP III(89) [ $\geq 3$  de los siguientes criterios: circunferencia de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres; triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL (1,69 mmol/l); colesterol HDL < 40 mg/dL (1,04 mmol/l) en hombres y < 50 mg/dL (1,29 mmol/l) en mujeres; tensión arterial  $\geq 130/85$  mmHg; y glucosa en ayunas  $\geq 110$  mg/dL (6,1 mmol/l)] y según la IDF(90) [obesidad abdominal definida como circunferencia de cintura  $\geq 94$  cm para varones europeos y  $\geq 80$  cm para mujeres europeas, y además al menos dos criterios de los siguientes: triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL (1,69 mmol/l); colesterol HDL < 40 mg/dL (1,04 mmol/l) en hombres y < 50 mg/dL (1,29 mmol/l) en mujeres; tensión arterial  $\geq 130/85$  mmHg; y glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dL (5,4 mmol/l)].

## 1.2. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o bien como mediana y rango intercuartílico (RIC). Se utilizó la prueba de la t de Student o la correlación de Pearson para la comparación de variables continuas si presentaban una distribución normal y la prueba de la U de Mann-Whitney ó la correlación de Spearman si la distribución no era normal. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según procediera. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como significativo.

Para investigar la asociación con el TAR actual, se incluyeron únicamente los pacientes que recibían la misma pauta de tratamiento durante los últimos 3 meses. Se consideró interrupción terapéutica si el paciente había interrumpido el tratamiento al menos durante 3 meses. En aquellos pacientes en los que la interrupción fue más corta, las variables relativas al TAR no se incluyeron en los análisis.

Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS, versión 12.0 (Chicago, Illinois).

A continuación se describen los procedimientos de análisis de cada uno de los estudios.

### **1.2.1. Artículo 1. *Papel de la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral en pacientes con infección por el VIH***

Para evaluar los factores asociados con las concentraciones de PCRus, se analizaron las características demográficas, clínicas, variables de laboratorio

y el tipo de TAR. Se utilizó el coeficiente de la correlación de Spearman para determinar la asociación entre las concentraciones de PCR y las variables continuas. Para comparar la mediana de las concentraciones de PCR de acuerdo a las variables categóricas se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney. En una segunda fase del análisis, se categorizaron todas las variables continuas del estudio como sigue: número de células CD4+ (<200, 200-499 y  $\geq$ 500 células/mm<sup>3</sup>), carga viral del VIH (<200 y  $\geq$ 200 copias/ml); el cLDL, el cHDL y la escala de riesgo de Framingham fueron categorizadas en terciles. Se realizó un análisis multivariante utilizando modelos de regresión logística para obtener una medida ajustada del efecto de las variables de riesgo cardiovascular y del TAR sobre el riesgo de presentar concentraciones elevadas de PCR, controlando más de un factor de confusión simultáneamente. Se utilizaron las *odds ratios* para valorar la importancia de cada covariable en el modelo final, y una prueba de Wald hacia delante para comprobar el significado de cada categoría de esas covariables. Finalmente se comprobó la existencia de interacción, sobre todo si el efecto del TAR sobre la PCR se modificaba en función de cada covariable.

### **1.2.2. Artículo 2. Prevalencia y características del síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH en una cohorte del área mediterránea**

Se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney para la comparación de variables cuantitativas, la prueba exacta de Fisher para la comparación de variables cualitativas, y la correlación de Pearson para demostrar la relación entre dos variables cuantitativas. En el análisis univariante se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, índice de masa corporal, vía de adquisición de

la infección por el VIH [dicotomizada en usuarios de drogas (UDVP) y otros], categoría de la infección VIH (dicotomizada como estadio A y estadios B+C), valores actuales de CD4, carga viral del VIH categorizada como detectable ( $\geq 50$  copias/ml) e indetectable, co-infección por el VHC, lipodistrofia, duración del TAR, y tipo de TAR clasificado como *naïve*, exposición actual a IP, exposición actual a ITINN y exposición previa a IP.

Aquellas variables que demostraron una relación estadísticamente significativa en el análisis univariante ( $p < 0,05$ ) fueron incluidas en la regresión logística para valorar el efecto independiente sobre el SM de cada variable, para lo que se utilizó una prueba de Wald hacia delante.

### **1.2.3. Artículo 3. *Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en pacientes con infección por VIH: evidencia de su asociación con la carga viral del VIH, situación y tipo de tratamiento antirretroviral***

Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para determinar la relación entre las concentraciones de cHDL y las variables continuas. Para comparar las medianas de los valores de las concentraciones de cHDL de acuerdo a variables categóricas, se utilizó la prueba de la de U-Mann-Whitney o bien la prueba de Kruskal Wallis. En una segunda fase del análisis, el cHDL fue dicotomizado en las categorías  $< 40$  y  $\geq 40$  mg/dL. La carga viral del VIH se categorizó en  $< 50$  y  $\geq 50$  copias/ml y la transmisión de la infección en usuarios de drogas intravenosas y otros.

La asociación entre las concentraciones bajas de cHDL ( $< 40$  mg/dL) y las variables relacionadas con el VIH, TAR y otros factores de riesgo cardiovascular se investigó con análisis univariantes y multivariantes

incluyendo todas las variables exploradas en el análisis univariante aunque no fueran estadísticamente significativas. Se utilizaron modelos de regresión logística para obtener una medida ajustada del efecto de las variables relacionadas con el VIH y el TAR sobre el riesgo de concentraciones bajas de HDL, controlando para más de un factor de confusión simultáneamente.

#### **1.2.4. Artículo 4. *Influencia del tratamiento antirretroviral en el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular: un estudio transversal en pacientes con infección por el VIH***

Se utilizó la correlación de Spearman o la prueba de la U de Mann-Whitney para la comparación de las variables continuas. La asociación entre las concentraciones de peróxidos y las variables relacionadas con el VIH y los factores de riesgo cardiovascular fueron examinadas utilizando análisis de regresión logística. Todas las variables del análisis univariante, aunque no fueron estadísticamente significativas, fueron incluidas en el modelo.

### **2. Pacientes y métodos para el artículo 5. *Relación entre el índice tobillo-brazo y el grosor íntima media carotídeo en pacientes con infección por el VIH***

#### **2.1. Diseño del estudio y pacientes**

Se incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años que acudieron de forma consecutiva a la Unidad de Enfermedades Infecciosas desde Enero de 2006 hasta Octubre de 2007, capaces de completar la evaluación requerida y que dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Se excluyó a las mujeres embarazadas, a los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, vascular periférica, cerebrovascular

conocida, hipertioridismo, enfermedad neoplásica no controlada y a aquellos que estaban en tratamiento con esteroides sistémicos o inhalados en los 30 días previos a la realización del estudio.

## **2.2. Variables clínicas y biológicas**

A todos los pacientes se les efectuó anamnesis en la que se les interrogó sobre la presencia de claudicación intermitente (205) y examen físico completo.

## **2.3. Determinación del índice tobillo-brazo (ITB)**

La medición del ITB se realizó mediante un aparato automatizado, que incorpora esfigmomanómetro y doppler bidireccional con sonda de 8 MHz (SmartdopTM30, Hayashi Denki Co., Ltd.), siguiendo un procedimiento estandarizado (206). En resumen, después de que el paciente estuviera 5 minutos en posición de decúbito supino, se midió la presión arterial sistólica (PAS) de ambos brazos y se seleccionó para el cálculo del ITB (denominador) el valor más alto. Posteriormente se midió en cada pierna la PAS de la tibial posterior y de la pedia, tomando como referencia para el cálculo del ITB individual de cada pierna (numerador) el valor más alto (ya fuese la pedia o la tibial). Se registró el ITB tanto de la pierna izquierda como de la derecha, considerándose, con fines de valoración del riesgo cardiovascular global del paciente, el valor más bajo de los 2 lados. Se definió un ITB como bajo cuando su cifra era  $< 0,9$ . Teniendo en cuenta la posible relación de un ITB elevado ( $> 1,4$ ) con una arteria de pared rígida, incompresible, afectada de arteriosclerosis, los valores de ITB  $> 1,4$  también fueron evaluados como

anormales. Por tanto, se establecieron las siguientes categorías de ITB: a) bajo,  $< 0,9$ ; b) normal,  $0,9-1,4$ ; c) alto,  $> 1,4$ , y d) patológico,  $< 0,9$  o  $> 1,4$ .

#### **2.4. Determinación del grosor íntima media (GIM) carotídeo**

Con el paciente en reposo en decúbito supino, se procedió a efectuar un escáner longitudinal de la arteria carótida derecha común con un transductor lineal de 7,5 MHz (Linear Array Transducer Model PLM-703AT-2J701-518EN) procedente de un equipo Toshiba Nemio XG (Toshiba Medical System Corporation). Una vez optimizada la imagen, se localizaba la bifurcación y se introducía el zoom del ecocardiógrafo. Se procedía a la medición del GIM carotídeo entre la bifurcación y un centímetro proximal a la misma. Se midieron al menos 6 puntos en el segmento de estudio y se repitió la medición completa en dos ocasiones. Se obtuvo así un valor de GIM medio de la carótida derecha común. Se repitió el procedimiento en la carótida izquierda, y con ambos valores se obtuvo el valor medio carotídeo. En ambas carótidas, además, se consideró el valor máximo de GIM carotídeo de cara a análisis posteriores. Se consideró GIM patológico si este era superior a 0,8 mm(119;207)

#### **2.5. Análisis estadístico**

Se utilizó el coeficiente de la correlación de Spearman o la prueba U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas. Para la comparación de la distribución de las proporciones con respecto a las categorías ordinales, se utilizó la prueba de la chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher según procediera. La asociación entre el ITB y las variables relacionadas con el VIH y los factores de riesgo cardiovascular fueron examinadas mediante análisis de regresión logística hacia delante. Todas las variables del análisis univariante,

aunque no alcanzaran la significación estadística, fueron incluidas en el modelo.







## RESULTADOS



## V. Resultados

### 1. Artículo 1. *Papel de la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral en pacientes con infección por el VIH*

#### 1.1. Características de los pacientes

Las características clínicas y demográficas, y los factores de riesgo cardiovascular de los 245 pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1.1.

Ciento ochenta y uno (73,9%) estaban con TAR. El tiempo medio de exposición fue de 4 años. Cientocinco (42,9%) pacientes recibían pautas de tratamiento que incluían ITINN, y 62 (25,3%) IP. Los análogos de nucleósidos más frecuentemente prescritos fueron lamivudina en 142 (58%) de los casos y zidovudina en 85 (34,7%).

#### 1.2. Concentraciones de PCRus

Noventa y nueve (40,4%) pacientes tuvieron unas concentraciones de PCRus superiores a 0,3 mg/dL, considerado como el punto de corte relacionado con un mayor riesgo para el desarrollo futuro de complicaciones cardiovasculares. La PCRus se correlacionó de forma positiva con las concentraciones séricas de colesterol total (Spearman's rho [rs]=0,16; p=0,01; N=235), con las concentraciones de colesterol LDL (rs=0,23; p=0.001; N=210), con las concentraciones séricas de triglicéridos (rs=0,13; p=0,04; N=234) y con la puntuación de Framingham (rs=0,19; p=0,006; N=209), y negativamente con las concentraciones de colesterol HDL(rs=-0,19;p=0,004;N=227) (Figuras 1.1 y 1.2; Tabla 1.2).

La concentración de PCRus fue superior en hombres (mediana, rango intercuartílico [RIC], 0,25 [0,10-0,50] frente a 0,19 [0,07-0,39] mg/dL;  $p=0,05$ ) (Figura 1.3) y en fumadores (0,27 [0,11-0,58] frente a 0,14 [0,06-0,31] mg/dL;  $p=0,002$ ) (Figura 1.4). No se encontró correlación entre las concentraciones de PCRus y la carga viral del VIH o la cuantificación de células CD4 (tabla 1.2).

### 1.3. Análisis según dicotomización de la PCRus

Para explorar los factores asociados con las concentraciones de PCRus más elevadas, la variable fue dicotomizada utilizando como punto de corte el percentil 75 de la muestra (0,49 mg/dL). Los pacientes con concentraciones de PCRus por encima de 0,49 mg/dL tuvieron una mediana de colesterol LDL más elevada (113 [93,6-135] frente a 97,2 [79,2-124] mg/dL;  $p=0,01$ ), concentraciones más bajas de colesterol HDL (38,6 [7,8-73,5] frente a 43,05 [34,15-52,65] mg/dL;  $p=0,02$ ), y con mayor frecuencia eran fumadores (83,6% frente a 69,18%;  $p=0,01$ )

En el análisis multivariante, el cuartil de la PCRus más alto (0,49 mg/dL) se asoció con las concentraciones de colesterol HDL y LDL, con el hábito tabáquico y con el TAR (tabla 1.3). Sin embargo, no se encontró asociación con la edad, el sexo, historia previa de hipertensión o diabetes, la puntuación de la escala de Framingham, la carga viral del VIH y el número de células CD4. Se obtuvieron los mismos resultados cuando las co-variables fueron analizadas como continuas o categóricas. Aunque las concentraciones de PCRus estuvieron disponibles en 243 pacientes de 245, en el modelo final se incluyeron 188 observaciones debido a la suma total de la ausencia de datos de las diferentes variables incluidas en el análisis multivariante. No hubo

diferencias entre los 188 pacientes incluidos y los pacientes con ausencia de datos tanto en los parámetros demográficos, clínicos y de laboratorio. En el modelo final, la odds ratio (OR) para el cuartil más elevado de las concentraciones de PCRus fue 0,16 (Intervalo de confianza [IC] 95%, 0,06-0,046;  $p=0,001$ ) en una comparación de los pacientes con el tercil más elevado de las concentraciones de colesterol HDL con aquellos situados en el tercil más bajo. La OR para la comparación entre el tercil más alto y el más bajo de las concentraciones de colesterol LDL fue de 6.35 (95% IC, 2,30-17,51;  $p<0,001$ ). El tabaco también se asoció con las concentraciones más elevadas de PCRus (OR, 3,03; 95% IC, 1,20- 776;  $p=0,019$ ). Finalmente, aunque en el análisis univariante las concentraciones de PCRus no fueron diferentes en función de si los pacientes recibían o no TAR (tabla 1.2), una vez que se ajustó por el tabaco, las concentraciones de colesterol HDL y LDL, el TAR se asoció con concentraciones más elevadas de PCRus (OR, 3,09; 95% IC, 1,19-8,02;  $p=0.021$ ) (tabla 1.4). Un modelo multivariante que incluyó los valores perdidos como variables categóricas (243 casos) mostró resultados similares. Sin embargo, en este modelo la asociación entre el TAR y las concentraciones de PCRus no alcanzó la significación estadística.

#### 1.4. Tablas y figuras

Figura 1.1. Relación del colesterol LDL con la PCRus

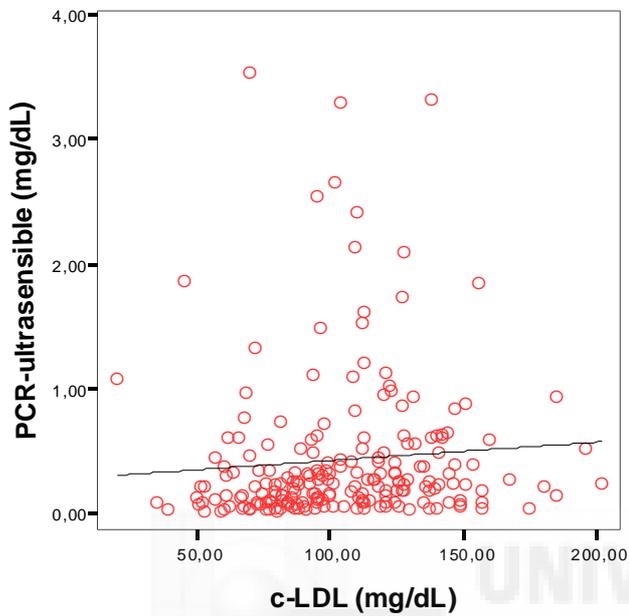


Figura 1.2. Relación del colesterol HDL con la PCRus

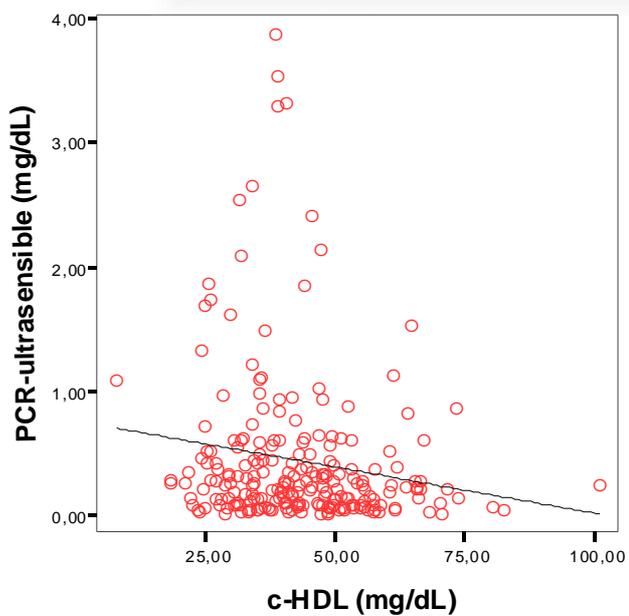


Figura 1.3. Relación de la PCRus con el sexo

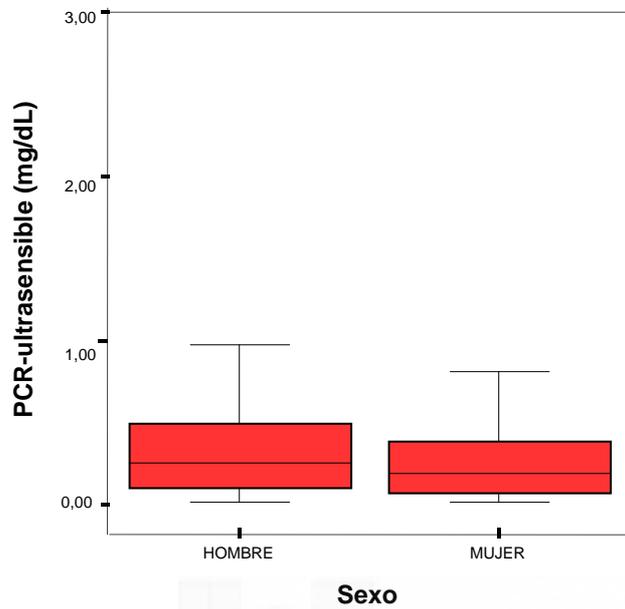
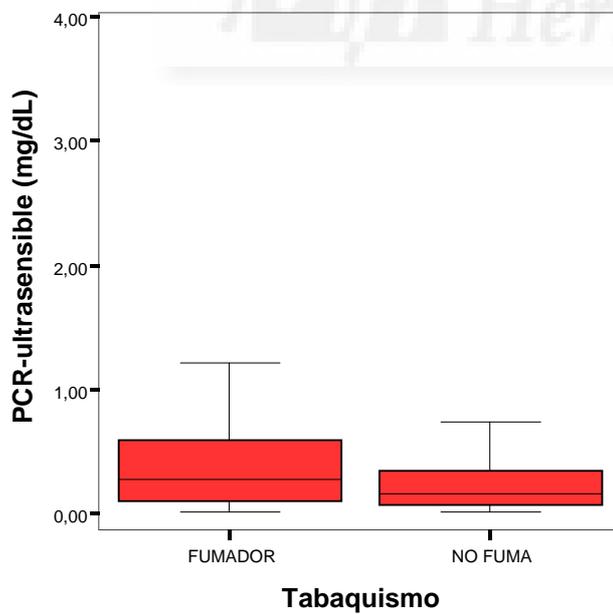


Figura 1.4. Relación de la PCRus con el hábito tabáquico



**Tabla 1.1. Características demográficas y clínicas de los 245 pacientes con infección por el VIH en los que se evaluó la proteína C reactiva**

<b>Características</b>	<b>Valor</b>
Edad, años	40,2 (35,4-46,2)
Sexo femenino, no. (%)	51 (20,8)
Número de células CD4+, células/mm <sup>3</sup>	500,5 (325,5-696,5)
Carga viral VIH, copias/mL	<50 (<50-4750)
% pacientes con carga viral VIH < 50 copias/mL	132 (53,9)
Tiempo de exposición al TAR, años	4,0 (2, 6,7)
TAR actual, no. (%)	
No tratamiento	61 (24,9)
<i>Naïve</i>	30 (12,2)
Pautas basadas en ITINN	95 (38,8)
Efavirenz	64 (26,1)
Nevirapina	31 (12,7)
Pautas basadas en IP	52 (21,2)
Lopinavir/ritonavir	41 (16,7)
Otras	11 (4,5)
Pautas basadas en ITIAN	24 (9,8)
Pautas basadas en ITINN+IP	10 (4,1)
Perdidos	3 (1,2)
Fumadores activos, no. (%)	157 (64,1)
Hipertensión arterial, no. (%)	21 (8,6)
Diabetes mellitus, no. (%)	15 (6,1)
Concentraciones séricas de colesterol total > 200 mg/dL, no. (%)	56 (22,9)
Concentraciones séricas de triglicéridos > 200 mg/dL, no. (%)	54 (22)
Índice cintura-cadera	0,93 (0,77-1,11)
Puntuación escala Framingham	3 (1,10)
Concentraciones de proteína C reactiva, mg/dL	0,24 (0,08-0,49)

Todas las variables numéricas se expresan como mediana (rango intercuartílico). TAR, Tratamiento antirretroviral; ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos; IP, inhibidores de la proteasa; ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos.

**Tabla 1.2. Análisis univariante de las variables asociadas con las concentraciones de proteína C reactiva**

Variable	Mediana de la concentración de proteína C reactiva [mg/dL (RIC)]	Coefficiente de la correlación de Spearman	P
Concentraciones séricas de colesterol total		0,16	0,01
Concentraciones séricas de cLDL		0,23	0,001
Concentraciones séricas de cHDL		-0,19	0,004
Concentraciones séricas de Triglicéridos		0,13	0,04
Puntuación escala de Framingham		0,19	0,006
Cuantificación células CD4+		-0,3	0,6
Carga viral VIH plasmática		-0,03	0,9
Edad		-0,007	0,9
Sexo			0,05
Mujer	0,19 (0,07- 0,39)		
Hombre	0,25 (0,10-0,50)		
Fumador de cigarrillos			0,002
Si	0,27 (0,11-0,58)		
No	0,14 (0,06-0,31)		
Tratamiento antirretroviral actual			0,7
Si	0,24 (0,09-0,50)		
No	0,25 (0,00-0,40)		
<i>Naïve</i>	0,20 (0,05-0,43)		0,4
Tratamiento actual con ITIAN	0,23 (0,14-0,63)		0,48
Tratamiento actual con ITINN	0,23 (0,08-0,41)		0,5
Tratamiento actual con IP	0,25 (0,10-0,50)		0,3
Tratamiento actual con ITINN+IP	0,60 (0,14-0,89)		0,14

RIC, Rango intercuartílico; ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP, inhibidores de la proteasa; ITIAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos

**Tabla 1.3. Análisis multivariante de las variables asociadas con el cuartil más elevado de proteína C reactiva (0,49 mg/dL)**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>Intervalo de Confianza (95%)</b>	<b>Significación*</b>
cHDL	0,995	0,922-0,988	0,009
cLDL	1,019	1,0006-1,031	0,003
Fumador	2,751	1,114-6,795	0,028
Sin TAR	0,364	0,140-0,946	0,038

\* Valor de la p basado en la prueba de Wald hacia delante.

cHDL: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TAR: Tratamiento antirretroviral.

**Tabla 1.4. Modelo de regresión logística del efecto del tratamiento antirretroviral sobre las concentraciones mayores de proteína C reactiva**

<b>Modelo</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>P*</b>
Modelo 1: crudo	1,18 (0,59-2,33)	0,64
Modelo 2: modelo 1 + cHDL	1,80 (0,83-3,90)	0,014
Modelo 3: modelo 2 + cLDL	2,54 (1,07-6,04)	0,035
Modelo 4: modelo 3 + estado fumador	3,09 (1,19-8,02)	0,021

Se excluyeron los casos perdidos (Se incluyeron 188 casos)

\*Valor de la p basado en la prueba de Wald hacia delante.

## **2. Artículo 2. Prevalencia y características del síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH en una cohorte del área mediterránea**

### **2.1. Características de los pacientes**

De los 245 pacientes incluidos, 35 tuvieron que ser excluidos por carecer de alguno de los datos necesarios para valorar la presencia de SM. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas entre los pacientes incluidos y no incluidos en el análisis. Las características de los 210 pacientes analizados se describen en la Tabla 2.1. La media de edad era de 42 años (intervalo, 21-70 años) y el 83,3 % eran varones. Existía una elevada proporción de fumadores (70,9%) con una media (DE) de consumo de 21,4 (18) años/paquete. El 53,8% de los casos había adquirido la infección por el VIH mediante el uso de drogas intravenosas. Un total de 160 pacientes (76,2%) estaba en TAR, la mayoría (47,1%) recibía pautas de combinación con ITINN. El 22,8% estaba con pautas que incluían IP en el momento del estudio y el 56,2% había sido tratado alguna vez con estos fármacos a lo largo de su vida.

### **2.2. Análisis de los pacientes con síndrome metabólico**

De los 210 pacientes, 23 (11%) presentaban obesidad abdominal según los criterios de la ATP-III y 57 (27,1%) según los criterios de la IDF.

Los UDVP eran más jóvenes que los pacientes que adquirieron la infección por el VIH por otra vía [media(DE), 39,57(6,63) frente a 45(12,7) años;  $p=0,001$ ] y presentaban menor IMC [media(DE), 24,16 (4,09) frente a 25,30(4,35)  $\text{kg}/\text{m}^2$ ;  $p=0,042$ ], menor perímetro abdominal [media(DE),

85,84(10,65) frente a 88,06(10,36);  $p=0,10$ ] y menor prevalencia de hipertensión arterial (9,73 % frente a 23,95%;  $p=0,005$ ).

Según los criterios del ATP III, se diagnosticó SM en 32 pacientes (15,23%; IC 95% 10,14%-20,34%). La hipertrigliceridemia fue el criterio más frecuentemente observado (24 de los 32 pacientes; 75 %), seguido del descenso del colesterol HDL (23 pacientes; 71,87%), hiperglucemia (23 pacientes 71,87%) e hipertensión arterial (21 pacientes 65,6%). El perímetro abdominal estaba aumentado en 12 (37,5%) de los 32 pacientes con SM.

Aplicando los nuevos criterios de la IDF, se diagnosticó SM en 24 pacientes (11,4%; IC95% 6,89%-15,97%). La prevalencia varió considerablemente de acuerdo a la edad, de tal forma que entre los menores de 40 años fue del 4,16%, del 16,49% en los que tenían entre 40 y 60 años y del 28,57% entre los mayores de 60 años. Entre los pacientes con SM definido según la IDF, la hipertrigliceridemia (17 de 24 pacientes; 70,8%) y el descenso del colesterol HDL (17 pacientes; 70,8%) fueron también los factores observados en un mayor número de casos, seguidos de la hiperglucemia (13 pacientes; 54,2%) y la hipertensión arterial (11 pacientes; 45,8%).

En la tabla 2.2 se presenta el resultado del análisis univariante de los factores asociados al SM definido según los nuevos criterios de la IDF. Los pacientes con SM tenían mayor edad [media (DE), 49,79 (10,58) años frente a 40,98 (9,73) años;  $p=0,0001$ ], IMC más elevado [30,04 (5,85)  $\text{kg}/\text{m}^2$  frente a 24,01(3,41)  $\text{kg}/\text{m}^2$ ;  $p=0,0001$ ], concentraciones de ácido úrico más elevadas [5,94(1,99)  $\text{mg}/\text{dL}$  frente a 4,52(1,33)  $\text{mg}/\text{dL}$ ;  $p=0,002$ ], presentaban con mayor frecuencia lipodistrofia (58,33% frente a 34,94%;  $p=0,028$ ), y habían adquirido

la infección por el VIH por una vía distinta al UDVP con mayor frecuencia que los que no tenían SM (62,5% frente a 45,1%;  $p=0,06$ ). La mayoría de los pacientes con SM habían recibido TAR (20 de 24; 83,3%) y se observó una duración mayor en la exposición al TAR en este grupo que en los que no tenían SM [media (DE), 4,53 (3,04) años frente a 3,87 (2,99) años], aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de TAR, aunque los pacientes con SM habían sido expuestos con mayor frecuencia a IP (70,8% frente a 54,3%;  $p=0,09$ ). No hubo diferencias en la proporción de pacientes co-infectados por el VHC [8 (33,3%) en el grupo de SM frente a 83 (44,1%) en el grupo sin SM].

En el análisis multivariante los únicos factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de SM fueron el IMC (OR 1,40; IC 95% 1,21-1,62;  $p=0,001$ ) y la edad (OR 1,062; IC 95% 1,018-1,108;  $p=0,001$ ), de tal forma que por cada incremento de una unidad de IMC aumenta el riesgo de presentar un SM en un 40% y por cada año de edad aumenta el riesgo en un 6%.

## 2.3. Tablas y figuras

**Tabla 2.1. Características de los 210 pacientes con infección por el VIH en los que se evaluó la presencia de síndrome metabólico**

Variable	Valor
Edad (años)	42(10)
Sexo varón (%)	175(83,3)
UDVP, no. (%)	113 (53,8)
Categoría del CDC (%)	
A	138 (65,7)
B	22 (10,47)
C	50 (23,8)
Tratados con antirretrovíricos (%)	160 (76,19)
Inhibidores de la proteasa	48 (22,85)
No análogos de nucleósidos	99 (47,14)
Sin tratamiento antirretrovírico (%)	
Naïve (%)	26 (12,38)
Interrupción terapéutica (%)	24 (11,42)
Exposición previa a inhibidores de la proteasa (%)	118 (56,19)
Exposición al TAR (años)	9,94 (3)
Carga vírica RNA VIH <50 copias/mL (%)	116 (55,23)
CD4 (células/uL)	535(298)
Coinfección por el virus de la hepatitis C (%)	91 (43,37)
Fumadores (%)	149 (70,95)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,72(4,23)
Perímetro de cintura (cm)	86,86(10,53)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	111,14(16,82)
Tensión arterial diastólica (mmHg)	67,12(9,63)
Triglicéridos (≥ 150 mg/dL) (%)	68 (32,28)
Concentraciones disminuidas de cHDL(a) (%)	98 (46,6)
Colesterol total (mg/dL)	177,62(42,86)
cLDL (mg/dL)	107,13(30,89)
Lipodistrofia (%)	79 (37,61)
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	16 (7,61)
Hipertensión arterial (%)	20 (9,5)
Síndrome metabólico según el ATP III (%)	32 (15,23)
Síndrome metabólico según la IDF (%)	24 (11,42)

(a) colesterol HDL < 40 mg/dL (1,04 mmol/l) en hombres y < 50 mg/dL (1,29 mmol/l) en mujeres.

Los resultados se expresan como media(DE) y n° (%) de pacientes.

UDVP, usuarios de drogas por vía parenteral; CDC, Centers for Disease Control; IMC, índice de masa corporal; TAR, tratamiento antirretrovírico; ATP III, criterios del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Program III*; IDF, criterios de la *Internacional Diabetes Federation*

**Tabla 2.2. Análisis univariante de las características de los pacientes con infección por el VIH y síndrome metabólico definido según los nuevos criterios de la *International Diabetes Federation***

	<b>Pacientes con síndrome metabólico (n=24)</b>	<b>Pacientes sin síndrome metabólico (n=186)</b>	<b>P</b>
Edad (años)	49,79(10,58)	40,98(9,73)	0,001
Sexo (%)			0,368
Hombres	19 (79,16)	154 (82,79)	
Mujeres	5 (20,83)	32 (17)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,04 (5,85)	24,01(3,41)	0,001
Transmisión (%)			
UDVP	9 (37,5)	102 (54,83)	
Otros	15 (62,5)	84 (45,1)	0,06
Categoría CDC (%)			
A	15 (62,5)	123 (66,12)	
B+C	9 (37,5)	63 (33,87)	0,191
CD4 (x 10 <sup>6</sup> células/dL)	529,95 (231,66)	535,85 (306,7)	0,928
Carga vírica RNA VIH <50 copias/mL (%)	15(7,14)	101(54,3)	0,325
Coinfección por el virus de la hepatitis C (%)	8(33,3)	83(44,62)	0,484
Lipodistrofia (%)	14(58,33)	65(34,94)	0,028
Ácido úrico (mg/dL)	5,94(1,99)	4,52(1,33)	0,002
Media de tiempo exposición al TAR (años)	4,53(3,04)	3,87(2,99)	0,325
Exposición previa a inhibidores de la proteasa	17 (70,83)	101 (54,3)	0,092
Tratamiento antirretrovírico (actual) (%)	20 (83,33)	140 (75,26)	0,344
Inhibidores de la proteasa(%)	4 (16,6)	44 (23,65)	0,239
No análogos de nucleósidos(%)	13 (54,16)	86 (46,23)	0,320
Sólo análogos de nucleósidos(%)	3 (12,5)	10 (5,37)	0,533
Sin tratamiento antirretrovírico	4 (16,6)	46 (24,73)	0,454
Interrupción terapéutica (%)	3 (12,5)	21 (11,29)	0,542
Naïve (%)	1 (4,16)	25 (13,44)	0,321

Los resultados se expresan como media(DE) y n<sup>o</sup> (%) de pacientes.

\*UDVP, Usuarios de drogas por vía parenteral; CDC, Centers for Disease Control; IMC, Índice de Masa Corporal; TAR, Tratamiento antirretrovírico.



### **3. Artículo 3. *Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en pacientes con infección por VIH: evidencia de su asociación con la carga viral del VIH, estado y tipo de tratamiento antirretroviral***

#### **3.1. Características de los pacientes**

Se incluyeron 245 pacientes. De ellos, 26 tuvieron que ser excluidos por carecer de los datos necesarios para realizar el análisis. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas entre los pacientes incluidos y no incluidos en el análisis. Las características clínicas y demográficas de los 219 pacientes incluidos se muestran en la tabla 3.1. La edad media (DE) fue de 42 años (10 años) y el 79% fueron varones. Hubo una elevada proporción de fumadores (72,14%) y el tiempo de exposición al tabaco fue de 20 (18) paquetes/año. La infección por el VIH se adquirió por vía intravenosa en el 52,5% de los pacientes. Estaban en TAR 167 (76,25%) pacientes, 45,2% con pautas que incluían ITINN y 22,83% con pautas con IP. Cincuenta y siete por ciento de los pacientes habían estado expuestos previamente a IPs.

#### **3.2. Concentraciones de cHDL**

La concentración media de cHDL (DE) en los 219 pacientes fue de 43,42 (14,14) mg/dL. El cHDL se correlacionó positivamente con la edad ( $r=0,163$ ;  $p=0,016$ ) (Figura 3.1), y negativamente con la carga viral del VIH ( $r=-0,341$ ;  $p<0,0001$ ) (Figura 3.2), triglicéridos ( $r=-0,316$ ;  $p<0,001$ ) (Figura 3.3), y con las concentraciones de PCRus ( $r=-0,142$ ;  $p=0,036$ ) (Figura 3.4) (Tabla 3.2). Las concentraciones de cHDL fueron significativamente mayores en pacientes con carga viral del VIH indetectable ( $p<0,001$ ) (Figura 3.5), menores en pacientes

con historia familiar de enfermedad coronaria precoz ( $p < 0,001$ ) (Figura 3.6), y tendieron a ser más bajas en varones ( $p = 0,064$ ) (Figura 3.7) y en fumadores ( $p = 0,074$ ) (Figura 3.8). La relación entre el cHDL y el TAR se muestra en la tabla 3.2. Los pacientes que no recibían TAR presentaron unas concentraciones de cHDL significativamente más bajas que los pacientes tratados (mediana [rango intercuartílico-RIC], 34,9 [28,7-44,6] mg/dL frente a 43,1 [35,6-52,85] mg/dL;  $p < 0,0001$ ) (Figura 3.9). En los pacientes que no recibían TAR, las concentraciones de cHDL fueron significativamente menores en aquellos que suspendieron el TAR comparado con los pacientes *naïve* (mediana [RIC], 34,3 [27,1-43,25] mg/dL frente a 37 [30,65-49,17] mg/dL;  $p = 0,046$ ) (Figura 3.10). Cuando se compararon las tres principales clases de fármacos antirretrovirales, los tratados con ITINN tuvieron concentraciones más elevadas de cHDL y los tratados con ITIAN concentraciones más bajas ( $X^2 = 7,38$ ;  $p = 0,025$ ). Las pautas con ITINN se asociaron con las concentraciones de cHDL más elevadas (media [DE], 47,49 [13,86] mg/dL, seguidas de las pautas con IPs (42, 85 [13,8]), y las pautas que incluían sólo ITIAN (40,11 [9,03] mg/dL) (Figura 3.11). Nevirapina fue el fármaco asociado directamente con concentraciones más elevadas de cHDL (52,34 [16,9] mg/dL;  $p < 0,001$  comparado con los pacientes que no recibían nevirapina) (Figura 3.12). En los pacientes que recibían efavirenz, la media (DE) de cHDL fue de 44,94 (10,9) mg/dL, una cifra más elevada que la de los pacientes que no recibían tratamiento con efavirenz,  $p = 0,022$  (Figura 3.13).

### 3.3. Concentraciones bajas de cHDL

Las concentraciones de cHDL fueron bajas (< 40 mg/dL) en 98 (44,74%) pacientes. Los factores asociados con concentraciones bajas de cHDL en el análisis univariante se muestran en la tabla 3.3. Tener un familiar de primer grado con historia de enfermedad coronaria precoz (28,5% frente a 12,39%;  $p=0,002$ ), concentraciones elevadas de PCR [media (DE), 0,53 (0,74) mg/dL frente a 0,33 (0,47) mg/dL;  $p=0,029$ ], coinfección por el virus de la hepatitis C (51% frente a 38,84%;  $p=0,045$ ), hipertrigliceridemia (>150 mg/dL) (51% frente a 20,6%;  $p<0,001$ ), no recibir TAR (33,67% frente a 15,7%;  $p=0,002$ ), y haber interrumpido el TAR (20,4% frente a 7,4%,  $p=0,003$ ) se asociaron con concentraciones bajas de cHDL. La carga viral indetectable (39,79% frente a 67,7%;  $p=0,0001$ ), y el TAR que incluyera ITINN (32,65% frente a 55,37%;  $p=0,001$ ) se asociaron de forma inversa con las concentraciones bajas de cHDL.

Se realizó un análisis de regresión logística para identificar los predictores de concentraciones bajas de cHDL. Se incluyeron las siguientes variables: estar en tratamiento con IP comparado con no recibir tratamiento o estar en tratamiento con cualquier otro grupo de antirretrovirales, estar en tratamiento con ITINN comparado con estar con cualquier otro grupo de antirretrovirales o no estar en tratamiento, tratamiento con ITIAN comparado con estar con cualquier otro grupo de antirretrovirales o no estar en tratamiento, no estar en tratamiento, carga viral ARN-VIH por encima de 50 copias por mililitro, concentraciones de triglicéridos, edad, concentraciones de colesterol LDL, y familiar de primer grado con historia de eventos cardiovasculares. Las

variables que se asociaron con unas concentraciones bajas de HDL fueron la carga viral por encima de 50 copias/ml (odds ratio [OR], 2,817; 95% intervalo de confianza [IC], 1,377-5,76;  $p=0,005$ ), y la hipertrigliceridemia ( $>150$  mg/dL) (OR 5,28; 95% IC 2,51-11,11;  $p=0,001$ ). Por el contrario, el TAR con ITINN (OR 2,24; 95% CI, 1,1-4,56;  $p=0,025$ ) fue un factor protector frente a las concentraciones bajas de cHDL.

En la tabla 3.4 se muestra como la asociación entre ITINN y las concentraciones bajas de cHDL del análisis univariante (modelo “crudo”) cambian cuando se ajusta por otras variables significativas, especialmente la carga viral, desde mayor a menor protección contra las concentraciones bajas de cHDL.



### 3.4. Tablas y figuras

Figura 3.1. Relación entre el cHDL y la edad

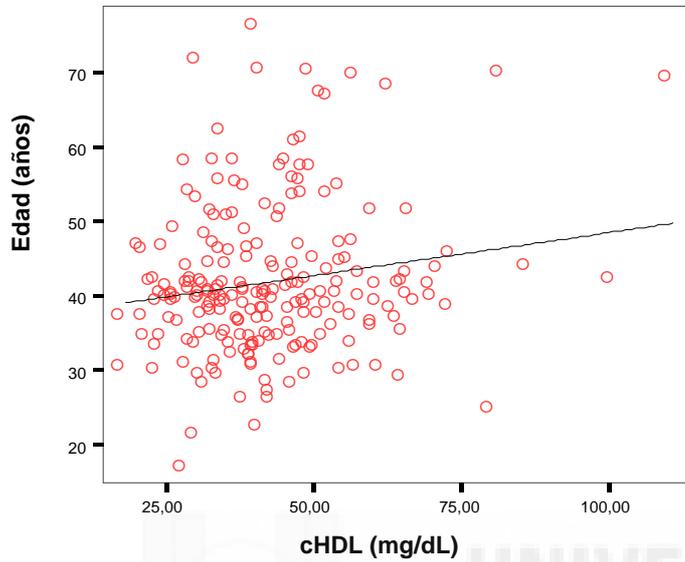


Figura 3.2. Relación del cHDL con la carga viral

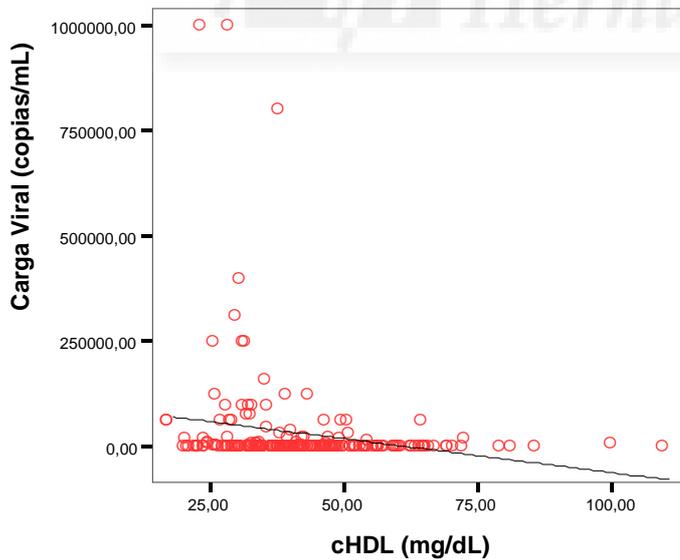


Figura 3.3. Relación del cHDL con las concentraciones de triglicéridos

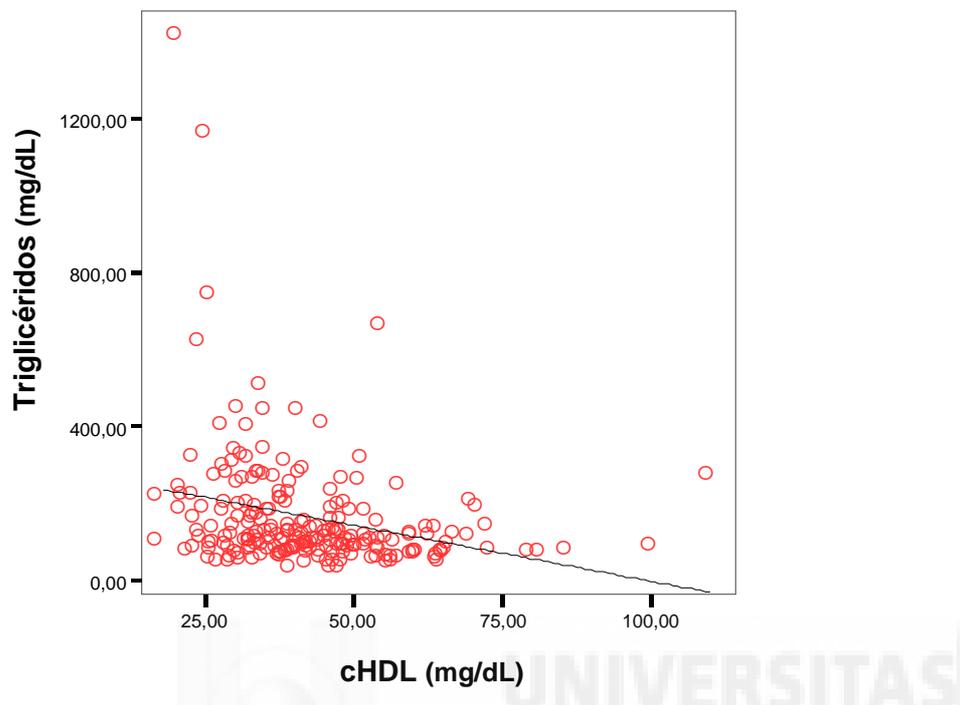
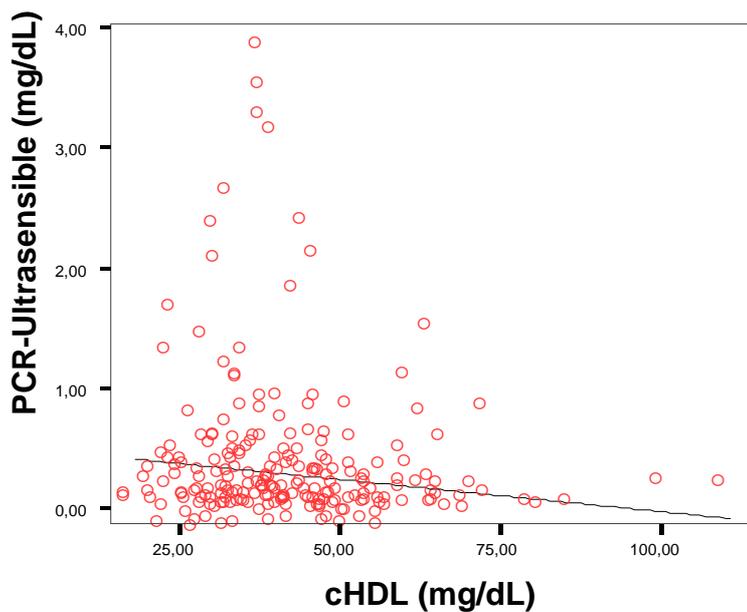
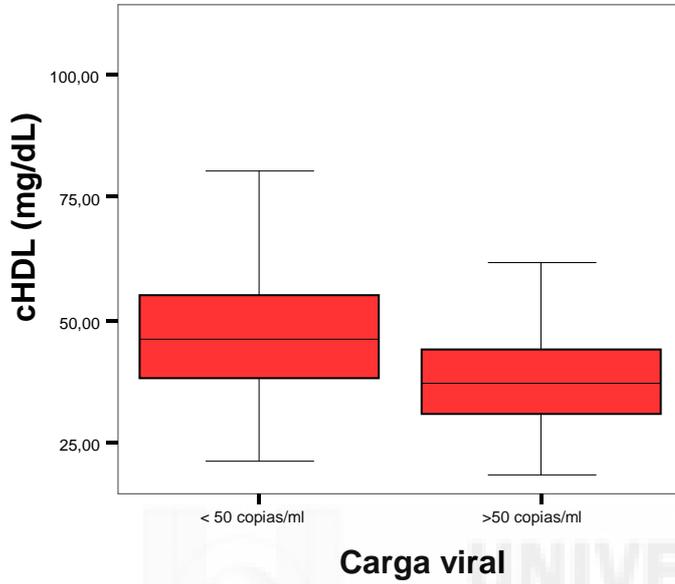


Figura 3.4. Relación del cHDL con las concentraciones de PCR-ultrasensible



**Figura 3.5. Relación entre las concentraciones de cHDL y la carga viral (CV)**



**Figura 3.6. Relación entre las concentraciones de cHDL y la presencia de antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz**

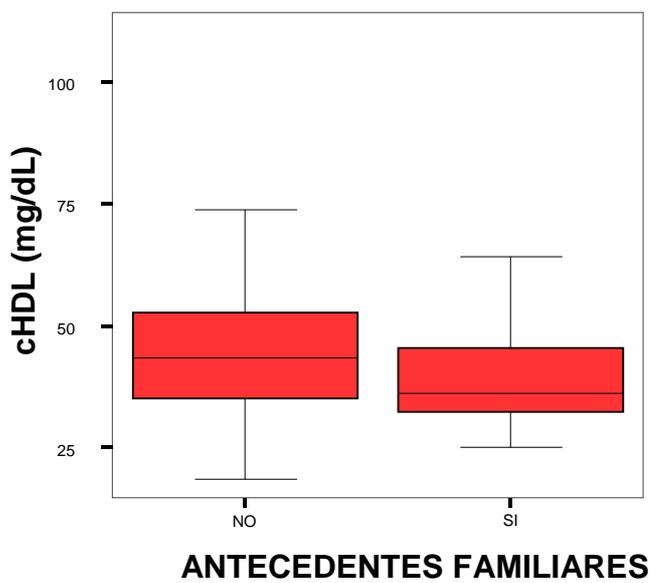


Figura 3.7. Relación de las concentraciones de cHDL con el sexo

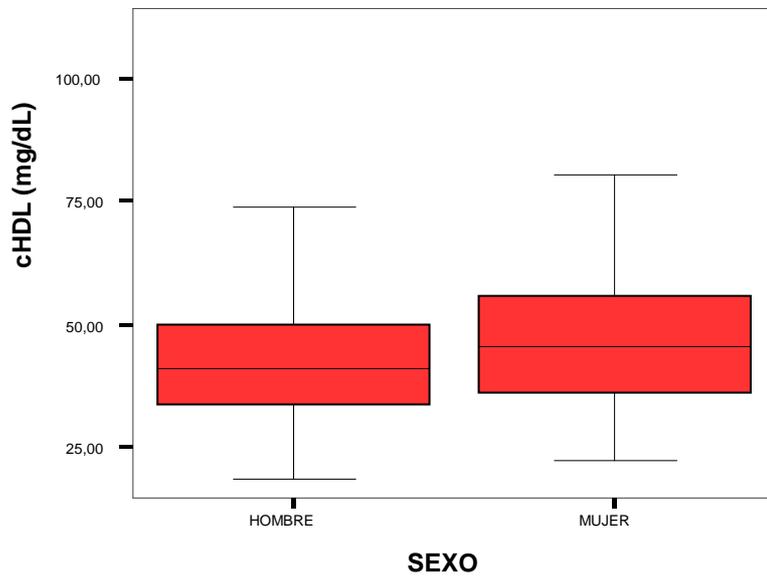


Figura 3.8. Relación de las concentraciones de cHDL con el hábito tabáquico

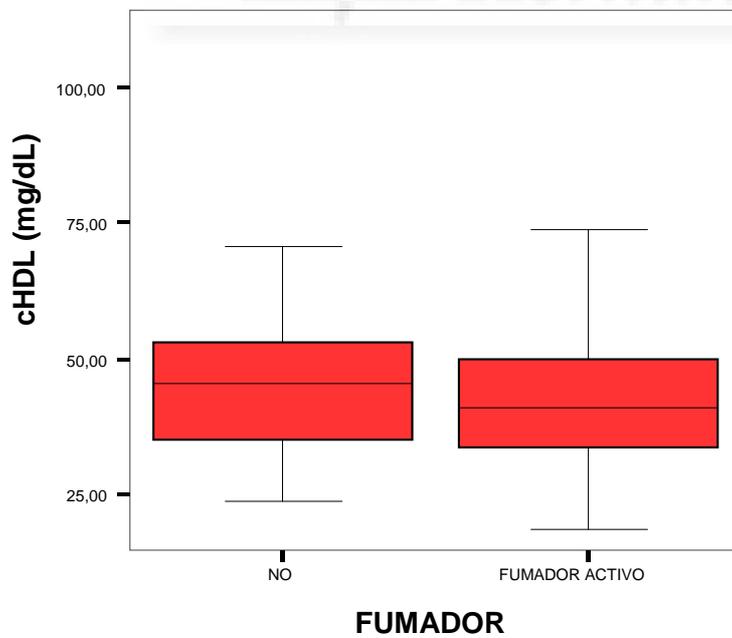


Figura 3.9. Relación de las concentraciones de cHDL con el TAR

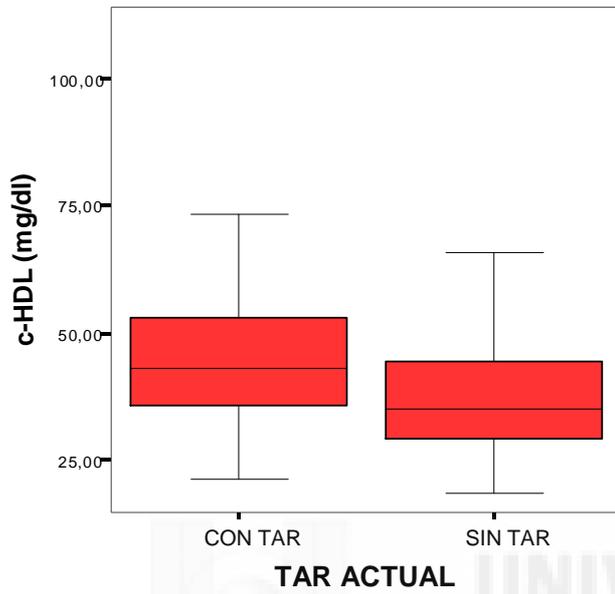


Figura 3.10. Concentraciones de cHDL en pacientes sin TAR

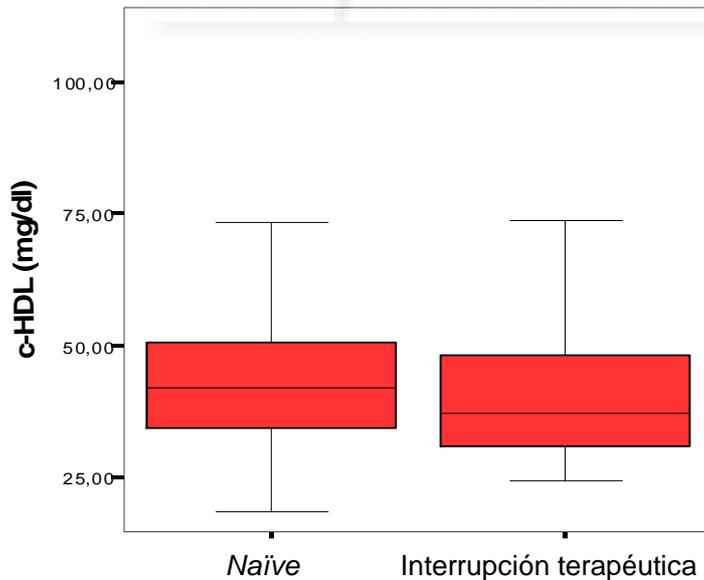


Figura 3.11. Concentraciones de cHDL dependiendo del tipo de TAR

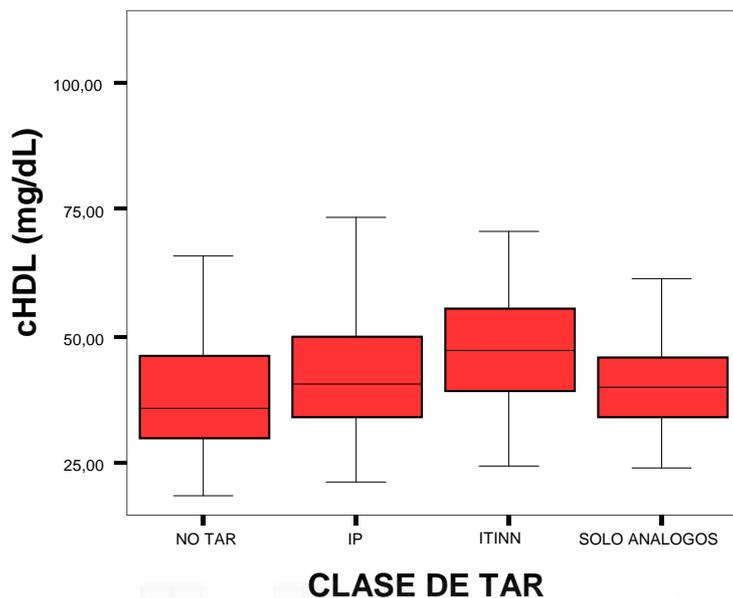
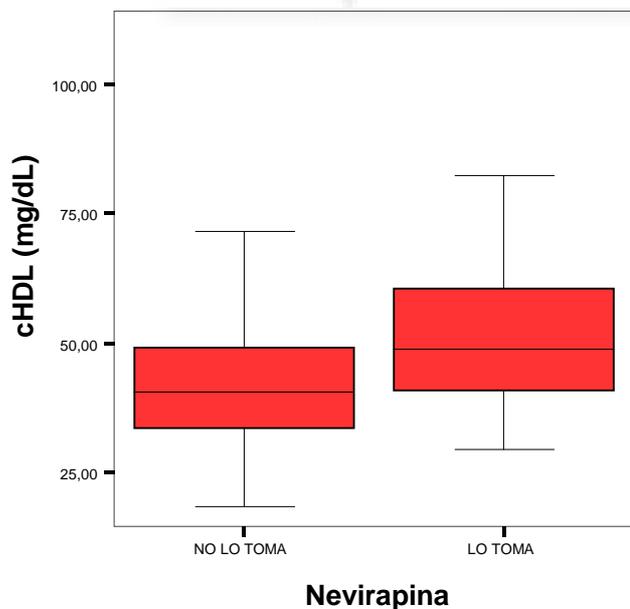
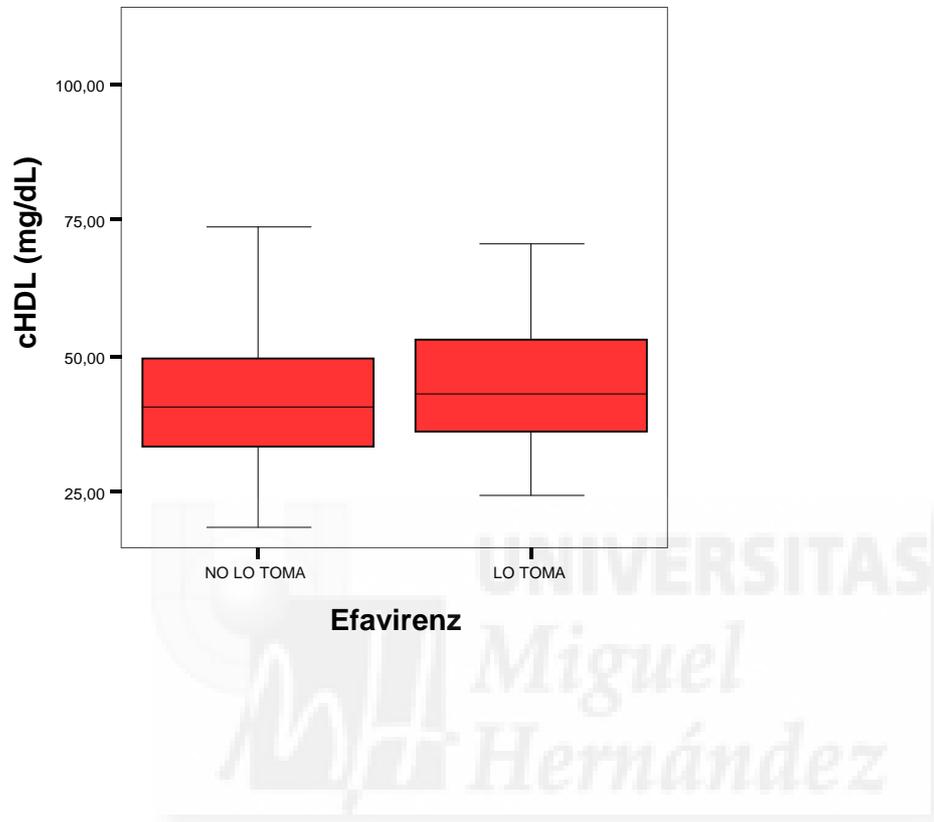


Figura 3.12. Concentraciones de cHDL en función del tratamiento con nevirapina



**Figura 3.13. Concentraciones de cHDL en función del tratamiento con efavirenz**



**Tabla 3.1. Características clínicas y demográficas de los 219 pacientes con infección por el VIH en los que se analizaron los factores asociados con cHDL bajo**

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
Edad, años	42(10)
Sexo masculino, n°. (%)	173(79)
Usuarios de drogas por vía intravenosa, n° (%)	115 (52,5)
Categoría CDC (%)	
A	139 (63.4)
B	24 (10,9)
C	56 (25,5)
Tratamiento antiretroviral actual, n°. (%)	167 (76,25)
Inhibidores de la proteasa	50 (22,83)
ITINN	99 (45,2 )
ITIAN	18 (8,21)
Sin tratamiento (%)	
<i>Naïve</i> (%)	24 (11)
Interrupción terapéutica (%)	28 (11,42)
Exposición previa a IP (%)	125 (57)
Tiempo de exposición al TAR, años	4,18 (3)
Carga viral RNA-VIH <50 copias/mL, no. (%)	121 (55,25)
Cuantificación células CD4, células/mm <sup>3</sup>	532 (292)
Coinfección virus Hepatitis C, n° (%)	97 (44,29)
Fumadores activos, n° (%)	158 (72,14)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	24,54 (4,19)
Presión arterial sistólica (mmHg)	110,87 (16,93)
Presión arterial diastólica (mmHg)	66,99 (9,74)
Triglicéridos (≥ 150 mg/dL) (%)	75 (34,2)
Concentraciones bajas de cHDL(a), no. (%)	98 (44,74)
Colesterol Total (mg/dL)	176,98 (43,39)
Colesterol LDL (mg/dL)	107,25 (36,55)
Lipodistrofia(%)	86 (39,26)
Diabetes mellitus Tipo 2, n°. (%)	15 (6,8)
Hipertensión, n°. (%)	20 (9,13)

(a) Colesterol HDL < 40 mg/dL (1,04 mmol/l)

Todas las variables numéricas se presentan como media (DE) y n° (%) de pacientes. ITINN, Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP, inhibidores de la proteasa; ITIAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleos(t)idos; CDC, Centres for Disease Control.

**Tabla 3.2. Relación de las concentraciones de cHDL con las variables relacionadas con el VIH y los factores de riesgo cardiovascular**

Variable	Concentración cHDL, mediana (RIC) (mg/dL)	Coefficiente correlación de Spearman	P
Edad		0,163	0,016
Concentraciones séricas de colesterol LDL		0,247	0,000
Concentraciones séricas de triglicéridos		-0,316	0,000
Proteína C-reactiva		-0,142	0,036
Índice de masa corporal		-0,023	0,740
RNA-HIV-1 copias/ml <sup>a</sup>		-0,341	0,000
Cuantificación células CD4+		0,1	0,142
Historia familiar de primer grado de enfermedad cardiovascular precoz.			
Si	35,8 (31,7-46,8)		
No	43,1 (34,9-52,55)		0,005
Sexo			
Mujer	45,25 (35,7-56,1)		
Hombre	40,8 (33,45-49,8)		0,064
Tabaquismo			
Si	40,8 (33,47-49,8)		
No	45,25 (34,97-54,15)		0,074
Hipertensión			
Si	38,9 (31,85-58,05)		
No	41,6 (33,9-50,6)		0,576
Diabetes mellitus			
Si	35 (30,4-48,6)		
No	41,8(34-40,9)		0,345
Factores de riesgo de adquisición infección por VIH			
Usuarios de drogas intravenosas	40,4 (32,5-49,4)		
Otros	43 (35,2-52,1)		0,107
RNA-VIH<50 copias/ml	46,1 (37,9-55,1)		
RNA-VIH > 50 copias/ml	37 (30,5-44,3)		0,000
En TAR	43,1 (35,6-52,85)		<0,001 <sup>b</sup>
Con ITINNs	46,8 (38,6-55,4)		0,025 <sup>c</sup>
Con IPs	41,5 (34,3-51,2)		
Solo con ITIANs	39,65 (28,7-44,6)		
Sin TAR	34,9 (28,7-44,6)		
Naïve <sup>d</sup>	37 (30,65-49,17)		0,046
Interrupción terapéutica	34,3 (27,1-43,25)		

TAR, Tratamiento antirretroviral; RIC, Rango intercuartílico; ITINN, Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP, inhibidores de la proteasa; ITIAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleos(t)idos

<sup>a</sup>Sólo pacientes con ARN-VIH-1  $\geq$  50 copias/mL, n=121 pacientes.

<sup>b</sup>p valor para la comparación de pacientes con TAR vs. Pacientes sin TAR (prueba de Mann-Whitney).

<sup>c</sup>p valor para la comparación entre las tres clases de TAR (prueba de Kruskal Wallis)

<sup>d</sup>p valor para la comparación con pacientes que han interrumpido el TAR (prueba de Mann-Whitney).

**Tabla 3.3. Análisis univariante de las variables clínicas con las concentraciones bajas de cHDL (<40 mg/dL)**

	Pacientes con concentraciones de cHDL < 40 mg/dl (n=98)	Pacientes con concentraciones de cHDL ≥ 40 mg/dl (n=121)	P
Edad (años)	41,16 (8,57)	42,71 (11,06)	0,259
Sexo (%)			
Hombre	81 (82,65)	92 (76)	
Mujer	17 (17,3)	29 (23,9)	0,232
Historia familiar de primer grado de enfermedad cardiovascular precoz	28 (28,5)	15 (12,39)	0,002
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	24,63 (3,90)	24,47(4,43)	0,79
Transmisión VIH (%)			
Usuarios de drogas intravenosas.	56 (57,14)	60 (49,58)	
Otros	42 (42,86)	61 (50,4)	0,241
Concentración de Proteína C reactiva, mg/dl	0,53 (0,74)	0,33 (0,47)	0,029
Cuantificación de CD4 +, cells/mm <sup>3</sup>	494 (278,86)	563,47 (301,4)	0,079
Carga viral RNA-VIH <50 copias/mL (%)	39 (39,79)	82 (67,7)	0,000
Coinfección virus hepatitis C (%)	50 (51)	47 (38,84)	0,045
Fumadores activos (%)	73 (74,48)	84 (69,42)	0,227
Lipodistrofia (%)	35 (35,7)	51 (42,14)	0,275
Hipertriglicidemia (>150 mg/dl) (%)	50 (51)	25 (20,6)	0,000
Tiempo de exposición al tratamiento antiretroviral, años.	4,34 (3,4)	4,05 (2,71)	0,407
Exposición previa a IP.	58(59,18)	69 (57)	0,203
Tratamiento ARV actual, n°. (%)	65 (66,32)	102 (84,29)	0,002
IP(%)	24 (24,48)	26 (21,48)	0,692
ITINN (%) <sup>a</sup>	32 (32,65)	67 (55,37)	0,001
ITIAN(%)	9 (9,18)	9 (7,4)	0,591
Sin tratamiento	33 (33,67)	19 (15,7)	0,002
Interrupción terapéutica (%)	20 (20,4)	9 (7,4)	0,003
Naïve (%)	13 (13,26 )	11 (9)	0,321

Todas las variables numéricas se presentan como media (DE) y n°(%) pacientes.

ITINN, Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP, inhibidores de la proteasa; ITIAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleos(t)idos. CDC, Centers for Disease Control.

<sup>a</sup>El 22,6% de los pacientes que recibieron nevirapina tuvieron concentraciones bajas de cHDL comparado con el 58,1% de los pacientes que no recibieron nevirapina (p=0,0001). El 40,7% de los pacientes que recibieron efavirenz tuvieron concentraciones bajas de cHDL (p=0,03 comparado con aquellos que no recibieron efavirenz)

**Tabla 3.4. Modelo de regresión logística del efecto del tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos sobre las concentraciones bajas de colesterol HDL**

<b>Modelo</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P*</b>
Modelo 1: Crudo	0,388 (0,223-0,676)	0,001
Modelo 2: Modelo 1 + Triglicéridos	0,339 (0,185-0,621)	0,000
Modelo 3: Modelo 2 + ARN-VIH en plasma > 50 copias/ml	0,463 (0,24-0,878)	0,018
Modelo 4: Modelo 1 + ARN-VIH en plasma > 50 copias/ml	0,518 (0,287-0,934)	0,029

\*Valor de la p, basado en una prueba de Wald.





#### **4. Artículo 4. *Influencia del tratamiento antirretroviral en el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular: un estudio transversal en pacientes con infección por el VIH***

##### **4.1. Características de los pacientes**

Las características clínicas y demográficas, y los factores de riesgo cardiovascular de los 245 pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 4.1. Ciento ochenta y uno (73,9%) estaban con TAR. El tiempo medio de exposición fue de 4 años. Noventa y cinco (38,8%) pacientes recibían pautas de tratamiento que incluían ITINN, y 52 pacientes (21,2%) IPs.

##### **4.2. Concentraciones de peróxidos**

La mediana (RIC) de la concentración total de peróxidos en los 245 pacientes fue de 394 (243,5-566,7)  $\mu\text{mol/L}$ . Las concentraciones tendieron a ser más elevadas en los pacientes que no recibían TAR (mediana [RIC] 454,4 [263,7-598,7]  $\mu\text{mol/L}$  frente a 370,9 [217,5-550,9]  $\mu\text{mol/L}$ ;  $p=0,23$ ) (Figura 4.1) y fueron significativamente más bajas en los pacientes que recibieron pautas basadas en ITINN que aquellos tratados con IP (mediana [RIC] 331,2 [196,2-495,7] frente a 472,8 [302,5-586,5]  $\mu\text{mol/L}$ ;  $p=0,003$ ) (Figura 4.2). Los pacientes tratados con pautas basadas en ITINN tuvieron unas concentraciones de peróxidos significativamente inferiores a los que no recibían TAR ( $p=0,03$ ).

Para evaluar la relación entre EO y los factores de riesgo cardiovascular, se analizaron las variables demográficas, clínicas y de laboratorio, incluyendo las concentraciones de lípidos (Tabla 4.2). La concentración total de peróxidos se correlacionó de forma positiva con las concentraciones de PCRus ( $r_s=0,30$ ;  $p<0,0001$ ) (Figura 4.3) y con las concentraciones séricas de cLDL ( $r_s=0,20$ ;

$p=0,003$ ) (Figura 4.4) y negativamente con la edad ( $r_s = -0,21$ ;  $p=0,002$ ) y con el índice de masa corporal ( $r_s = -0,24$ ;  $p < 0,0001$ ). El sexo femenino se asoció con unos concentraciones de peróxidos más elevados ( $p=0,001$ ) y hubo una tendencia a ser más elevados entre los pacientes con carga viral  $\geq 200$  copias/mL ( $p=0,06$ ).

Se utilizó un análisis de regresión logística para identificar predictores de las concentraciones elevadas de peróxidos. Cuando la concentración fue dicotomizada de acuerdo con los valores de referencia ( $< 400 \mu\text{mol/L}$ ), la edad (odds ratio [OR] 0,96; 95% intervalo de confianza [IC] 0,93-0,99;  $p=0,007$ ) y el TAR que incluyera ITINN (OR 0,52; 95% IC 0,28-0,95;  $p=0,03$ ) fueron factores protectores frente a una mayor elevación de las concentraciones de peróxidos, mientras que el cLDL (OR 1,01; 95% IC 1,00-1,02;  $P=0,03$ ) predecía los valores más elevados. Finalmente se incluyeron en el modelo 190 pacientes. Cuando el modelo fue desarrollado con la variable dependiente concentración de peróxidos dicotomizada de acuerdo con el cuartil más elevado, de nuevo la edad (OR 0,95; 95% IC, 0,92-0,99;  $p=0,02$ ) y la terapia basada en ITINN (OR 0,44; 95% IC, 0,21-0,89;  $p=0,02$ ) se asociaron de forma inversa con los valores más elevados.

### 4.3. Tablas y figuras

Figura 4.1 Concentraciones de peróxidos dependiendo de si recibían o no TAR

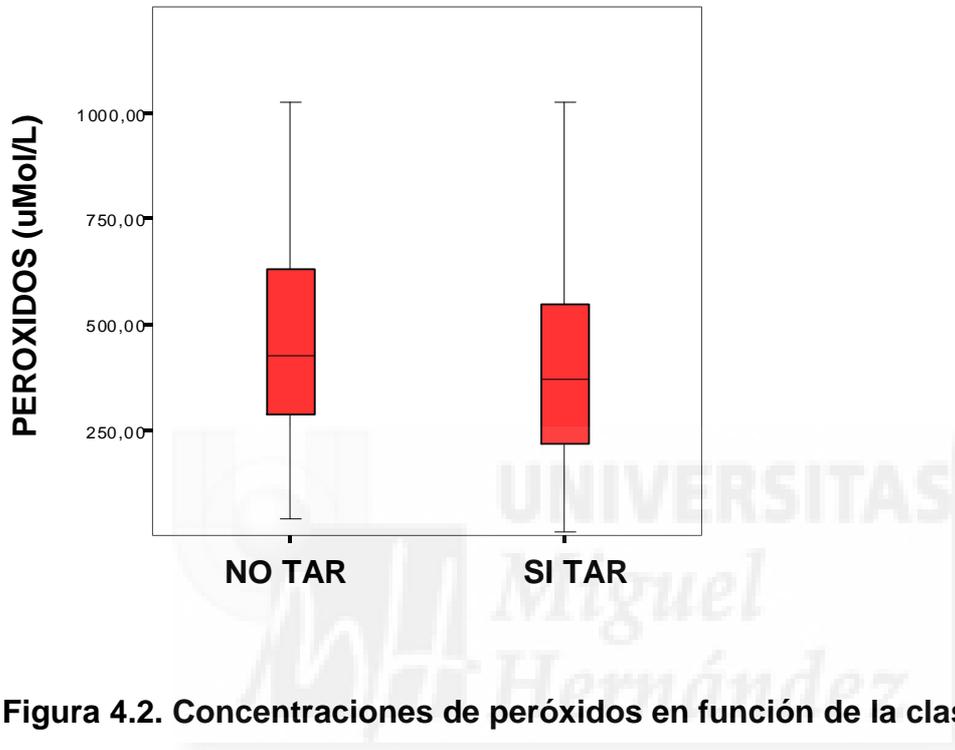
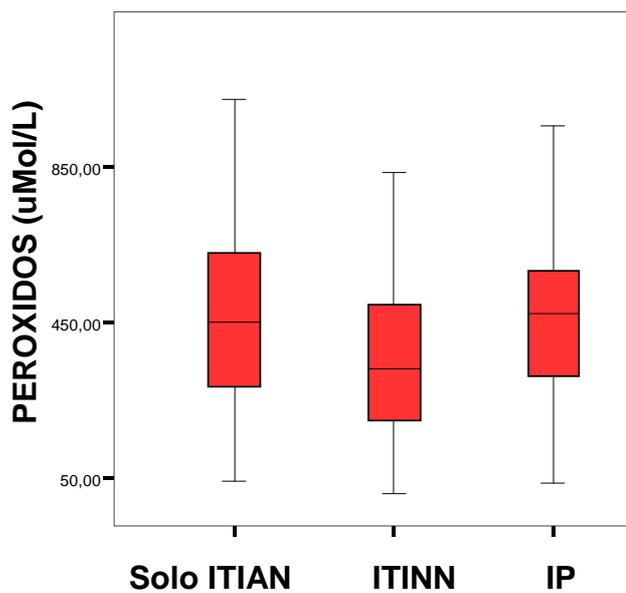
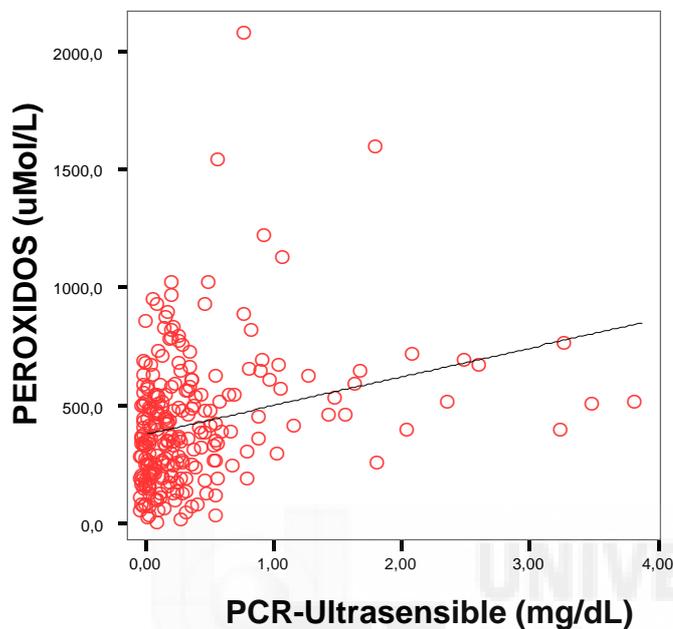


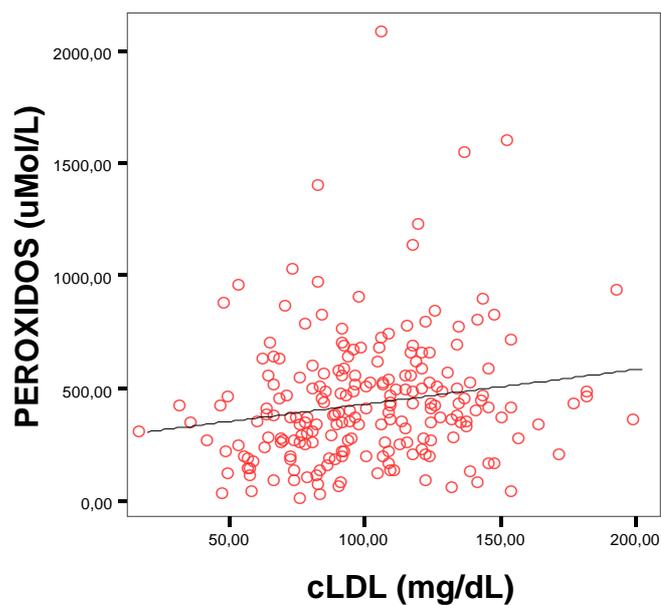
Figura 4.2. Concentraciones de peróxidos en función de la clase de TAR



**Figura 4.3. Relación de las concentraciones plasmáticas de peróxidos con la PCR ultrasensible**



**Figura 4.4. Relación entre las concentraciones de peróxidos y el cLDL**



**Tabla 4.1. Características demográficas y clínicas de los 245 pacientes con infección por el VIH en los que se midió la concentración plasmática de peróxidos**

<b>Características</b>	<b>Valor</b>
Edad, años	40,2 (35,4-46,2)
Sexo femenino, no. (%)	51 (20,8)
Categoría transmisión VIH, no. (%)	
Usuarios de drogas intravenosas	135 (55)
Homosexuales	44 (18)
Contacto heterosexual	43 (17,6)
Otras/desconocido (a)	23 (9,4)
Linfocitos CD4+, células/mm <sup>3</sup>	500,5 (325,5-696,5)
Carga viral VIH, copias/mL	<50 (<50-4750)
% pacientes con carga viral VIH < 50 copias/mL	54,3
Tiempo de exposición al tratamiento ARV, años	4,0 (2, 6,7)
Tratamiento antirretroviral actual, no. (%)	
No tratamiento	46 (18,8)
Naïve	30 (12,2)
Pautas basadas en ITINN	95 (38,8)
Efavirenz	64 (26,1)
Nevirapina	31 (12,7)
Pautas basadas en IP	52 (21,2)
Lopinavir/ritonavir	41 (16,7)
Otras	11 (4,5)
Pautas basadas en ITIAN	24 (9,8)
Pautas basadas en ITINN+IP	10 (4,1)
Perdidos	18 (7,3)
Fumadores activos, no. (%)	157 (64,1)
Hipertensión arterial, no. (%)	21 (8,6)
Diabetes mellitus, no. (%)	15 (6,1)
Concentraciones séricas de colesterol total > 200 mg/dL, no. (%)	56 (22,9)
Concentraciones séricas de triglicéridos > 200 mg/dL, no. (%)	54 (22)
Índice de masa corporal, Kg/m <sup>2</sup>	23,9 (21,6-26,5)
Concentración total de peróxidos, µmol/L	394 (243,5-566,7)
Concentraciones de proteína C reactiva, mg/dL	0,24 (0,08-0,49)

Todas las variables numéricas se expresan como mediana (intervalo intercuartílico). ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP, inhibidores de la proteasa; ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos. (a) cuatro pacientes eran hemofílicos y un paciente era usuario de drogas por vía intravenosa y homosexual.

**Tabla 4.2. Análisis univariante de las variables clínicas y la concentración plasmática de peróxidos**

Variable	Mediana de la concentración de peróxidos [ $\mu\text{mol/L}$ (RIC)]	Coefficiente de la correlación de Spearman	P
Edad		-0,21	0,002
Concentraciones séricas de cLDL		0,20	0,003
Concentraciones séricas de cHDL		-0,06	0,3
Concentraciones séricas de Triglicéridos		-0,003	0,9
Proteína C reactiva		0,30	<0,0001
Índice de masa corporal		-0,24	<0,0001
Cuantificación células CD4+		-0,03	0,6
Carga viral plasmática $\geq$ 200 copias/mL	426,1 (259,3-645,4)		0,06
Carga viral plasmática < 200 copias/mL	368,6 (215,3-520,2)		
Tratamiento antirretroviral			
Sin tratamiento	454,4 (263,7-598,7)		0,03 <sup>b</sup>
Naïve (30)	437,6 (288,0-528,1)		0,07 <sup>b</sup>
Interrupción tratamiento	557,0 (195,0-630,0)		0,17 <sup>b</sup>
(16)	472,8 (302,5-586,5)		0,003 <sup>b</sup>
Pautas con IP <sup>a</sup>	331,2 (196,2-495,7)		
Pautas con ITINN <sup>a</sup>			
Sexo			0,001
Mujer	484,2 (368,4-658,5)		
Hombre	361,2 (205,7-543,7)		
Fumador de cigarrillos			0,16
Si	410,5 (243,5-585,7)		
No	347,2 (199,0-520,0)		
Hipertensión			0,7
Si	408,0 (265,9-605,2)		
No	390,5 (217,5-566,9)		
Diabetes mellitus			0,8
Si	370,9 (268,4-533,7)		
No	394,0 (217,5-571,2)		

RIC, Intervalo intercuartílico; ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP, inhibidores de la proteasa

<sup>a</sup>10 pacientes con terapia dual de IP y ITINN fueron excluidos.

<sup>b</sup>P para la comparación de pacientes que recibían pautas basadas en ITINN.

## **5. Artículo 5. *Relación entre el índice tobillo-brazo y el grosor íntima media carotídeo en pacientes con infección por el VIH***

### **5.1. Características de los pacientes**

En la tabla 5.1 se muestran las características basales de los 139 pacientes incluidos en este estudio.

La edad media fue de 45,8 (10,6) años y 101 (72,7%) eran varones. Con respecto al mecanismo de transmisión de la enfermedad, 46 (33%) tenían antecedentes o eran UDVP. Ciento diez (79,1%) estaban en TAR con una duración media de 6,5 (4,25) años. Cincuenta (45,45%) recibían pautas que contenían IPs, 52 (47,2%) pautas con ITINN y 8 (7,2%) con ITIAN.

Ochenta y cinco (61,1%) eran fumadores activos, 14 (10,1%) eran diabéticos tipo 2, 40 (28,8%) hipertensos, 52 (37,41%) tenían algún tipo de dislipemia y 15 (10,8%) tenían algún familiar de primer grado con enfermedad coronaria precoz.

Noventa y un (65,47%) pacientes tenían un riesgo cardiovascular bajo según la puntuación de Framingham (<10%), en 23 (16,55%) el riesgo era moderado (10-20%) y 25 (17,99) tenían un riesgo alto (>20%). Cincuenta y ocho (41,73%) tenían uno o ningún factor de riesgo cardiovascular, 22 (15,83%) tenían dos factores de riesgo, y 59 (42,45%) tenían 3 o más factores de riesgo cardiovascular.

### **5. 2. Índice tobillo-brazo**

#### **5.2.1. Prevalencia de la enfermedad arterial periférica**

El ITB bajo (<0,9) se detectó en 4 pacientes, lo que supone una prevalencia del 2,87% (IC 95%, 0,93%-7,66%). En otros 4 pacientes, en ITB

fue mayor de 1,4; si estos últimos se consideraran también patológicos, la prevalencia sería de 5,75% (IC 95%, 2,7%-11,4%).

### 5.2.2. Factores relacionados con el índice tobillo-brazo

Los factores relacionados con el ITB se exponen en la tabla 5.2. Los 4 pacientes con ITB bajo eran varones mayores de 45 años (mediana 55; rango desde 49 a 69). Tres estaban en tratamiento antirretroviral, dos con una pauta con IP y uno con ITINN; los cuatro habían recibido previamente IP. Tres pacientes tenían tres o más factores de riesgo cardiovascular, principalmente dislipemia, hábito tabáquico, hipertensión e historia familiar de enfermedad coronaria precoz. El riesgo cardiovascular según la puntuación de Framingham fue moderado (10-20%) en dos pacientes y elevado (>20%) en uno. Dos de los 4 pacientes desarrollaron un infarto agudo de miocardio unos meses después de que se realizara este estudio.

Comparado con los pacientes con ITB>0,9, los pacientes con ITB bajo (<0,9) tuvieron un GIM más elevado [mediana (RIC)] [0,95(0,83-1,07) frente a 0,66 (0,58-0,78) mm; p=0,005], más factores de riesgo cardiovascular [mediana (RIC)] [4 (2,5-4,7) frente a 2 (1-3);p=0,015], menor número de linfocitos CD4 [mediana (RIC)] [220 (54,7-267,5) frente a 450 (310-710) células CD4/ml;p=0,009] y mayor edad [mediana (RIC)] [55 (49-69) frente a 44 (39-53) años;p=0,029].

Cuando se compararon con los pacientes con ITB normal (>0,9 y <1,4), los pacientes con ITB bajo (<0,9) eran mayores [mediana (RIC)] 55 (49-69) frente a 44 (39-53) años;p=0,031], tuvieron un número inferior de células CD4 [mediana (RIC)] [220 (54,7-267,5) frente a 450 (310-710) células/ml; p=0,007];

mayor número de factores de riesgo cardiovascular [mediana (RIC)] [4(2,5-4,7) frente a 2 (1-13); $p=0,014$ ]; mayor puntuación en la escala de Framingham [mediana (RIC)] [15 (12,5-19) frente a 6,5 (3,75-10); $p=0,046$ ], un mayor GIM [mediana (RIC)] [0,95(0,83-1,07) frente a 0,66 (0,58-0,77) mm; $p=0,005$ ] y fue más probable que tuvieran un  $GIM > 0,8$  mm (100% frente a 19%;  $p=0,003$ ).

Los pacientes con ITB anormal ( $< 0,9$  o  $> 1,4$ ) tuvieron un número inferior de células CD4 [mediana (RIC)] [279,12 (282,1) frente a 450(310-710) células/ml; $p=0,018$ ], un mayor GIM [mediana (RIC)] [0,85 (0,71-0,96) frente a 0,66(0,58-0,77) mm; $p=0,004$ ] y habían estado expuestos con más frecuencia a IP que los pacientes con ITB normal (100% frente a 51,1%; $p=0,013$ ).

Los pacientes con ITB elevado ( $> 1,4$ ) eran más jóvenes [mediana (RIC)] [49 (45-56) frente a 55 (49-69) años; $p=0,029$ ], estaban coinfectados por VHC en mayor frecuencia (100% frente a 0%; $p=0,014$ ), tenían una puntuación inferior en las tablas de Framingham [mediana (RIC)] [6,75 (3,3) frente a 15,5 (3,41); $p=0,029$ ] y un menor GIM [mediana (RIC)] [0,72 (0,68-0,86) frente a 0,95 (0,83-1,07) mm;  $p=0,057$ ] que los pacientes con ITB bajo ( $< 0,9$ ). En comparación con los pacientes con ITB normal, estaban más frecuentemente coinfectados por el VHC (100% frente a 31,29%; $p=0,01$ ). No hubo diferencias en cuanto al GIM.

En la tabla 5.3 se representan los datos demográficos de los 81 pacientes con dos o más factores de riesgo cardiovascular.

Los pacientes con dos o más factores de riesgo cardiovascular tuvieron concentraciones más elevadas de colesterol total ( $p=0,001$ ), de cLDL ( $p=0,003$ ) y de triglicéridos ( $p=,0001$ ), un GIM más elevado ( $p=0,0001$ ), mayor edad

( $p=0,0001$ ), una puntuación Framingham más elevada ( $p=0,0001$ ), mayor probabilidad de ser varones ( $p=0,0001$ ), de haber estado expuestos previamente a IP ( $p=0,004$ ), de ser diabéticos ( $p=0,0001$ ), de tener dislipemia ( $p=0,000$ ), de ser fumadores ( $p=0,036$ ), de tener lipodistrofia ( $p=0,009$ ) y de tener un GIM elevado  $>0,8$  mm ( $p=0,0001$ ).

En la tabla 5.4 se representan los factores asociados con el ITB en pacientes con dos o más factores de riesgo cardiovascular. No se encontraron diferencias entre los pacientes con ITB elevado ( $>1,4$ ) y normal (0,9-1,39). Los pacientes con ITB elevado ( $>1,4$ ) tuvieron concentraciones más bajas de colesterol total [mediana (RIC)] [160,5 (102,2-196,2) frente a 207 (174,2-243,5) mg/dL;  $p=0,024$ ], y de cLDL [mediana (RIC)] [80,5 (48,7-120,5) frente a 135 (102,5-155,5) mg/dL;  $p=0,01$ ] y una puntuación más baja en las tablas de Framingham [mediana (RIC)] [6,5 (3,7-10) frente a 11 (7-20);  $p=0,02$ ] que los pacientes con ITB normal.

### **5.3. Grosor íntima media carotídeo**

#### **5.3.1. Prevalencia del aumento del grosor íntima media carotídeo**

El GIM estuvo elevado ( $>0,8$  mm) en 30 pacientes, lo que supone una prevalencia del 21,58 % (IC 95%, 15,24%-29,52%).

Ningún paciente tenía antecedentes de accidente isquémico transitorio y/o ictus.

#### **5.3.2. Factores relacionados con grosor íntima media carotídeo elevado**

El análisis univariante de los factores relacionados con GIM elevado ( $>0,8$  mm) se expone en la tabla 5.5.

Los pacientes con GIM elevado ( $>0,8$  mm) eran mayores [mediana (RIC)] [57,65 (47,34-70,68) frente a 43,28 (37,67-47,42) años;  $p<0,001$ ] años; tenían con más frecuencia hipertensión arterial (70% frente a 18%;  $p<0,001$ ) y dislipidemia (80% frente a 25%;  $p<0,001$ ); una puntuación de Framingham mayor [mediana (RIC)] [17 (6-20) frente a 4 (1-10);  $p<0,001$ ] y tuvieron una menor probabilidad de ser fumadores (40 frente a 66,9%,  $p=0,019$ ) y tendieron a tener un número de CD4 inferior [mediana (RIC)] [(410 (227-582) frente a 460 (307-740) células/ml;  $p=0,164$ )] que aquellos con GIM más bajo.

Considerando el GIM como variable dependiente, en el análisis de regresión lineal múltiple en el que se incluyó la edad, hipertensión, dislipemia, estado de fumador actual, ITB y la puntuación según la escala de Framingham, el ITB (beta estandarizado, -0,175), la hipertensión arterial (beta estandarizado, +0,277) y la edad (beta estandarizado, +0,421) fueron los mejores predictores ( $r^2$  ajustado=0,362;  $p<0,0001$ ).

Cuando únicamente se incluyeron en el análisis los pacientes con dos o más factores de riesgo cardiovascular, el ITB (beta estandarizado, -0,231), la hipertensión arterial (beta estandarizado, +0,433), el ser fumador activo (beta estandarizado, + 0,339) y la edad (beta estandarizado, +0,542) fueron los mejores predictores del GIM ( $r^2$  ajustado=0,312;  $p<0,001$ ).

#### **5.4. Relación entre ITB y GIM**

En la tabla 5.6 se presentan las asociaciones encontradas entre el ITB y el GIM carotídeo. De acuerdo con el análisis de las curvas ROC, el punto de corte para el ITB de  $<0,9$  fue el que tenía el mejor poder discriminatorio entre

los pacientes con GIM carotídeo normal y anormal, con una sensibilidad del 18,8% y una especificidad del 100% (Figura 5.1; Tabla 5.7 y 5.8).



## 5.5. Tablas y figuras

**Tabla 5.1. Características demográficas y clínicas de los 139 pacientes con infección por el VIH incluidos en el estudio**

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
Edad, años	45,8 (10,6)
Sexo varón, no. (%)	101(72,7)
Usuarios de drogas intravenosas, no. (%)	46 (33)
Categoría CDC, no. (%)	
A	66 (47,44)
B	27 (19,42)
C	46 (33,09)
Tratamiento antiretroviral actual, no. (%)	110 (79,1)
Inhibidores de la proteasa	50 (45,45)
Régimen basado en ITINN	52 (47,2)
Régimen basado en ITIAN	8 (7,2)
Sin tratamiento	29 (20,8)
Exposición previa a IP, no. (%)	75 (53,95)
Tiempo de exposición al TAR, años	6,5 (4,25)
Carga viral del VIH-RNA <50 copias/mL, no. (%)	80 (57,5)
Número de células CD4 + , cel/mm <sup>3</sup>	503,2 (287,45)
Coinfección virus C hepatitis, no (%)	45 (32,37)
Lipodistrofia, no. (%)	31 (22,3)
Índice masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	24,92 (3,85)
Triglicéridos (mg/dL)	157,78 (109,18)
Colesterol HDL (mg/dL)	46,5(15,3)
Colesterol total (mg/dL)	193,94(47,93)
cLDL (mg/dL)	122,2 (37,36)
Dislipidemia, no. (%)	52 (37,41)
Fumador activo, no. (%)	85 (61,1)
Diabetes mellitus tipo 2, no. (%)	14 (10,1)
Hipertensión, no. (%)	40 (28,8)
Historia familiar de enf. coronaria precoz, no. (%)	15 (10,8)
GIM (mm)	0,70(0,18)
GIM > 0.8, no. (%)	30 (21,58)
ITB	1,15 (1,12)

Todas las variables se presentan con media (DE), al menos que se indique. ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos; CDC, Centers for Disease Control; GIM, Grosor íntima media.

**Tabla 5.2. Análisis univariante de los factores relacionados con los valores del ITB en los 139 pacientes analizados**

	ITB<0,9 N=4	ITB≥0,9 N=135	ITB 0,9- 1,4 N=131	ITB > 1,4 N=4	ITB <0,9 y > 1,4 N=8	Significación
Edad (años)	55 (49-69)	44 (39-53)	44 (39-53)	45 (38-48)	49 (45-56)	0,031 (a); 0,029 (d)
Sexo (%)						
Hombres	4 (100)	97 (71,85)	93	4 (100)	8 (100)	NS
Historia familiar de primer grado de enf. coronaria precoz, no (%)	2 (50)	13 (9,6)	13 (9,9)	0	2 (25)	NS
Hipertensión, no (%)	2 (50)	38 (28,14)	35 (26,7)	3 (75)	5 (62,5)	NS
Diabetes mellitus, no (%)	1 (25)	13 (9,6)	13 (9,9)	0	1 (12,5)	NS
Fumadores, no (%)	2 (50)	83 (61,48)	79 (60,3)	4 (100)	6 (75)	NS
Dislipemia, no (%)	4 (100)	48 (35,5)	46 (35,11)	2 (50)	6 (75)	NS
cLDL, mg/dL	119,5 (74-147,25)	120 (99,25-143,7)	121,5 (99,75-144,5)	80,5 (48,7-120,5)	103,5 (56,83-135,5)	NS
cHDL, mg/dL	35,55 (20,6-49,32)	44(37,57-54,12)	44 (37,7-53,97)	46,4 (22,6-64,37)	35,5 (22,65-61,42)	NS
Triglicéridos mg/dL	128,5 (36,1-349,75)	127 (90,2-186,7)	127,5 (91,41-190)	101 (75-235,75)	101 (58,5-259)	NS
Indice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	20,63 (19,16-25)	24,24 (22,28-27,23)	24,16 (22,22-27,24)	24,61 (21,86-33,96)	21,86 (19,98-26,26)	NS
Numero de factores de riesgo cardiovascular	4 (2,5-4,7)	2 (1-3)	2 (1-3)	2,5 (2-3,7)	3,5 (2-4)	0,014 (a); 0,007 (c); 0,015 (e)
Categoría transmisión VIH (%)	1 (25)	45 (33,3)	42 (32,1)	3 (75)	4 (50)	NS
Usuarios drogas vía parenteral	3 (75)	90 (66,6)	89 (67,9)	1 (25)	4 (50)	NS
Otros						
CD4+, células/mm <sup>3</sup>	220 (54,7-267,5)	450 (310-710)	450 (310-710)	340 (42,5-740)	220 (42,5-517,5)	0,007 (a); 0,018 (c); 0,009 (e)
Carga viral RNA-VIH < 50 copias/mL (%)	1 (25)	79 (58,51)	77 (58,77)	2 (50)	3 (37,5)	NS
Coinfección por el virus de la hepatitis C (%)	0 (100)	45 (33,3)	41 (31,29)	4 (100)	4 (50)	0,01(b); 0,014 (d)
Puntuación de Framingham	15 (12,5-19)	5 (1-13)	6,5 (3,75-10)	6 (3,7-10)	11,5 (6,2-15,5)	0,046 (a); 0,029 (d)
GIM mm (n=139)	0,95 (0,83-1,07)	0,66 (0,58-0,78)	0,66 (0,58-0,77)	0,72 (0,68-0,86)	0,85 (0,71-0,96)	0,005 (a), 0,004 (c); 0,057 (d); 0,005 (e)
GIM >0,8, no (%) (n=139)	4 (100)	26 (19,25)	25 (19)	1 (25)	5 (62,5)	0,003 (a); 0,021 (c); 0,075 (d); 0,001 (e)

**Continuación tabla 5.2. Análisis univariante de los factores relacionados con los valores del ITB en los 139 pacientes analizados**

	ITB<0,9 N=4	ITB≥0,9 N=135	ITB 0,9- 1,4 N=131	ITB > 1,4 N=4	ITB <0,9 y > 1,4 N=8	Significación
Tiempo de exposición al TAR, años	9 (2,6-10,7)	7 (2-9)	7 (2-9)	8,5 (8-9)	8,5 (8-9,7)	NS
Exposición previa a inhibidores de la proteasa, no (%)	4 (100)	71 (52,59)	67 (51,1)	4 (100)	8 (100)	0,013 (c)
Tratamiento antirretroviral actual, no. (%)	3 (75)	107 (79,25)	103 (78,62)	4 (100)	7 (87,5)	NS
IP (%)	2 (50)	48 (35,5)	46 (35,11)	2 (50)	4 (50)	NS
ITINN (%)	1 (25)	51 (37,7)	49 (37,4)	2 (50)	3 (37,5)	NS
ITIAN (%)	0 (0)	8 (5,9)	8 (6,1)	0	0	NS
Sin tratamiento	1 (25)	28 (20,74)	28 (21,37)	0	1 (12,5)	NS

Todas las variables se presentan con mediana (recorrido intercuartílico), a menos que se indique. ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos; GIM, Grosor íntima media; ITB, Índice tobillo-brazo; CDC, *Centers for Disease Control*; NS, No significativo.

- (a) Cuando se compara ITB<0,9 con ITB 0,9-1,4  
 (b) Cuando se compara ITB>1,4 con ITB 0,9-1,4  
 (c) Cuando se compara ITB<0,9 ó ITB>1,4 con ITB>0,9 y ITB<1,4  
 (d) Cuando se compara ITB<0,9 con ITB>1,4  
 (e) Cuando se compara ITB<0,9 con ITB>0,9

**Tabla 5.3. Características demográficas de los 81 pacientes con dos o más factores de riesgo cardiovascular**

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
Edad, años	51,85 (10,49)
Sexo varón, no. (%)	68(83,95)
Usuarios de drogas intravenosas, no. (%)	28 (34,56)
Categoría CDC, no. (%)	
A	34 (41,97)
B	17 (20,98)
C	30 (37)
Tratamiento antiretroviral actual, no. (%)	65 (80,2)
Inhibidores de la proteasa	30 (37)
Regimen basado en ITINN	32 (39,5)
Regimen basado en ITIAN	3 (3,7)
Sin tratamiento	16 (19,75)
Exposición previa a IP, no. (%)	50 (61,72)
Tiempo de exposición al TAR, años	6,72 (3,77)
Carga viral del VIH-RNA <50 copies/mL, no. (%)	38 (46,9)
Número de células CD4 + , cel/mm <sup>3</sup>	505,7 (298,71)
Coinfección virus C hepatitis, no (%)	27 (33,3)
Lipodistrofia, no. (%)	24 (29,6)
Índice masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	25,37 (3,74)
Triglicéridos (mg/dL)	185,63 (128,14)
cHDL (mg/dL)	45,91 (16,79)
Colesterol total (mg/dL)	205,63 (49,26)
cLDL (mg/dL)	130,41 (38,22)
Dislipidemia, no. (%)	46 (56,79)
Fumador activo, no. (%)	54 (66,6)
Diabetes mellitus tipo 2, no. (%)	14 (17,28)
Hipertensión, no. (%)	40 (49,38)
Historia familiar de enf. coronaria precoz, no. (%)	15 (18,51)
GIM (mm)	0,76 (0,18)
GIM > 0,8, no. (%)	27 (33,33)
ITB	1,14 (1,15)
ITB < 0,9	4

Todas las variables se presentan como media (DE), a menos que se indique. ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos; CDC, Centers for Disease Control; ITB, Índice tobillo brazo; GIM, Grosor íntima media.

**Tabla 5.4. Análisis univariante de los factores asociados con el ITB en pacientes con dos o más factores de riesgo cardiovascular**

	ITB<0,9 N=4	ITB 0,9-1,4 N= 73	ITB > 1,4 N=4	Significación
Edad (años)	55 (49-69)	44 (39-53)	45 (38-48)	NS
Sexo (%)				
Hombres	4 (100)	60 (90,41)	4 (100)	NS
Historia familiar de primer grado de enf coronaria precoz, no (%)	2 (50)	13 (17,8)	0	NS
Hipertensión, no (%)	2 (50)	35 (47,9)	3 (75)	NS
Diabetes mellitus, no (%)	1 (25)	13 (17,8)	0	NS
Fumadores, no (%)	2 (50)	48 (65,7)	4 (100)	NS
Dislipemia, no (%)	4 (100)	40 (54,8)	2 (50)	NS
Colesterol total, mg/dL	191 (115,39-209,5)	207 (174,2-243,5)	160,5 (102,2-196,2)	0,024(b)
cLDL, mg/dL	119,5 (74-147,25)	135 (102,5-155,5)	80,5 (48,7-120,5)	0,01 (b)
cHDL, mg/dL	35,55 (20,6-49,32)	44 (37,7-53,97)	46,4 (22,6-64,37)	NS
Triglicéridos mg/dL	128,5 (36,1-349,75)	127,5 (91,41-190)	101 (75-235,75)	NS
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	20,63 (19,16-25)	24,16 (22,22-27,24)	24,61 (21,86-33,96)	0,031(a)
Categoría transmisión VIH (%)				
Usuarios drogas vía parenteral	1 (25)	24 (32,8)	3 (75)	NS
Otros	3 (75)	49 (65,7)	1 (25)	NS
CD4+, células/mm <sup>3</sup>	220 (54,7-267,5)	450 (310-710)	340 (42,5-740)	0,02(a)
Carga viral RNA-VIH < 50 copias/mL (%)	1 (25)	35 (47,94)	2 (50)	NS
Coinfección por el virus de la hepatitis C (%)	0 (100)	23 (31,5)	4 (100)	0,03(b);
Puntuación de Framingham	15 (12,5-19)	11 (7-20)	6,5 (3,7-10)	0,02 (b)
GIM mm (n=139)	0,95 (0,83-1,07)	0,66 (0,58-0,77)	0,72 (0,68-0,86)	0,009 (a)
GIM >0,8 mm, no (%) (n=139)	4 (100)	25 (19)	1 (25)	0,019 (a)
Tiempo de exposición al TAR, años	9 (2,6-10,7)	7 (2-9)	8,5 (8-9)	NS
Exposición previa a inhibidores de la proteasa, no (%)	4 (100)	42 (57,5)	4 (100)	NS
Tratamiento antirretroviral actual, no (%)	3 (75)	58 (79,4)	4 (100)	NS
IP (%)	2 (50)	26 (35,6)	2 (50)	NS
ITINN (%)	1 (25)	29 (39,7)	2 (50)	NS
ITIAN (%)	0 (0)	3 (4,1)	0	NS
Sin tratamiento	1 (25)	14 (19,1)	0	NS

Todas las variables se presentan con mediana (recorrido intercuartílico), a menos que se indique. ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos; GIM, Grosor íntima media; ITB, Índice tobillo-brazo; CDC, *Centers for Disease Control*; NS, No significativo.

(a) Significación estadística cuando se compara ITB < 0,9 con ITB >0,9 y <1,4

(b) Significación estadística cuando se compara ITB > 1,4 con ITB >0,9 y <1,4

**Tabla 5.5. Análisis univariante de los factores asociados con el GIM**

	<b>GIM&gt;0,8 N=30</b>	<b>GIM&lt;0,8 N=109</b>	<b>Significación</b>
Edad (años)	57,65 (47,34-70,68)	43,28 (37,67-47,42)	0,001
Sexo (%)			
Hombres	26 (86,6)	75 (68,8)	0,086
Historia familiar de primer grado de enf coronaria precoz, no (%)	4(13,3)	11 (10,09)	0,612
Hipertensión, no (%)	21 (70)	19 (17,43)	0,000
Diabetes Mellitus, no (%)	3 (10)	11 (10)	0,550
Fumadores, no (%)	12 (40)	73 (66,9)	0,019
Dislipemia, no (%)	24 (80)	28 (25)	0,001
Colesterol total, mg/dL	210 (173-234)	193 (163-219,5)	0,181
cLDL, mg/dL	134,5 (102,2-150)	119 (95,75-143,2)	0,282
cHDL, mg/dL	46 (35,85-53,7)	43,4 (37,2-56,89)	0,857
Triglicéridos mg/dL	137 (96-208,5)	120 (85-170,5)	0,355
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	24,18(21,3-27)	23,89 (21,82-26,75)	0,123
ITB	1,13 (1,02-1,20)	1,16(1,1-1,24)	0,07
Categoría transmisión VIH (%)			
Usuarios drogas vía parenteral	10 (33,3)	36 (33,02)	0,97
Otros			
CD4+, células/mm <sup>3</sup>	410 (227-582)	460 (307-740)	0,164
Carga viral RNA-VIH < 50 copias/mL (%)	50 (50-9400)	50 (50-59,75)	0,250
Coinfección virus hepatitis C (%)	6 (20)	39 (35,5)	0,10
Puntuación Framingham	17 (6-20)	4 (1-10)	0,000
Tiempo de exposición al TAR, años	6,5 (2,5-10)	7 (2-9)	0,988
Exposición previa a inhibidores de la proteasa, no (%)	20 (66,7)	55 (50,5)	0,114
Tratamiento antirretroviral actual, no. (%)	25 (83,3)	85 (77,3)	0,473
IP (%)	11 (36,6)	39 (35,7)	0,922
ITINN (%)	13 (43,3)	39 (35,8)	0,44
ITIAN (%)	1 (3)	7 (6,4)	0,52
Sin tratamiento	5 (16,6)	24 (22,02)	0,422

Todas las variables se presentan con media (DE), a menos que se indique. ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos; ITB, Índice tobillo-brazo; GIM, Grosor íntima media; CDC, Centers for Disease Control; NS, No significativo.

**Tabla 5.6. GIM carotídeo en las diferentes categorías de ITB en los 139 pacientes con infección por el VIH**

	<b>ITB&lt;0,90 (n=4)</b>	<b>ITB 0,90-1,40 (n=131)</b>	<b>ITB &gt;1,40 (n=4)</b>
GIM carotídeo (mm) media/mediana (rango intercuartílico)	0,95/0,95 (0,83-1,07) (a) (b)	0,68/0,66 (0,58-0,58)	0,75/0,72 (0,68-0,86)
GIM carotídeo >0,8 mm; no. (%)	4 (100) (c)	25 (19,08)	1 (25)

ITB, Índice tobillo brazo; GIM, Grosor íntima media.

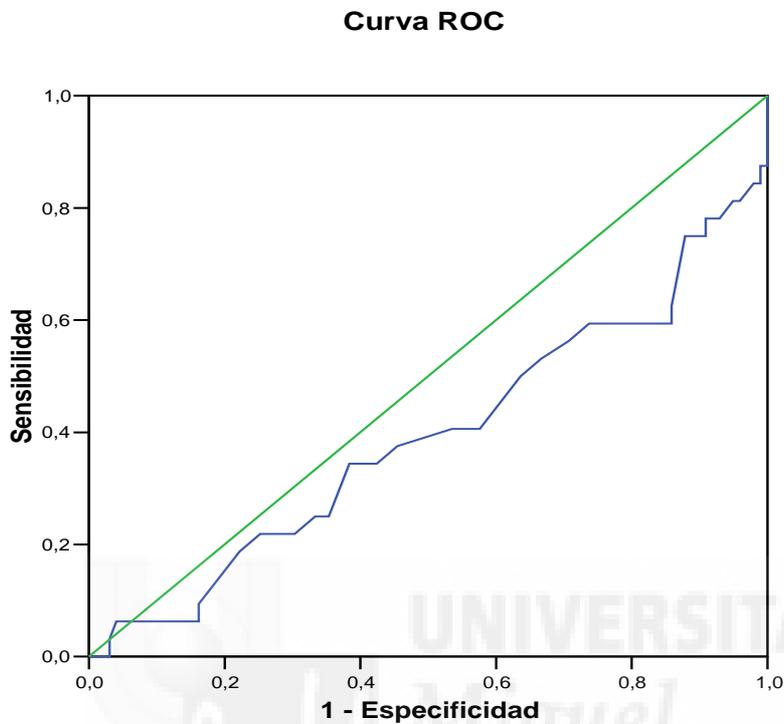
(a)  $p=0,005$  (cuando se compara con  $ITB \geq 0,90$ )

(b)  $p=0,05$  (cuando se compara con  $ITB \geq 1,40$ )

(c)  $p=0,032$  (cuando se compara con  $ITB \geq 0,90$ )



**Figura 5.1. Curva ROC de estimación de punto de corte de ITB para GIM 0,8 mm**



**Tabla 5.7. Área bajo la curva**

Resultado de la prueba con la variable: ITB

Área	Error estándar (a)	Asintota Sig.(b)	Intervalo de confianza asintota 95%	
			Valor más bajo	Valor más elevado
0,393	0,062	0,070	0,273	0,514

a Bajo la asunción no paramétrica.

b Hipótesis nula: área cierta = 0.5

**Tabla 5.8. Coordenadas de la curva**

Resultado de la prueba con variable: ITB

Positivo si mayor o igual a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,1900	1,000	1,000
,8200	,969	1,000
,8350	,938	1,000
,8450	,906	1,000
,8800	,875	1,000
,9150	,875	,990
,9250	,844	,990
,9350	,844	,980
,9450	,813	,960
,9550	,813	,949
,9700	,781	,929
1,0000	,781	,909
1,0250	,750	,909
1,0350	,750	,879
1,0500	,688	,869
1,0650	,625	,859
1,0750	,594	,859
1,0850	,594	,808
1,0950	,594	,788
1,1050	,594	,737
1,1150	,563	,707
1,1250	,531	,667
1,1350	,500	,636
1,1450	,406	,576
1,1550	,406	,535
1,1650	,375	,455
1,1750	,344	,424
1,1850	,344	,384
1,1950	,250	,354
1,2050	,250	,333
1,2150	,219	,303
1,2250	,219	,273
1,2350	,219	,253
1,2450	,188	,222
1,2550	,125	,182
1,2650	,094	,162
1,2750	,063	,162
1,3000	,063	,121
1,3250	,063	,101
1,3350	,063	,081
1,3450	,063	,071
1,3550	,063	,061
1,3650	,063	,051

**Continuación tabla 5.8. Coordenadas de la curva**

<b>Positivo si mayor o igual a</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>1 - Especificidad</b>
1,3850	,063	,040
1,4100	,031	,030
1,4300	,000	,030
1,4500	,000	,020
1,4950	,000	,010
2,5300	,000	,000





## DISCUSIÓN



## VI. Discusión

En esta tesis se presentan cinco artículos donde el nexo común es la evaluación del comportamiento de diferentes factores de riesgo cardiovascular y su relación con los factores asociados al VIH. En los artículos 1 (***Papel de la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral en pacientes con infección por el VIH***) y 4 (***Influencia del tratamiento antirretroviral en el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular: un estudio transversal en pacientes con infección por el VIH***) se han evaluado dos factores de riesgo cardiovascular emergentes, como son la PCRus y el estrés oxidativo. En el artículo 3 (***Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en pacientes con infección por el VIH: evidencia de su asociación con la carga viral del VIH, estado y tipo de tratamiento antirretroviral***) se ha evaluado el comportamiento de un factor de riesgo bien establecido en la población general como son las concentraciones bajas de cHDL. En el artículo 2 (***Prevalencia y características del síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH en una cohorte del área mediterránea***) se ha analizado una constelación de factores de riesgo que conforman el síndrome metabólico siguiendo tanto los criterios de la ATP III como los de la IDF. Finalmente, en el artículo 5 (***Relación entre el índice tobillo-brazo y el grosor íntima media carotídeo en pacientes con infección por el VIH***) se ha evaluado la presencia de aterosclerosis precoz mediante la utilización del ITB y el GIM. Además, se ha determinado la relación existente entre ambos.

En el artículo 1 (***Papel de la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral en pacientes con infección por el VIH***), se ha encontrado una asociación entre las concentraciones de PCRus y los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Fueron predictores de concentraciones elevadas de PCRus el hábito tabáquico, las concentraciones séricas del cLDL e inversamente, las concentraciones de cHDL. Además recibir TAR se asoció de forma independiente con concentraciones de PCRus elevadas.

La asociación de las concentraciones elevadas de PCRus con varios factores de riesgo cardiovascular sugiere que la PCRus puede ser un marcador para enfermedad preclínica cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. Las interrelaciones de las concentraciones de PCRus y otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaco y las fracciones de colesterol, principalmente cHDL habían sido ya observadas en la población general(208-210), pero no en los pacientes con infección por el VIH. La asociación de la PCRus con los factores de riesgo cardiovascular podría explicar la relación existente entre este biomarcador y la aparición de eventos cardiovasculares. Sin embargo, también se ha podido demostrar que la PCRus tiene un efecto independiente sobre el riesgo cardiovascular en la población general (74;211). En este sentido, se ha observado en estudios epidemiológicos que la PCRus es un predictor independiente de riesgo para IAM, ictus, enfermedad vascular periférica y muerte súbita cardíaca, incluso en individuos aparentemente sanos(212).

A diferencia de los hallazgos encontrados en la cohorte MACS(87), donde se observó una asociación entre la progresión de la enfermedad por VIH y las concentraciones de PCRus, en nuestro estudio, los pacientes que recibían TAR tuvieron unas concentraciones mayores de PCRus, sugiriendo un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes que estaban en tratamiento. Varios estudios han observado un aumento de la incidencia de eventos coronarios en los pacientes que reciben TAR, aunque debido principalmente al desarrollo de dislipemia(7;8). Sin embargo, en un análisis reciente de los datos del estudio D.A.D, se encontró que la dislipemia sola no explicaba completamente la asociación entre el TAR y el aumento de riesgo de IAM (21).

Los resultados de este estudio sugieren que el TAR podría tener una influencia directa sobre las concentraciones de PCRus, independiente de las alteraciones lipídicas. De ser así, la relación existente entre el TAR y el riesgo cardiovascular no explicada totalmente por los factores de riesgo cardiovascular clásicos, podría ser mediada por mecanismos que se asocien con un aumento de las concentraciones de PCRus. Aunque los resultados fueron significativos en el análisis multivariante, los valores medios de la PCRus no difirieron entre los pacientes que recibían TAR y los no tratados. El tabaco se asoció positivamente con las concentraciones de PCRus pero de forma inversa al TAR. El cHDL fue más elevado en aquellos pacientes que recibían TAR, pero se asoció de forma inversa con las concentraciones de PCRus. Estas relaciones divergentes podrían haber actuado como factores de confusión de tal forma que sólo el análisis multivariante pudo poner de manifiesto la asociación entre el TAR y la PCRus.

Entre los antirretrovirales, los IP han sido predominantemente implicados en el desarrollo de hiperlipemia y en el aumento del riesgo cardiovascular(127;128;131). En esta investigación, los pacientes tratados con pautas basadas en IP y aquellos que recibieron tanto IP como ITINN mostraron unas concentraciones de PCRus superiores, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En el artículo 2 (***Prevalencia y características del síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH en una cohorte del área mediterránea***), se ha encontrado una prevalencia de SM baja. De los componentes del SM, los que se observaron con más frecuencia fueron las alteraciones lipídicas, tanto la disminución de la concentración de cHDL como la hipertrigliceridemia. El aumento del perímetro abdominal según la definición del ATP-III estuvo presente sólo en un 11% de los casos, y en una tercera parte de los pacientes según la definición de la IDF. Los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de SM fueron el IMC y la edad de los pacientes.

Con los criterios del ATP III, la prevalencia de SM observada en este estudio fue más baja que la descrita previamente en población general norteamericana(213), y ligeramente inferior a la comunicada en población general española(214). La explicación para esta menor prevalencia puede ser la menor frecuencia de obesidad y el menor número de mujeres y de pacientes mayores de 60 años en la población infectada por el VIH, subgrupos poblacionales en los que la prevalencia de SM es más elevada.

Al aplicar los criterios de la IDF no encontramos un aumento de la prevalencia de SM, tal y como cabría esperar, sino el efecto contrario. Este hallazgo es atribuible a las características de la población infectada por el VIH constituida mayoritariamente por varones y con una menor prevalencia de pacientes con elevación del perímetro de cintura que la población no infectada (214). En nuestro estudio, sólo el 16% de los casos eran mujeres y la proporción de pacientes obesos ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) fue del 7,61%. La baja prevalencia de obesidad observada puede ser debida a que más de la mitad de los pacientes eran UDVP, un grupo en el que el IMC era menor que en otros pacientes infectados por el VIH, y a la baja frecuencia de tratamiento antirretrovírico con IP en esta cohorte. A diferencia de otros estudios realizados en la pasada década(215), la mayoría de los pacientes estaban recibiendo pautas de tratamiento con ITINN. La prevalencia de SM encontrada en nuestra cohorte ha sido similar a la observada en un estudio reciente realizado en Barcelona(107), donde la población estudiada estaba constituida preferentemente por UDVP y en la que también predominaban las pautas de tratamiento antirretrovírico con ITINN.

El origen del SM asociado con la infección por VIH no está del todo aclarado, aunque se ha vinculado a la exposición al TAR y en particular a los IP(107). La mayoría de los pacientes con SM en nuestro estudio llevaban mucho tiempo en TAR y habían estado expuestos con mayor frecuencia a IP que los que no tenían SM, aunque las diferencias no llegaron a alcanzar significación estadística.

Un hallazgo interesante del estudio fue la elevada proporción de pacientes fumadores, en comparación con la población general(213). Esta observación había sido previamente puesta de manifiesto en otro estudio transversal de ámbito nacional(216), y subraya la importancia de este factor potencialmente modificable en el riesgo vascular global de los pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, tal y como sucede en otros estudios realizados sobre pacientes con infección por el VIH(107), la prevalencia de determinados factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión o la diabetes ha sido inferior a la de la población general.

En el último año se han difundido otros estudios que han evaluado la prevalencia y características del SM en los pacientes con infección por VIH. En general, la prevalencia de SM no ha sido diferente a la hallada en nuestro estudio y ha oscilado entre el 8,5%(109) y el 33%(114). En todos los estudios se corrobora que el SM en los pacientes con infección por VIH aparece asociado a las alteraciones lipídicas como descenso de cHDL e hipertrigliceridemia, y en menor medida a alteraciones de la glucemia o de la tensión arterial; y que se relaciona, como sucedió en nuestro estudio, con la edad y el IMC(109;114-116). Aún no se ha aclarado si el SM es más prevalente en pacientes infectados por el VIH o en la población general seronegativa. En algunos estudios se ha encontrado una prevalencia más elevada de SM en los pacientes con infección por VIH(114;117), probablemente por las alteraciones lipídicas secundarias al TAR, pero en otros la prevalencia ha sido similar a la de la población general(116;118;119).

También existen discrepancias en cuanto a la influencia del TAR en la aparición de SM. Si bien en la mayoría no se ha encontrado una relación causal(116;117;119), como sucedió en nuestro trabajo, en otras investigaciones se ha observado una relación con los IP (107;115) o con no estar recibiendo nevirapina(114).

En los ensayos clínicos (109;120) se ha puesto de manifiesto que puede desarrollarse un SM tras iniciar el TAR en pacientes *naïve*, con una incidencia superior a la observada en la población general (118), pero no se han encontrado diferencias en la frecuencia de aparición según la pauta de TAR empleada. Finalmente, se ha evaluado si existían diferencias en la prevalencia de SM estimada dependiendo de los criterios empleados para su definición (IDF o ATPIII). De forma similar a lo encontrado en nuestro estudio, se ha observado una menor prevalencia de SM al aplicar los criterios de la IDF(115).

En el artículo 3 (***Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en pacientes con infección por VIH: evidencia de su asociación con la carga viral del VIH, estado y tipo de tratamiento antirretroviral***), se ha encontrado una elevada prevalencia de concentraciones bajas de HDL. Los pacientes que no recibían TAR tuvieron unas concentraciones de cHDL menores que los pacientes tratados, y los que habían interrumpido previamente el TAR fueron los que exhibieron las concentraciones más bajas. Los factores protectores frente a las concentraciones bajas de cHDL fueron la presencia de una carga viral indetectable y recibir una pauta de tratamiento antirretroviral que incluyera ITINNs.

La prevalencia de concentraciones bajas de cHDL en la población general varía dependiendo de varios factores, incluyendo la edad, sexo, comorbilidad, dieta y factores étnicos o geográficos, y oscila desde el 7%-9%(217;218) en Francia al 17%-38%(219;220) en USA. En un gran estudio llevado a cabo en España en el que se incluyó a trabajadores con una media de edad de 36,4 años (rango 16-74), 73,1% de ellos varones, la prevalencia de concentraciones bajas de cHDL fue del 25,6% (95% IC; 25,4%-25,7%)(172). La prevalencia de concentraciones bajas de cHDL en nuestra cohorte fue de casi el doble a la encontrada en la población española con características similares de edad y sexo.

Los datos disponibles sobre la prevalencia de concentraciones bajas de cHDL en pacientes con infección por el VIH proceden principalmente de estudios de cohortes que evaluaban el SM, en los que se ha descrito también una elevada prevalencia de concentraciones bajas de cHDL. En un estudio llevado a cabo en pacientes con infección por VIH realizado en EE.UU. con la finalidad de evaluar las características de SM, la prevalencia de concentraciones bajas de HDL (<40 mg/dL para hombre y <50 mg/dL para mujeres) fue del 54% (IC95%; 49%-58%)(118). La OR ajustada (edad, sexo, raza, situación de pobreza, ejercicio y dieta) de concentraciones bajas de cHDL comparado con la población general fue de 2,7 (95% IC; 1,7-4,3) para los pacientes que no recibían TAR y de 1,6 (95% IC; 1,1-2,1) para aquellos que estaban en TAR. En un estudio transversal sobre SM llevado a cabo en la costa Mediterránea de España (107), el 33,9% de los pacientes varones con

infección por el VIH tuvieron concentraciones de cHDL inferiores a 40 mg/dL y el 40,2% de las mujeres tuvieron concentraciones inferiores a 50 mg/dL.

En este trabajo, una carga viral suprimida fue un factor protector frente a las concentraciones bajas de cHDL. En consonancia con este hallazgo, encontramos una correlación negativa entre la carga viral y el cHDL, una observación también notificada en otros estudios e incluso en pacientes *naïve*(174;221). Rose et al (174) encontraron una correlación negativa entre las concentraciones de cHDL, la carga viral actual y el pico máximo de carga viral. Además, observaron una correlación positiva con el nadir de CD4+ y con el número de células CD4+ actual, sugiriendo que la propia infección por el VIH más que el TAR, estaba implicada en las concentraciones bajas de cHDL. La correlación permaneció significativa en los pacientes que recibían tanto pautas basadas en IP como en efavirenz. Los autores concluyeron que las concentraciones de cHDL estaban reducidas proporcionalmente a la severidad de la infección por el VIH, teniendo el tipo de TAR un impacto limitado(174). Estos datos son congruentes con la asociación entre las concentraciones más bajas de cHDL y el tiempo de carga viral indetectable hallada en otro estudio(222), y con las concentraciones más bajas de cHDL de los pacientes no tratados, comparados con aquellos que están en tratamiento, tal y como hemos encontrado en nuestro trabajo y en estudios previos (174;223;224).

Un hallazgo interesante del presente estudio es que los pacientes que habían interrumpido el TAR tuvieron concentraciones incluso más bajas de cHDL que los pacientes *naïve*. De forma similar, en un estudio publicado por los investigadores del *The AIDS Clinical Trials Group (ACTG)*(225) se observó

un marcado descenso de las concentraciones de cHDL en los pacientes que interrumpieron el TAR. Los autores sugirieron que esto podría explicar en parte el aumento de los eventos cardiovasculares observado en el ensayo SMART y en otros estudios de interrupción terapéutica(226).

Las concentraciones bajas cHDL están bien establecidas como un claro factor de riesgo cardiovascular independiente de las concentraciones de cLDL(89;227). El aumento del riesgo cardiovascular asociado con las concentraciones bajas de cHDL es coherente con la correlación negativa entre las concentraciones de PCR y cHDL observada en nuestros pacientes y en estudios previos (227;228).

Se desconoce la razón del descenso de cHDL en pacientes que interrumpen el TAR. La existencia de una respuesta inflamatoria sistémica y localizada, en el hígado, donde se sintetiza el cHDL, asociado con la replicación vírica podría explicar la influencia del VIH en las concentraciones de cHDL(229).

Un factor adicional protector frente a las concentraciones bajas de cHDL fue la pauta de TAR que incluyera ITINN. El TAR con nevirapina ha sido asociada con un incremento de las concentraciones de cHDL, tanto en pacientes *naïve*(136) así como en los expuestos previamente a IP(175). En nuestro estudio, observamos concentraciones de cHDL significativamente mayores en aquellos pacientes tratados con nevirapina que en los no tratados con este fármaco. No encontramos diferencias en las concentraciones de cHDL entre los tratados con efavirenz y los no tratados con este fármaco, aunque la frecuencia de concentraciones bajas de cHDL fue significativamente menor en

el primer grupo. Estudios previos han encontrado concentraciones más elevadas de cHDL en pautas de tratamiento con nevirapina que en los tratados con efavirenz(149;229). En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas en las concentraciones de cHDL entre los pacientes no tratados y aquellos que recibían pautas que contenían IP, aunque la mayoría de los pacientes estaban con pautas que incluían ITINNs. La ausencia de cambios significativos en las concentraciones de cHDL en tratados con IP también ha sido descritas en otros estudios(223;230) y se ha observado que en general hay un efecto más beneficioso de los ITINN sobre el cHDL (224)

Está bien establecido que existe una asociación inversa entre los triglicéridos en ayunas y las concentraciones de cHDL(231;232). En pacientes con hipertriglicidemia, es común encontrar concentraciones bajas de cHDL relacionado con las características del metabolismo de los triglicéridos. En este sentido, se ha descrito un aumento de las concentraciones de cHDL en pacientes en tratamiento dietético o farmacológico para la hipertriglicideremia(231). El aumento de los triglicéridos asociado a la utilización de IP podría ser uno de los mecanismos implicados en las concentraciones más bajas de cHDL encontrado en estos pacientes comparado con pautas basadas en ITINNs. La asociación de concentraciones bajas de cHDL con la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) no ha sido encontrada en estudios previos. Se ha observado, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad hepática, una reducción de cLDL(233) y del colesterol total(234). La asociación de la coinfección por VHC con el cHDL debe interpretarse con cautela dada la naturaleza transversal de nuestro

estudio y el hecho de que la asociación solo se encontró en el análisis univariante.

En el artículo 4 (***Influencia del tratamiento antirretroviral en el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular: un estudio transversal en pacientes con infección por el VIH***), pone de manifiesto una fuerte asociación entre las concentraciones totales de peróxido y algunos factores de riesgo cardiovascular bien establecidos, como son el colesterol LDL y la PCRus. Sin embargo, la edad, factor directamente implicado en el riesgo cardiovascular, se correlacionó de forma inversa con el estrés oxidativo.

El efecto del TAR sobre las concentraciones de peróxidos ha sido desigual. Mientras que las pautas basadas en ITINN parecen exhibir un papel protector, las basadas en IP se asociaron con unas concentraciones elevadas de peróxidos.

Este ha sido el primer estudio cuyo objetivo era evaluar la relación entre el EO y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. La asociación de EO con las lipoproteínas se ha explorado previamente (179). Es bien conocido que la cLDL es la lipoproteína con mayor poder aterogénico, y es el primer objetivo de los fármacos hipolipemiantes. En la actualidad, la PCR es considerada un factor de riesgo cardiovascular adicional en la población general y ha sido implicada en la patogénesis de la aterosclerosis y en la aparición de eventos cardiovasculares(80). La existencia de una asociación del EO tanto con la cLDL como con la PCR puede apoyar la contribución del EO en el aumento del riesgo cardiovascular de los pacientes con infección por el VIH.

La asociación entre el EO y las concentraciones de cLDL tiene especial importancia. Existe un gran número de estudios que sugieren que la LDL modificada por la oxidación (LDL-ox) es un mediador proaterogénico mayor incluso que la LDL nativa no modificada. El endotelio expuesto a las moléculas de LDL-ox rápidamente desarrolla signos de daño celular como apoptosis(235). Además, la LDL-ox disminuye la expresión genética de la sintetasa de óxido nítrico de las células endoteliales (eNOS) y favorece a su vez la expresión de especies reactivas de oxígeno (ROS)(180). La LDL-ox favorece también la activación de células inflamatorias y la liberación de factores de crecimiento provenientes de los monocitos/macrófagos(181). Además, estimula la proliferación de las células musculares lisas vasculares e inhibe la actividad de la eNOS plaquetaria(236). Aumenta también la proliferación de fibroblastos y favorece la ruptura de la placa(184). La LDLox estimula la expresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina y angiotensina 1 en las células endoteliales(185), íntimamente relacionadas con la aterosclerosis y la isquemia miocárdica(237) Todos estos factores relacionan de forma muy acusada la LDL-ox con el desarrollo final de aterosclerosis y la aparición de eventos coronarios. El hecho de que en nuestro estudio exista una relación directa entre el EO y el cLDL, podría indicar que los pacientes con mayores concentraciones de cLDL tienen un EO mayor y por tanto son más propensos a que sus moléculas de cLDL puedan sufrir la acción oxidativa de las especies derivadas del oxígeno.

La relación inversa entre EO y la edad observada en el estudio, aunque en principio podría considerarse como un hallazgo inesperado, no constituye

una novedad. Así, en un gran estudio basado en una cohorte donde se incluyeron 2.828 pacientes sin infección por el VIH del estudio de Framingham(238), se observó que los pacientes más jóvenes tuvieron un mayor EO. La asociación con el sexo femenino y el EO ha sido descrito previamente(238), e incluso fue el predictor más fuerte de peroxidación lipídica en otro estudio(239).

Un importante objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto del TAR sobre el EO. En estudios previos, tanto los ITIAN como los IP se habían asociado con un incremento del EO(240;241). En un estudio transversal en el que se comparaban factores metabólicos en pacientes con y sin infección por el VIH, los pacientes seropositivos sin co-infección por el virus de la hepatitis C y con un régimen estable de terapia antirretroviral (más de 6 meses) con IP presentaron mayor EO e hiperlipemia que los pacientes con infección por el VIH no expuestos a IP(240). Existen muy pocos datos sobre el efecto de los ITINN sobre el EO(186). Esta es la cohorte de pacientes más numerosa donde se ha analizado la influencia de las distintas pautas del TAR sobre los marcadores de estrés oxidativo. A diferencia de otro estudio(186), el EO tendió a ser más bajo en los pacientes en TAR comparado con los pacientes no tratados y en los pacientes con menor replicación viral (<200 copias/ml). Existen datos experimentales que apoyan este hallazgo(242;242-247). Durante la infección por el VIH existe un desequilibrio del estado redox intracelular debido a la existencia de un estrés inflamatorio(245). Se produce una generación de radicales libres desde los macrófagos y la microglia tal y como lo demuestran estudios realizados "in vitro"(243;244;246-248).

Las concentraciones de peróxidos fueron diferentes dependiendo de la pauta de TAR utilizada. Así, se observó que las pautas basadas en ITINN tenían un efecto protector frente a las concentraciones elevadas de peróxidos, a diferencia de las pautas basadas en la utilización de IP, donde las concentraciones de peróxidos fueron claramente superiores. Tales diferencias son congruentes con los resultados de diferentes estudios donde se ha observado que los IP inducen más alteraciones metabólicas y pueden tener un mayor poder aterogénico. En este sentido son los resultados de la actualización reciente del estudio D.A.D.(21). En este estudio, se observó un aumento del riesgo de IAM en los pacientes tratados con IP, no observado en los que recibían pautas con ITINN.

En el artículo 5 (***Relación entre el índice tobillo-brazo y el grosor íntima media carotídeo en pacientes con infección por el VIH***) se pone de manifiesto que existe una prevalencia baja tanto de ITB bajo como anormal. Los factores relacionados con el ITB bajo fueron la edad avanzada, un número reducido de linfocitos CD4+ y una puntuación mayor en las escalas de Framingham. Los factores relacionados con ITB anormal fueron la exposición previa a IP y un número reducido de linfocitos CD4+. Hubo una buena correlación con el GIM carotídeo.

Existen numerosos estudios epidemiológicos que han evaluado el ITB en la población general(205;249-252). La prevalencia de enfermedad vascular periférica (EVP) en dichos estudios ha oscilado entre el 5% y el 30%, principalmente dependiendo de la edad de los pacientes. Así, por ejemplo en el estudio de Rotterdam donde se incluyó a pacientes de edades comprendidas

entre 55 y 85 años (media, 70 años), la prevalencia global fue del 19,1%, con un rango que varió entre el 8% en pacientes de 55-59 años a 55% en aquellos con más de 85 años(251). Independientemente de la edad, otros factores que pueden explicar las diferencias de la prevalencia en los estudios realizados, serían el grupo étnico y la proporción de pacientes con eventos cardiovasculares, diabetes mellitus, u otros factores de riesgo asociados.

En el estudio PARTNER, en el que se incluyeron pacientes con riesgo moderado-alto (>70 años, ó de 50 a 69 años y además fumadores o diabéticos), se encontró un ITB bajo en el 29%(249). En pacientes diabéticos se estima que la prevalencia oscila entre el 20 y el 30% dependiendo de la edad y el tiempo de evolución de la diabetes mellitus(253).

No se han publicado estudios epidemiológicos de prevalencia de EVP en pacientes con infección por el VIH. La prevalencia de ITB bajo observada en el presente estudio ha sido similar a la encontrada por Sharma et al(254), e inferior a la observada en otros dos estudios(255;256) de reciente publicación, lo que probablemente se explica por diferencias en las características demográficas de la población evaluada(256) y en la definición de EVP utilizada(255).

Se ha propuesto que un ITB elevado (>1,4) indicaría que la arteria estudiada tendría una rigidez muy elevada debido a la existencia de arteriosclerosis avanzada que dificultaría la compresibilidad de la pared. El significado clínico de este hallazgo es por ahora incierto y casi todos los estudios excluyen a esos casos del análisis estadístico. Sin embargo, en un

estudio reciente, un ITB  $>1,4$  fue un factor pronóstico de morbilidad y mortalidad similar a la presencia de un ITB bajo(200)

En la población general las variables que se asocian con ITB bajo y anormal son los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, principalmente, la edad, diabetes mellitus, hábito tabáquico, hipertensión e hiperlipemia(250;257). Además de los factores de riesgo cardiovascular (puntuación según la escala de Framingham y la edad), en nuestro estudio la alteración de la inmunidad se asoció con un ITB patológico. Este hallazgo está en la misma línea que las investigaciones de Maggi et al(55) y Hsue et al(9) en las que se ha observado una relación inversa entre GIM y el número de CD4. De igual forma en el estudio de Periard et al(255) se observó una relación directa entre la presencia de ITB patológico e inmunodepresión. Se ha observado que existe un aumento de las concentraciones de marcadores de disfunción endotelial, íntimamente relacionadas con el desarrollo de la aterosclerosis, como son las moléculas ICAM-1, VCAM-1, selectina-E y trombomodulina en pacientes con infección por el VIH avanzada(46) y se ha descrito una correlación entre las concentraciones de ICAM-1 y la reducción del número de CD4(46)

En el presente estudio pone de manifiesto también que la exposición previa a los IP se asociaba con un ITB anormal. La terapia antirretroviral basada en IPs se ha asociado a cambios en la distribución de la grasa corporal similares a los observados en el SM, p.ej. lipoacumulación central junto con hipercolesterolemia(258) y aterosclerosis(259).

Uno de las principales aportaciones de esta investigación, fue el análisis de las relaciones entre el ITB y el GIM. Se encontró que los pacientes con ITB bajo, de acuerdo con el punto de corte aceptado para la población general (<0,9), tenían un GIM carotídeo elevado, sugiriendo que en los pacientes con infección por VIH este valor podría ser un marcador subrogado de aterosclerosis subclínica. A pesar de tener una sensibilidad muy baja (18,8%), su elevada especificidad (100%) hace que clínicamente sea un potente predictor de pacientes con GIM elevado. En contraste, no encontramos una asociación entre ITB elevado (>1,4) y GIM. Además, los pacientes con ITB elevado tuvieron un colesterol LDL más bajo y una puntuación según las escalas de Framingham más baja que los que tenían ITB normal. Aunque un ITB > 1,4 se asoció con un incremento de la mortalidad cardiovascular en el estudio *Strong Heart Study*, los participantes eran fundamentalmente Indios Americanos, de edades más avanzadas y con una prevalencia de diabetes más elevada que los pacientes con infección por VIH(200).

El presente estudio muestra que existe una elevada prevalencia de pacientes con GIM carotídeo aumentado. Los factores asociados fueron la edad, hipertensión, presencia de dislipemia, ITB, inmunodepresión y una mayor puntuación en las tablas de Framingham. Un GIM elevado se asoció de forma independiente con la edad, presencia de hipertensión y el ITB.

La mayoría de los estudios de GIM en población general han sido efectuados en pacientes de edad avanzada, habitualmente mayores de 55 años, por lo que cabe esperar una prevalencia de GIM más elevada que en la población infectada por el VIH, generalmente más joven. En el estudio de

Rotterdam(260) en el que se incluyeron más de 6.000 pacientes con edades superiores a 55 años sin eventos cardiovasculares previos, en más del 60% el GIM fue superior a 0,88 mm. Sin embargo, en un estudio realizado por Juyent et al(261), ninguno de los pacientes menores de 55 años de los 250 pacientes incluidos para evaluar la frecuencia de lesiones carotídeas, tuvo un GIM superior a 0,8 mm.

En los pacientes con infección por VIH, se han realizado varios estudios con resultados dispares(9;55;57;58;60). Los diferentes puntos de corte empleados y en la edad de los pacientes incluidos, limita su comparabilidad. Así, en un estudio realizado por Maggi et al(55), el 12,96% de los pacientes incluidos tuvo un GIM carotídeo >1 mm. La proporción de pacientes afectados difería considerablemente dependiendo de si habían estado en tratamiento con IP (23,8%), ITINN (8%) o ITIAN (4,76%). En nuestro estudio, los factores asociados de forma independiente con GIM aumentado fueron principalmente dos factores de riesgo cardiovascular clásicos, la edad y la hipertensión arterial. Estos hallazgos están en consonancia con estudios previos donde se ha observado una asociación con la edad, el hábito tabáquico, el número de células CD4+ (mayor riesgo si  $CD4 < 200$ ) (55) y la presencia de SM(119). Sin embargo, a diferencia de otros estudios(55), no se ha encontrado asociación ni con el tipo de TAR ni con el tiempo de exposición o con la exposición previa a IPs.

Los artículos recogidos en esta tesis tienen varias limitaciones que deben reconocerse. Primero, algunos de los pacientes que no estaban recibiendo TAR en el momento del estudio lo habían recibido con anterioridad.

Desafortunadamente, no se recogieron algunas variables relacionadas con el TAR, incluyendo las pautas de tratamiento antirretroviral previo. Por ello, se desconoce el efecto que el TAR previo podría haber tenido sobre las variables analizadas. Segundo, el diseño transversal limita las conclusiones y hace que las asociaciones encontradas no pueden ser catalogadas de causalidad. Tercero, existen factores de confusión como el tiempo de exposición a las diferentes pautas antirretrovíricas que no fueron controladas. Tampoco se determinó la influencia de los distintos fármacos antivirales o de las diferentes pautas debido al escaso número de pacientes analizados. Cuarto, las características de la población estudiada, constituida preferentemente por UDVP, pueden hacer que los resultados no sean generalizables a otros entornos donde la vía de transmisión de la infección por el VIH sea diferente. Quinto, la exactitud de los actuales marcadores en la cuantificación del estrés oxidativo no ha sido bien establecida, y no existe aún un marcador que sea de elección.

En resumen, esta tesis pone de manifiesto que las concentraciones de PCRus se asociaron de forma significativa con los denominados factores de riesgo cardiovascular clásicos y podrían predecir un mayor riesgo de eventos coronarios futuros en pacientes con infección por el VIH que reciben TAR. Este biomarcador podría, por tanto, aportar información en la estimación del riesgo cardiovascular global en los pacientes con infección por el VIH que reciben TAR. Además, los resultados de esta investigación sugieren que el estrés oxidativo puede tener implicaciones cardiovasculares en los pacientes con infección por el VIH, y que las pautas de TAR tienen un efecto diferente en las

concentraciones de peróxidos. Así, las pautas basadas en ITINN se asocian con unas concentraciones de peróxidos inferiores, mientras que los tratamientos basados en IP aumentan el estrés oxidativo. Este aumento del EO, podría contribuir a explicar el mayor riesgo cardiovascular que tienen los pacientes tratados con IP, no explicado completamente por los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Esta investigación pone de manifiesto la baja prevalencia actual del SM en una muestra de población infectada por el VIH en nuestro entorno mediterráneo. La realización del estudio en fechas recientes ha permitido conocer la frecuencia de factores de riesgo vascular con las pautas de TAR actuales, con predominio de ITINN, y la comparación de los criterios del ATP-III y de los más recientes de la IDF. La prevalencia de SM en pacientes con infección por el VIH no es superior a la población no infectada para la misma edad y sexo. Los pacientes jóvenes con IMC bajo, constituyen un grupo de muy baja prevalencia de SM. Por el contrario, los de edad más avanzada, y los que tienen un IMC elevado serían los pacientes de mayor riesgo de SM. Esta información podría tener interés a la hora de seleccionar fármacos antirretrovirales con diferentes perfiles de toxicidad metabólica y para actuar en la prevención y el control de los factores de riesgo cardiovascular y de la diabetes. En cambio, una proporción elevada de los pacientes con infección por el VIH tienen concentraciones bajas de cHDL y apoyan la existencia de una asociación entre las concentraciones de cHDL y la carga viral del VIH y con el TAR. Una carga viral suprimida y el estar en TAR con pautas que contengan ITINN son factores protectores en contra de las concentraciones bajas de

cHDL. Especial atención merece aquellos pacientes que han interrumpido el TAR, pues es en ellos donde se ha encontrado una elevada frecuencia de concentraciones bajas de cHDL que podría estar implicada en un mayor riesgo de eventos cardiovasculares futuros.

Por último, esta investigación muestra que existe una baja prevalencia de EAP, debido probablemente a la edad de los pacientes, más jóvenes que la población general; sin embargo, existe una proporción elevada de pacientes con incremento del GIM carotídeo, marcador de aterosclerosis precoz, relacionado con la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, principalmente la edad y la hipertensión arterial.

A pesar de la baja prevalencia de ITB patológico encontrada en este estudio, dada la simplicidad de la medición del ITB y su alto valor predictivo positivo, esta técnica podría tener implicaciones para el manejo individual de pacientes con infección por el VIH con factores de riesgo cardiovascular. Aunque para confirmar su elevada capacidad predictora de eventos cardiovasculares se precisaría de estudios longitudinales con criterios de valoración clínicos, las observaciones de este estudio y los datos obtenidos en la población general respaldan su utilización en pacientes con infección por el VIH con riesgo cardiovascular elevado. Los pacientes con  $ITB < 0,9$  deberían someterse a una modificación muy intensa de los factores de riesgo cardiovascular con la intención de retrasar la progresión de la aterosclerosis.



## CONCLUSIONES



## VII. Conclusiones

1. Las concentraciones de PCRus están elevadas en una proporción apreciable de los pacientes con infección por el VIH y se relacionan con el hábito tabáquico, las concentraciones de cLDL, las concentraciones bajas de HDL y con el tratamiento antirretroviral.
2. Existe una buena correlación entre la PCRus y los factores de riesgo cardiovascular clásicos como el tabaco y la dislipemia, por lo que podría ser un marcador de riesgo cardiovascular global en los pacientes con infección por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral.
3. La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con infección por el VIH es baja, posiblemente debido a la menor frecuencia de obesidad y al menor número de mujeres y de pacientes mayores de 60 años.
4. Los pacientes de mayor edad y los que tienen un índice de masa corporal elevado tienen una probabilidad mayor de presentar síndrome metabólico debido principalmente a la existencia de alteraciones lipídicas (hipertrigliceridemia y disminución de la concentración de cHDL).
5. Existe una elevada prevalencia de concentraciones bajas de cHDL en pacientes con infección por VIH que se relaciona con la viremia plasmática del VIH, con la hipertrigliceridemia y con el tratamiento antirretroviral con pautas no basadas en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

6. Los pacientes que interrumpen el tratamiento antirretroviral tienen mayor riesgo cardiovascular que los pacientes no tratados y presentan concentraciones de cHDL significativamente más bajas.
7. Existe una fuerte asociación entre las concentraciones totales de peróxidos y los factores de riesgo cardiovascular bien establecidos, como son el colesterol LDL y la PCRus.
8. El estrés oxidativo puede tener implicaciones cardiovasculares en los pacientes con infección por el VIH y las pautas de tratamiento antirretroviral tienen un efecto diferente en las concentraciones de peróxidos. Las pautas basadas en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos tienen un efecto protector, mientras que los tratamientos basados en inhibidores de la proteasa aumentan el estrés oxidativo.
9. Existe una proporción elevada de pacientes con el grosor íntima media carotídeo aumentado que se relaciona con la edad, con la presencia de hipertensión arterial, y con el índice tobillo-brazo.
10. La prevalencia de enfermedad arterial periférica en los pacientes con infección por el VIH es baja. La edad avanzada, un número bajo de linfocitos CD4+ y una puntuación alta en la escala de Framingham se asocian con la presencia de enfermedad arterial periférica en estos enfermos.



## BIBLIOGRAFÍA



## VIII. Bibliografía

- (1) Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000 Nov 10;14(16):F123-F128.
- (2) 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 Jun;162(2):433-8.
- (3) 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 Aug 15;30(5):471-7.
- (4) Currier JS, 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 Aug 1;33(4):506-12.
- (5) Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003 Feb 20;348(8):702-10.
- (6) Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003 Nov 21;17(17):2479-86.
- (7) Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, D'Arminio MA, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003 Nov 20;349(21):1993-2003.
- (8) Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002 Nov 30;360(9347):1747-8.
- (9) 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 Apr 6;109(13):1603-8.
- (10) Hazenberg MD, Stuart JW, Otto SA, Borleffs JC, Boucher CA, de Boer RJ, et al. T-cell division in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection is mainly due to immune activation: a longitudinal analysis in patients before and during highly active antiretroviral therapy (HAART). *Blood* 2000 Jan 1;95(1):249-55.
- (11) Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003 May 15;187(10):1534-43.
- (12) Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK. Transfer of CD4(+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* 2000 Dec 12;102(24):2919-22.
- (13) Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000 Jul 22;321(7255):199-204.
- (14) Tabib A, Greenland T, Mercier I, Loire R, Mornex JF. Coronary lesions in young HIV-positive subjects at necropsy. *Lancet* 1992 Sep 19;340(8821):730.
- (15) Constans J, Marchand JM, Conri C, Peuchant E, Seigneur M, Rispal P, et al. Asymptomatic atherosclerosis in HIV-positive patients: A case-control ultrasound study. *Ann Med* 1995 Dec;27(6):683-5.
- (16) 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 May 7;12(7):F51-F58.
- (17) Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998 Mar 21;351(9106):867-70.
- (18) Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998 Mar 21;351(9106):871-5.
- (19) Dong KL, Bausserman LL, Flynn MM, Dickinson BP, Flanigan TP, Mileno MD, et al. Changes in body habitus and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 Jun 1;21(2):107-13.

- (20) Dube MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. Protease inhibitor-associated hyperglycaemia. *Lancet* 1997 Sep 6;350(9079):713-4.
- (21) Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007 Apr 26;356(17):1723-35.
- (22) Knobel H, Guelar A, Jerico C, Calvo N, Saballs P, Gonzalez A. Prevalence of Subclinical Atherosclerosis in Low Cardiovascular Risk HIV Patients on HAART. [Abstract 862[12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections]. 22-2-2005]. 2005.
- (23) Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 Jan 14;340(2):115-26.
- (24) Shah PK. Plaque disruption and thrombosis. Potential role of inflammation and infection. *Cardiol Clin* 1999 May;17(2):271-81.
- (25) Shah PK. Insights into the molecular mechanisms of plaque rupture and thrombosis. *Indian Heart J* 2005 Jan;57(1):21-30.
- (26) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
- (27) Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 Oct 1;22(10):1512-3.
- (28) Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002 Oct;252(4):283-94.
- (29) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000 Oct 31;102(18):2165-8.
- (30) Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001 May 29;103(21):2531-4.
- (31) Yeh ET. C-reactive protein is an essential aspect of cardiovascular risk factor stratification. *Can J Cardiol* 2004 Aug;20 Suppl B:93B-6B.
- (32) Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000 Sep 14;407(6801):233-41.
- (33) Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog Cardiovasc Dis* 2002 Mar;44(5):357-68.
- (34) Fortuno A, Rodriguez A, Gomez-Ambrosi J, Fruhbeck G, Diez J. Adipose tissue as an endocrine organ: role of leptin and adiponectin in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Physiol Biochem* 2003 Mar;59(1):51-60.
- (35) Nambi V. The use of myeloperoxidase as a risk marker for atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2005 Mar;7(2):127-31.
- (36) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997 Apr 3;336(14):973-9.
- (37) Philips A, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman W, et al. Interruption of ART and Risk of Cardiovascular Disease: Findings from SMART. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.2007, February 25-27.Los Angeles . 2007.
- (38) Calmy A, Nguyen A, Montecucco F, Gayet-Ageron A, Burguer F, Mach F, et al. HIV Activates Markers of Cardiovascular Risk in a Randomized Treatment Interruption Trial: STACCATO. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.2008, February 3-6.Boston . 2008.
- (39) Pappasaw E, Azzoni L, Pistilli M, Hancock A, Reynolds G, Gallo C, et al. Acute Viral Rebound as a Result of Structured Treatment Interruptions in Chronically HIV-1-infected Subjects: A Pathway to Cardiovascular Risk? 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.2008, February 3-6.Boston . 2008.
- (40) de Gaetano DK, Rabagliati R, Iacoviello L, Cuda R. HIV infection, HAART, and endothelial adhesion molecules: current perspectives. *Lancet Infect Dis* 2004 Apr;4(4):213-22.

- (41) Thomas CM, Smart EJ. How HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation. *Curr Opin Lipidol* 2007 Oct;18(5):561-5.
- (42) Stefano GB, Salzet M, Bilfinger TV. Long-term exposure of human blood vessels to HIV gp120, morphine, and anandamide increases endothelial adhesion of monocytes: uncoupling of nitric oxide release. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998 Jun;31(6):862-8.
- (43) Ren Z, Yao Q, Chen C. HIV-1 envelope glycoprotein 120 increases intercellular adhesion molecule-1 expression by human endothelial cells. *Lab Invest* 2002 Mar;82(3):245-55.
- (44) Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, Jr., et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997 Dec 16;96(12):4219-25.
- (45) Jager A, van H, V, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Diabetes* 2000 Mar;49(3):485-91.
- (46) Galea P, Vermot-Desroches C, Le CC, Wijdenes J, Chermann JC. Circulating cell adhesion molecules in HIV1-infected patients as indicator markers for AIDS progression. *Res Immunol* 1997 Feb;148(2):109-17.
- (47) Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, Erb P, Battegay M. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002 Feb 15;185(4):456-62.
- (48) Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dube MP, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008 Aug 12;52(7):569-76.
- (49) de Gaetano DK, Rabagliati R, Tumbarello M, Tacconelli E, Amore C, Cauda R, et al. Increased soluble markers of endothelial dysfunction in HIV-positive patients under highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003 Mar 28;17(5):765-8.
- (50) Zhong DS, Lu XH, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, et al. HIV protease inhibitor ritonavir induces cytotoxicity of human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 Oct 1;22(10):1560-6.
- (51) Koppel K, Bratt G, Schulman S, Bylund H, Sandstrom E. Hypofibrinolytic state in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitor-containing highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 Apr 15;29(5):441-9.
- (52) Klein D, Hurley L, Silverberg M, Horberg M, Quesenberry C, et al. Surveillance Data for Myocardial Infarction Hospitalizations among HIV\* and HIV Northern Californians: 1994 - 2006. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007, February 25-27. Los Angeles . 2007. Ref Type: Abstract
- (53) Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jul;92(7):2506-12.
- (54) Obel N, Thomsen 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 Jun 15;44(12):1625-31.
- (55) Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004 Apr 30;18(7):1023-8.
- (56) Jerico C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A, Gimeno-Bayon JL, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients: role of combination antiretroviral therapy. *Stroke* 2006 Mar;37(3):812-7.
- (57) De Saint ML, Vandhuick O, Guillo P, Bellein V, Bressollette L, Roudaut N, et al. Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulated time of exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). *Atherosclerosis* 2006 Apr;185(2):361-7.

- (58) Lorenz MW, Stephan C, Harmjan A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008 Feb;196(2):720-6.
- (59) 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 Feb 16;15(3):329-34.
- (60) Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Ston-Smith B, Torriani FJ, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005 Jun 10;19(9):927-33.
- (61) Mangili A, Gerrior J, Tang AM, O'Leary DH, Polak JK, Schaefer EJ, et al. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *Clin Infect Dis* 2006 Dec 1;43(11):1482-9.
- (62) Lebech AM, Wiinberg N, Kristoffersen US, Hesse B, Petersen CL, Gerstoft J, et al. Carotid intima-media thickness in HIV patients treated with antiretroviral therapy. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007 May;27(3):173-9.
- (63) Hsue P, Hunt P, Martin J, Schenell A, Kalapus C, Deeks S. Role of ART, Viral Replication, and HIV Infection in Atherosclerosis. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008, February 3-6. Boston
- (64) Smieja M, Lonn E, Smaill F, Buracond S, Smith S, Anand S, et al. Carotid Intima Media Thickness in HIV-infected Subjects and Community Controls. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008, February 3-6. Boston
- (65) Llacer A, Fernández-Cuenca R. Mortalidad en España en 1999 y 2000 (I). *Bol Epidemiol Semanal* 2003;11:121-32.
- (66) Llacer A, Fernández-Cuenca R. Mortalidad en España en 1999 y 2000 (II). *Bol Epidemiol Semanal* 2003;11:122-32.
- (67) Villar AF, Banegas JR, Rodríguez AF, Del Rey CJ. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998;110:321-7.
- (68) Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997 Aug;18(8):1231-48.
- (69) Villar-Álvarez F, Banegas JR, Mata J, Rodríguez-Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. *Majadahonda: Ergón*; 2003 2003.
- (70) Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003 Jun;111(12):1805-12.
- (71) Pankow JS, Folsom AR, Cushman M, Borecki IB, Hopkins PN, Eckfeldt JH, et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001 Feb 15;154(3):681-9.
- (72) Szalai AJ, Wu J, Lange EM, McCrory MA, Langefeld CD, Williams A, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level. *J Mol Med* 2005 Jun;83(6):440-7.
- (73) Zee RY, Ridker PM. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis* 2002 May;162(1):217-9.
- (74) Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004 Apr 1;350(14):1387-97.
- (75) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000 Mar 23;342(12):836-43.
- (76) Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-

- aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004 Feb 24;109(7):837-42.
- (77) Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999 Jan 19;99(2):237-42.
- (78) Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004 Dec 16;351(25):2599-610.
- (79) Liew TV, Ray KK. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes. *Curr Atheroscler Rep* 2008 Apr;10(2):158-63.
- (80) Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. *Am Heart J* 2004 Jul;148(1 Suppl):S19-S26.
- (81) Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 Oct 1;99(20):13043-8.
- (82) Hsue P, Lo J, Franklin A, Younes N. C-reactive Protein Levels in Patients with HIV: A Marker of Cardiovascular Risk or Chronic Infection? [Abstract 864[12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections]].
- (83) Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM, Sullivan MP, Hemphill L, Lees RS, et al. Increased cardiovascular disease risk indices in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 May 1;39(1):44-54.
- (84) Henry K, Kitch D, Dube M, Zackin R, Parker RA, Sprecher D, et al. C-Reactive protein levels over time and cardiovascular risk in HIV-infected individuals suppressed on an indinavir-based regimen: AIDS Clinical Trials Group 5056s. *AIDS* 2004 Dec 3;18(18):2434-7.
- (85) Lai S, Lai H, Celentano DD, Vlahov D, Ren S, Margolick J, et al. Factors associated with accelerated atherosclerosis in HIV-1-infected persons treated with protease inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2003 May;17(5):211-9.
- (86) Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996 Apr 1;124(7):654-63.
- (87) 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 Jan 9;166(1):64-70.
- (88) Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2006 Jul 4;145(1):35-42.
- (89) Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001 May 16;285(19):2486-97.
- (90) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005 Sep 24;366(9491):1059-62.
- (91) Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005 Apr 19;111(15):1999-2012.
- (92) Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994 Oct;74(4):761-811.
- (93) Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003 Jul 29;108(4):414-9.
- (94) Vega GL. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001 Dec;142(6):1108-16.

- (95) Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, et al. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001 Apr;19(4):819-25.
- (96) Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002 Jul 16;106(3):286-8.
- (97) Fruchart JC. Novel peroxisome proliferator activated receptor-alpha agonists. *Am J Cardiol* 2007 Dec 3;100(11 A):n41-n46.
- (98) Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004 May 24;164(10):1066-76.
- (99) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002 Dec 4;288(21):2709-16.
- (100) Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002 Oct;25(10):1790-4.
- (101) Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Lesperance J, et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol* 2004 Jan 15;93(2):159-64.
- (102) Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003 May;52(5):1210-4.
- (103) Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 2004 Feb 17;109(6):706-13.
- (104) Olijhoek JK, van der GY, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2004 Feb;25(4):342-8.
- (105) Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):861-7.
- (106) Hernandez MA, Riera FC, Sola IE, Oliver Oliver MJ, Martinez Triguero ML, Morillas AC, et al. [Prevalence of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease]. *Med Clin (Barc)* 2003 Jul 12;121(6):204-8.
- (107) Jerico C, Knobel H, Montero M, Ordonez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005 Jan;28(1):132-7.
- (108) 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 Jun 19;353(9170):2093-9.
- (109) 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 Nov 30;21(18):2445-53.
- (110) Torriani M, Thomas BJ, Barlow RB, Librizzi J, Dolan S, Grinspoon S. Increased intramyocellular lipid accumulation in HIV-infected women with fat redistribution. *J Appl Physiol* 2006 Feb;100(2):609-14.
- (111) Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998 Jun 20;351(9119):1881-3.
- (112) Cossarizza A, Riva A, Pinti M, Ammannato S, Fedeli P, Mussini C, et al. Increased mitochondrial DNA content in peripheral blood lymphocytes from HIV-infected patients with lipodystrophy. *Antivir Ther* 2003 Aug;8(4):315-21.

- (113) Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2007 Dec;7(12):787-96.
- (114) Sobieszczyk ME, Hoover DR, Anastos K, Mulligan K, Tan T, Shi Q, et al. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Jul 1;48(3):272-80.
- (115) 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] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007 Jan;30(1):113-9.
- (116) Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis* 2007 Mar 1;44(5):726-34.
- (117) 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 Aug 1;45(4):426-31.
- (118) 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 Dec 1;43(4):458-66.
- (119) 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 May 15;44(10):1368-74.
- (120) Palacios R, Santos J, Gonzalez M, Ruiz J, Marquez M. Incidence and prevalence of the metabolic syndrome in a cohort of naive HIV-infected patients: prospective analysis at 48 weeks of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2007 Mar;18(3):184-7.
- (121) Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986 Nov 28;256(20):2823-8.
- (122) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971 Jan;74(1):1-12.
- (123) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
- (124) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
- (125) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006 Aug 10;355(6):549-59.
- (126) 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 Jan 1;23(1):35-43.
- (127) Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, D'Arminio MA, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003 May 23;17(8):1179-93.
- (128) Manfredi R, Chiodo F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J Infect* 2001 Apr;42(3):181-8.
- (129) Dube MP, Qian D, Edmondson-Melancon H, Sattler FR, Goodwin D, Martinez C, et al. Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002 Aug 15;35(4):475-81.

- (130) Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron JJ, Gulick R, King M, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS* 2001 Jan 5;15(1):F1-F9.
- (131) Gutierrez F, Padilla S, Navarro A, Masia M, Hernandez I, Ramos J, et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Aug 15;33(5):594-600.
- (132) Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzales J, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. *N Engl J Med* 1995 Dec 7;333(23):1528-33.
- (133) Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002 Jun 27;346(26):2039-46.
- (134) Periard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999 Aug 17;100(7):700-5.
- (135) Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999 Jul 9;13(10):F63-F70.
- (136) van d, V, Kastelein JJ, Murphy RL, van LF, Katlama C, Horban A, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001 Dec 7;15(18):2407-14.
- (137) Moyle GJ, Baldwin C. Lipid abnormalities during saquinavir soft-gel-based highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 Aug 15;21(5):423-4.
- (138) Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 Aug 15;36(5):1011-9.
- (139) Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005 Apr 29;19(7):685-94.
- (140) 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 Jul 17;104(3):257-62.
- (141) 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 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006 Aug 5;368(9534):476-82.
- (142) Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 2006 Mar 21;20(5):711-8.
- (143) Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Efficacy and Safety of Once-daily Atazanavir/Ritonavir Compared to Twice-daily Lopinavir/Ritonavir, Each in Combination with Tenofovir and Emtricitabine in ARV-naive HIV-1-infected Subjects: The CASTLE Study, 48-week Results. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008, February 3-6. Boston.
- (144) Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van WE, Antunes F, Leen C, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* 2007 Jun 1;44(11):1484-92.
- (145) Mallolas J, Podzamczar D, Domingo P, Clotet B, Ribera E, Gutierrez F, et al. Efficacy and safety of switching from lopinavir/r (LPV/r) to atazanavir/r (ATV/r) in patients with virologic suppression receiving a LPV/r containing HAART: the ATAZIP study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 22-25 Julio 2007. Sydney. Australia.
- (146) DeJesus E, Ortiz R, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir in ARV treatment-naive HIV-1-infected patients at Week 48: ARTEMIS. Annual Interscience Conference on

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); September 17-20, 2007; Chicago, Illinois. Abstract H-718b
- (147) Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007 Jul 7;370(9581):49-58.
- (148) Liappis AP, Roberts AD, Klouj A, Granger SL, Simon JR, Schuck SZ. Plasma lipids and lipoprotein subclasses among efavirenz-treated HIV patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
- (149) van LF, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med* 2004 Oct;1(1):e19.
- (150) Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 Jul 7;370(9581):29-38.
- (151) Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 Jul 7;370(9581):39-48.
- (152) Matthews GV, Moyle GJ, Mandalia S, Bower M, Nelson M, Gazzard BG. Absence of association between individual thymidine analogues or nonnucleoside analogues and lipid abnormalities in HIV-1-infected persons on initial therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 Aug 1;24(4):310-5.
- (153) 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-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004 Jul 14;292(2):191-201.
- (154) Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006 Jan 19;354(3):251-60.
- (155) Moyle GJ, Fisher M, et al. A randomized comparison of continued zidovudine plus lamivudine BID (AZT/3TC) vs switching to tenofovir DF plus emtricitabine (FTC/TDF) each plus efavirenz (EFV) in stable HIV infected persons: 48 week study—results of a planned 24 week analysis. 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WEPEB028.
- (156) Smith K, Fine D, Patel P, et al. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with once-daily lopinavir/ritonavir through 48 weeks in the HEAT study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 77
- (157) Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006 Oct 24;20(16):2043-50.
- (158) DeJesus E, Walmsley S, Cohen C, et al. Fasted lipid changes after administration of maraviroc or efavirenz in combination with zidovudine and lamivudine for 48 weeks to treatment-naive HIV-infected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 929
- (159) Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuvan W, Kovacs C, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Oct 1;46(2):125-33.
- (160) Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, Dumon MF, Pellegrin I, Sergeant C, et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994 Jun;24(6):416-20.
- (161) 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 May;74(5):1045-52.

- (162) Gonzalez de RD, Blanco F, Garcia-Benayas T, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir. *AIDS Patient Care STDS* 2003 Sep;17(9):443-5.
- (163) Torti C, Quiros-Roldan E, Regazzi-Bonora M, De LA, Lo CS, Di GS, et al. Lipid abnormalities in HIV-infected patients are not correlated with lopinavir plasma concentrations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 Mar 1;35(3):324-6.
- (164) Clevenbergh P, Garraffo R, Dellamonica P. Impact of various antiretroviral drugs and their plasma concentrations on plasma lipids in heavily pretreated HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2003 Sep;4(5):330-6.
- (165) Masia-Canuto M, Bernal-Morell E, Gutierrez-Rodero F. [Lipid alterations and cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006 Dec;24(10):637-48.
- (166) Riddle TM, Kuhel DG, Woollett LA, Fichtenbaum CJ, Hui DY. HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus. *J Biol Chem* 2001 Oct 5;276(40):37514-9.
- (167) Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med* 2001 Dec;7(12):1327-31.
- (168) Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002 Dec;165(2):285-92.
- (169) Schmitz M, Michl GM, Walli R, Bogner J, Bedynek A, Seidel D, et al. Alterations of apolipoprotein B metabolism in HIV-infected patients with antiretroviral combination therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 Mar 1;26(3):225-35.
- (170) Kondo A, Muranaka Y, Ohta I, Notsu K, Manabe M, Kotani K, et al. Relationship between triglyceride concentrations and LDL size evaluated by malondialdehyde-modified LDL. *Clin Chem* 2001 May;47(5):893-900.
- (171) Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988 May;8(3):207-11.
- (172) Sanchez-Chaparro MA, Roman-Garcia J, Calvo-Bonacho E, Gomez-Larios T, Fernandez-Meseguer A, Sainz-Gutierrez JC, et al. [Prevalence of cardiovascular risk factors in the Spanish working population]. *Rev Esp Cardiol* 2006 May;59(5):421-30.
- (173) Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol* 2000 Dec 21;86(12A):19L-22L.
- (174) Rose H, Woolley I, Hoy J, Dart A, Bryant B, Mijch A, et al. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism* 2006 Jan;55(1):90-5.
- (175) Negrodo E, Ribalta J, Paredes R, Ferre R, Sirera G, Ruiz L, et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS* 2002 Jul 5;16(10):1383-9.
- (176) Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004 Jun 29;109(25 Suppl 1):IV6-19.
- (177) Szabo C. Multiple pathways of peroxynitrite cytotoxicity. *Toxicol Lett* 2003 Apr 11;140-141:105-12.
- (178) Schopfer FJ, Baker PR, Freeman BA. NO-dependent protein nitration: a cell signaling event or an oxidative inflammatory response? *Trends Biochem Sci* 2003 Dec;28(12):646-54.
- (179) O'Donnell VB. Free radicals and lipid signaling in endothelial cells. *Antioxid Redox Signal* 2003;5:195-203.
- (180) Mehta JL, Li DY, Chen HJ, Joseph J, Romeo F. Inhibition of LOX-1 by statins may relate to upregulation of eNOS. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 Dec 14;289(4):857-61.

- (181) Absood A, Furutani A, Kawamura T, Graham LM. Differential PDGF secretion by graft and aortic SMC in response to oxidized LDL. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Aug;283(2):H725-H732.
- (182) Inoue M, Itoh H, Tanaka T, Chun TH, Doi K, Fukunaga Y, et al. Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 Apr;21(4):560-6.
- (183) Auge N, Garcia V, Maupas-Schwalm F, Levade T, Salvayre R, Negre-Salvayre A. Oxidized LDL-induced smooth muscle cell proliferation involves the EGF receptor/PI-3 kinase/Akt and the sphingolipid signaling pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 Dec 1;22(12):1990-5.
- (184) Li D, Liu L, Chen H, Sawamura T, Ranganathan S, Mehta JL. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003 Feb 4;107(4):612-7.
- (185) Li DY, Zhang YC, Philips MI, Sawamura T, Mehta JL. Upregulation of endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) in cultured human coronary artery endothelial cells by angiotensin II type 1 receptor activation. *Circ Res* 1999 May 14;84(9):1043-9.
- (186) Hulgan T, Morrow J, D'Aquila RT, Raffanti S, Morgan M, Rebeiro P, et al. Oxidant stress is increased during treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2003 Dec 15;37(12):1711-7.
- (187) Aukrust P, Luna L, Ueland T, Johansen RF, Muller F, Froland SS, et al. Impaired base excision repair and accumulation of oxidative base lesions in CD4+ T cells of HIV-infected patients. *Blood* 2005 Jun 15;105(12):4730-5.
- (188) Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002 Dec;33(12):2916-22.
- (189) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997 Sep 2;96(5):1432-7.
- (190) Mercie P, Thiebaut R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002;34(1):55-63.
- (191) Chironi G, Escout L, Garipey J, Cogny A, Teicher E, Monsuez JJ, et al. Brief report: carotid intima-media thickness in heavily pretreated HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Apr 15;32(5):490-3.
- (192) Thiebaut R, Urillac-Lavignolle V, Bonnet F, Ibrahim N, Cipriano C, Neau D, et al. Change in atherosclerosis progression in HIV-infected patients: ANRS Aquitaine Cohort, 1999-2004. *AIDS* 2005 Apr 29;19(7):729-31.
- (193) Held C, Sumner G, Sheridan P, McQueen M, Smith S, Dagenais G, et al. Correlations between plasma homocysteine and folate concentrations and carotid atherosclerosis in high-risk individuals: baseline data from the Homocysteine and Atherosclerosis Reduction Trial (HART). *Vasc Med* 2008 Nov;13(4):245-53.
- (194) Mangili A, Jacobson D, Gerrior J, Tang A, O'Leary DH, Polak JK, et al. Metabolic Syndrome and Markers of Early Atherosclerosis in a Cohort of HIV-infected Subjects from Nutrition for Healthy Living. Abstract 861. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.
- (195) Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, Jones DW. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence: the ARIC study. *Stroke* 2001 Aug;32(8):1721-4.
- (196) Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 Mar;19(3):538-45.
- (197) Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, Bonow RO, Gerhard MD, Jaff MR, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group IV: imaging. *Circulation* 2004 Jun 1;109(21):2626-33.
- (198) Muller-Buhl U, Wiesemann A, Oser B, Kirchberger I, Strecker EP. Correlation of hemodynamic and functional variables with the angiographic extent of peripheral arterial occlusive disease. *Vasc Med* 1999;4(4):247-51.
- (199) Mohler E. Noninvasive diagnosis of peripheral vascular disease. UpToDate 13.1. 2005.

- (200) Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004 Feb 17;109(6):733-9.
- (201) Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003 Sep 8;163(16):1939-42.
- (202) Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993 Jul 28;270(4):465-9.
- (203) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 May 21;289(19):2560-72.
- (204) Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 Nov;26(11):3160-7.
- (205) Manzano L, Garcia-Diaz JD, Gomez-Cerezo J, Mateos J, del Valle FJ, Medina-Asensio J, et al. [Clinical value of the ankle-brachial index in patients at risk of cardiovascular disease but without known atherothrombotic disease: VITAMIN study]. *Rev Esp Cardiol* 2006 Jul;59(7):662-70.
- (206) Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001 May 24;344(21):1608-21.
- (207) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999 Jan 7;340(1):14-22.
- (208) Frohlich M, Sund M, Lowel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J* 2003 Jul;24(14):1365-72.
- (209) Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999 Nov 1;84(9):1018-22.
- (210) Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Ohrai M, Matsuoka H. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2003 Mar;167(1):73-9.
- (211) Woodward M, Rumley A, Lowe GD, Tunstall-Pedoe H. C-reactive protein: associations with haematological variables, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol* 2003 Jul;122(1):135-41.
- (212) Torres JL, Ridker PM. Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol* 2003 Nov;18(6):471-8.
- (213) Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005 Nov;28(11):2745-9.
- (214) Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Marti, nez-Valls J, et al. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003 Mar;14(2):101-6.
- (215) Muurahainen N, Glesby M. Different factors are associated with lipohypertrophy and lipoatrophy in HIV patients with fat maldistribution. *AIDS* 2000;14(Suppl 4):S59-S60.
- (216) Martinez E, Arribas JR, Lopez-Aldeguer J, Gutierrez-Rodero F, Miralles C, Lozano F, et al. Factors associated with a high cardiovascular risk in hiv-infected patients in Spain: a multicenter, nation-wide, cross-sectional study. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.2005, February 22-25.Boston .
- (217) Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003 Nov;29(5):526-32.

- (218) Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets JB, Drouet L, et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002 Aug;25(8):1371-7.
- (219) Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003 Aug;52(8):2160-7.
- (220) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Iranmanesh A, Wilt TJ, Mann D, et al. Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1995 Jun 15;75(17):1196-201.
- (221) El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. *HIV Med* 2005 Mar;6(2):114-21.
- (222) onso-Villaverde C, Segues T, Coll-Crespo B, Perez-Bernalte R, Rabassa A, Gomila M, et al. High-density lipoprotein concentrations relate to the clinical course of HIV viral load in patients undergoing antiretroviral therapy. *AIDS* 2003 May 23;17(8):1173-8.
- (223) Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003 Jun 11;289(22):2978-82.
- (224) Anastos K, Lu D, Shi Q, Tien PC, Kaplan RC, Hessol NA, et al. Association of serum lipid levels with HIV serostatus, specific antiretroviral agents, and treatment regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 May 1;45(1):34-42.
- (225) Tebas P HKMR. Antiretroviral treatment interruption, immune activation and cardiovascular risk. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2007
- (226) El-Sadr W, Neaton JD, and the SMART Study Investigators. Episodic CD4-guide use of antiretroviral therapy is inferior to continuous therapy: results of the SMART study. In: Abstracts of the Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, CO, 2006. Abstract 106LB .
- (227) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989 Jan;79(1):8-15.
- (228) Masia M, Bernal E, Padilla S, Graells ML, Jarrin I, Almenar MV, et al. The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis* 2006 Oct 16.
- (229) Fisac C, Fumero E, Crespo M, Roson B, Ferrer E, Virgili N, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005 Jun 10;19(9):917-25.
- (230) Fontas E, van LF, Sabin CA, Friis-Moller N, Rickenbach M, D'Arminio MA, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004 Mar 15;189(6):1056-74.
- (231) Avogaro P, Ghiselli G, Soldan S, Bittolo BG. Relationship of triglycerides and HDL cholesterol in hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1992 Jan;92(1):79-86.
- (232) Patsch JR. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994 Oct;110 Suppl:S23-S26.
- (233) Polgreen PM, Fultz SL, Justice AC, Wagner JH, Diekema DJ, Rabeneck L, et al. Association of hypocholesterolaemia with hepatitis C virus infection in HIV-infected people. *HIV Med* 2004 May;5(3):144-50.
- (234) D'Arienzo A, Manguso F, Scaglione G, Vicinanza G, Bennato R, Mazzacca G. Prognostic value of progressive decrease in serum cholesterol in predicting survival in Child-Pugh C viral cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1998 Nov;33(11):1213-8.
- (235) Li D, Yang B, Mehta JL. Ox-LDL induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells: role of PKC, PTK, bcl-2, and Fas. *Am J Physiol* 1998 Aug;275(2 Pt 2):H568-H576.

- (236) Chen LY, Mehta P, Mehta JL. Oxidized LDL decreases L-arginine uptake and nitric oxide synthase protein expression in human platelets: relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function. *Circulation* 1996 May 1;93(9):1740-6.
- (237) Yang BC, Phillips MI, Zhang YC, Kimura B, Shen LP, Mehta P, et al. Critical role of AT1 receptor expression after ischemia/reperfusion in isolated rat hearts: beneficial effect of antisense oligodeoxynucleotides directed at AT1 receptor mRNA. *Circ Res* 1998 Sep 7;83(5):552-9.
- (238) Keaney JF, Jr., Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Mar 1;23(3):434-9.
- (239) Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol* 2002 Aug 1;156(3):274-85.
- (240) Hurwitz BE, Klimas NG, Llabre MM, Maher KJ, Skyler JS, Bilsker MS, et al. HIV, metabolic syndrome X, inflammation, oxidative stress, and coronary heart disease risk : role of protease inhibitor exposure. *Cardiovasc Toxicol* 2004;4(3):303-16.
- (241) Day BJ, Lewis W. Oxidative stress in NRTI-induced toxicity: evidence from clinical experience and experiments in vitro and in vivo. *Cardiovasc Toxicol* 2004;4(3):207-16.
- (242) Aquaro S, Muscoli C, Ranazzi A, Pollicita M, Granato T, Masuelli L, et al. The contribution of peroxynitrite generation in HIV replication in human primary macrophages. *Retrovirology* 2007;4:76.
- (243) Garaci E, Aquaro S, Lapenta C, Amendola A, Spada M, Covaceuszach S, et al. Anti-nerve growth factor Ab abrogates macrophage-mediated HIV-1 infection and depletion of CD4+ T lymphocytes in hu-SCID mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 Jul 22;100(15):8927-32.
- (244) Mollace V, Nottet HS, Clayette P, Turco MC, Muscoli C, Salvemini D, et al. Oxidative stress and neuroAIDS: triggers, modulators and novel antioxidants. *Trends Neurosci* 2001 Jul;24(7):411-6.
- (245) Kalebic T, Kinter A, Poli G, Anderson ME, Meister A, Fauci AS. Suppression of human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocytic cells by glutathione, glutathione ester, and N-acetylcysteine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991 Feb 1;88(3):986-90.
- (246) Boven LA, Gomes L, Hery C, Gray F, Verhoef J, Portegies P, et al. Increased peroxynitrite activity in AIDS dementia complex: implications for the neuropathogenesis of HIV-1 infection. *J Immunol* 1999 Apr 1;162(7):4319-27.
- (247) Boven LA, Middel J, Verhoef J, De Groot CJ, Nottet HS. Monocyte infiltration is highly associated with loss of the tight junction protein zonula occludens in HIV-1-associated dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000 Aug;26(4):356-60.
- (248) Sonza S, Mutimer HP, Oelrichs R, Jardine D, Harvey K, Dunne A, et al. Monocytes harbour replication-competent, non-latent HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001 Jan 5;15(1):17-22.
- (249) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001 Sep 19;286(11):1317-24.
- (250) Curb JD, Masaki K, Rodriguez BL, Abbott RD, Burchfiel CM, Chen R, et al. Peripheral artery disease and cardiovascular risk factors in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 Dec;16(12):1495-500.
- (251) Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 Feb;18(2):185-92.
- (252) Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, Rinkens PE, Kaiser V, van Ree JW, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prim Health Care* 1998 Sep;16(3):177-82.
- (253) Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med* 2003 Apr 28;163(8):884-92.
- (254) Sharma A, Holman S, Pitts R, Minkoff HL, Dehovitz JA, Lazar J. Peripheral arterial disease in HIV-infected and uninfected women. *HIV Med* 2007 Nov;8(8):555-60.

- (255) Periard D, Cavassini M, Taffe P, Chevalley M, Senn L, Chapuis-Taillard C, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2008 Mar 1;46(5):761-7.
- (256) Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, Aguilar I, Sanchez MA, Valdivielso P, et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008 Aug;24(8):1043-6.
- (257) Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ, Fowkes FG, Isselbacher EM, McCullough PA, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2004 Jun 1;109(21):2605-12.
- (258) 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 Jan 7;14(1):51-7.
- (259) Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, et al. Carotid intimal medial thickness in human immunodeficiency virus-infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Dec;91(12):4916-24.
- (260) van dM, I, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004 Mar 9;109(9):1089-94.
- (261) Junyent M, Gilabert R, Nunez I, Corbella E, Vela M, Zambon D, et al. [Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort]. *Med Clin (Barc)* 2005 Dec 3;125(20):770-4.







## ANEXO 1

