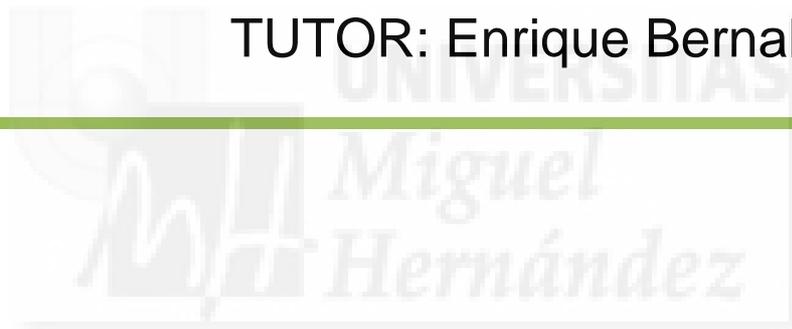

**Estudio para la evaluación de los
eventos cardio y
cerebrovasculares en pacientes
con infección por VIH durante el
período 2005 a 2015 en Murcia**

Emma Muñoz Pérez

TUTOR: Enrique Bernal Morell



Estudio para la evaluación de los eventos cardio y cerebrovasculares en pacientes con infección por VIH durante el período 2005 a 2015 en Murcia

INTRODUCCIÓN:

En la actualidad la expectativa de vida de los pacientes VIH ha aumentado de forma considerable y junto a ella, el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares.

Existen varios estudios que demuestran que el riesgo de desarrollo de ECV es mayor, hasta del doble, en estos pacientes que en la población general. La mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (RCV), el propio virus y otros copatógenos, y el TAR y sus complicaciones, se han implicado entre los principales responsables del incremento del riesgo. Por todo ello, el diagnóstico precoz, el tratamiento y la prevención de la ECV se han convertido en una de las prioridades en la atención de estos pacientes.

En la población general, las medidas de prevención han demostrado ser eficaces en la reducción del riesgo de desarrollo de ECV en individuos asintomáticos y, aunque hasta ahora no existen datos sobre reducción del número de episodios con la intervención en personas infectadas por el VIH, es esperable que este beneficio sea también extrapolable a este colectivo. El manejo de la enfermedad coronaria no debe ser diferente por tanto al de la población general y se deben seguir las mismas recomendaciones teniendo en cuenta el potencial de interacciones entre los fármacos empleados.

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha cambiado la historia natural de la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Actualmente es posible conseguir una supresión vírica prolongada en la mayoría de los pacientes, de forma que la morbimortalidad por eventos definitorios de sida se ha reducido drásticamente. Sin embargo, a pesar de los

avances logrados, la esperanza de vida de las personas infectadas es todavía menor que la de la población general. La morbimortalidad en los pacientes que reciben TAR se debe en gran medida a procesos inicialmente no asociados con el VIH, como las enfermedades cardiovasculares, renales, óseas y neoplásicas.

En concreto, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una importante causa de morbimortalidad en estos pacientes. Su frecuencia se ha incrementado en los últimos años y en la actualidad ocasionan entre el 6,5% y el 15% de todas las muertes en los pacientes VIH⁸⁻¹¹. Además según se desprende de 2 importantes estudios observacionales la enfermedad coronaria (EC) no sólo es más frecuente en los pacientes VIH que la población general sino que además presenta una mayor mortalidad^{12,13}. Por otro lado, la edad media a la cual ocurre el infarto de miocardio (IM) en los pacientes VIH ronda los 48 años, mucho menos que en la población general. Esta prematuridad podría ser debida a una aceleración de la aterosclerosis por el propio VIH o bien por una exposición precoz a los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. En este sentido se ha visto que los pacientes VIH tienen una progresión de la aterosclerosis más rápida que los pacientes no infectados. En un estudio realizado por Hsue y cols.¹⁴ observaron que tenían una mayor progresión del grosor de la íntima media carotídea (GIMc) que los controles sanos en probable relación con el TAR.

En la actualidad es discutido el papel que tiene el tratamiento antirretroviral en la EC. Los primeros estudios realizados en 1998 observaron que el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) se asociaba a un incremento en las concentraciones de colesterol¹⁵. Posteriormente, algunos estudios pero no todos demostraron una asociación con la EC. Aunque la mayoría de esos estudios tienen limitaciones metodológicas, las dos cohortes observacionales más importantes en las que la duración del tratamiento con IP fue suficientemente prolongado, mostraron que el tiempo de exposición se asociaba con un incremento del riesgo de sufrir un infarto de miocardio.

Aunque determinados fármacos antirretrovirales puedan incrementar el RCV, no cabe duda de que en general, la administración del TAR previene la aparición de eventos coronarios agudos tal y como quedó patente en el

estudio SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*) donde los pacientes que interrumpían el tratamiento presentaron mayor mortalidad y eventos cardiovasculares. En este sentido, a pesar de las alteraciones metabólicas y el aumento del RCV que provocan los IP, la relación riesgo-beneficio permanece positiva para su uso.

Independientemente del TAR, los pacientes con infección por VIH tienen un riesgo de EC mayor que la población general. Comparado con controles de la misma edad, son más fumadores, presentan con mayor frecuencia hiperlipemia, hipertensión y resistencia a la insulina o diabetes mellitus. En la cohorte de la Red de investigación de sida de España (CoRIS) se ha observado una elevada prevalencia de factores de riesgo modificables siendo el tabaquismo (46%), cifras de cHDL < 40 mg/dl (36,1%), cifras de colesterol total > 200 mg/dl (27,8%), la presencia de síndrome metabólico (11,5%), hipertensión (9,4%), consumo de cocaína (7%) y diabetes mellitus (2,9%) los más frecuentes. En un estudio retrospectivo español de publicación reciente aunque la prevalencia de eventos coronarios ha sido baja (2,15%), la frecuencia de factores de riesgo modificables ha sido muy elevada (60,5% hipertensión, 48% hiperlipemia y 16% diabetes mellitus).

En general se cree que el VIH puede favorecer la progresión de la aterosclerosis y provocar un aumento del riesgo a través de mecanismos de activación inmune, inflamación crónica, alteración de la coagulación y/o de los lípidos.

En el estudio SMART, donde se comparó la evolución de los pacientes que seguían con TAR con aquellos que lo interrumpían guiados por los niveles de CD4, se comprobó que los pacientes que interrumpían tenían un mayor riesgo de infarto que aquellos que continuaban con el tratamiento, lo que viene a ratificar que el TAR tiene un efecto protector de la acción lesiva vascular del VIH y/o inflamación asociada.

La inflamación juega un papel central en el desarrollo de la aterosclerosis al promover disfunción endotelial, facilitar un estado protrombótico y provocar ruptura de la placa de ateroma. La infección por VIH se asocia a la elevación de varios marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y la

interleucina 6 que a su vez se han relacionado con una mayor probabilidad de eventos cardiovasculares³³.

El propio VIH directamente puede estimular la proliferación de las células musculares lisas y por lo tanto promover la aterosclerosis. La infección por el VIH origina alteraciones de la coagulación y puede facilitar un “estado protrombótico” al incrementar las concentraciones de dímero D, fibrinógeno, factor VII, factor de von Willebrand y factor tisular; además se ha visto que puede provocar un aumento anómalo de la reactividad plaquetaria. Por último, el VIH sólo, independientemente del TAR, se asocia con una dislipemia aterogénica que consiste en aumento de las concentraciones de triglicéridos al empeorar la actividad de la lipasa y descenso de las concentraciones de colesterol HDL junto a un incremento de los niveles de citocinas.

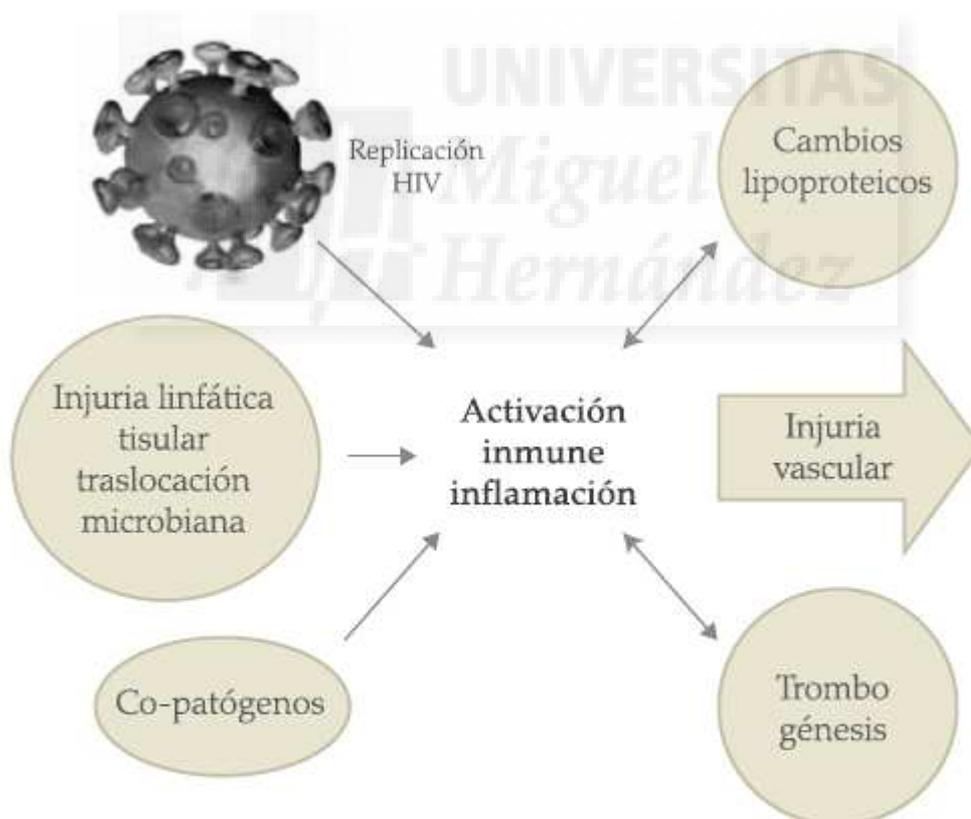


FIGURA 1.

Factores pro-aterogénicos relacionados con la infección por VIH no tratada.

Además del efecto directo del TAR sobre la función endotelial, muchos de los fármacos provocan alteraciones en el metabolismo lipídico, hidrocarbonatado y de distribución de la grasa corporal.

El patrón observado con más frecuencia en los pacientes en tratamiento suele ser el de la dislipemia aterogénica, caracterizada por concentraciones de cHDL bajas y triglicéridos elevados, acompañado de elevaciones variables de colesterol total y cLDL. Habitualmente este patrón se asocia a partículas de cLDL aterogénicas, densas y pequeñas. El TAR y principalmente los IP pueden provocar cambios en los lípidos gracias a sus acciones negativas sobre la función adipocitaria, hepática y endotelial.

Junto a las alteraciones lipídicas, el TAR puede provocar el síndrome de lipodistrofia y lipoatrofia que se asocia a una alteración de la distribución de la grasa corporal con lipoacúmulo principalmente en la zona abdominal y cervical y pérdida de grasa en las extremidades y en la cara. Estas alteraciones junto con las provocadas en el metabolismo de la glucosa recuerdan en parte al síndrome metabólico. Los factores de riesgo para la lipoatrofia son la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) basal y el grupo étnico.

La prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado es mayor en los pacientes con infección por VIH, con rango que varía entre un 10-25%, y un 5-10% de nuevos diagnósticos de diabetes. La incidencia de diabetes mellitus (DM) es cuatro veces mayor que la población general.

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en los pacientes VIH es del 15-25% y se asocia a las cifras bajas de CD4, mayor edad, sexo masculino, mayor índice de masa corporal, lipodistrofia, síndrome metabólico, índice de cintura-cadera aumentado, diabetes, obesidad central o colesterol elevado. Por otro lado, no hay evidencia de que el TAR influya sobre el riesgo de HTA²².

Presentación clínica.

La presentación clínica es similar a la población general y consiste en la aparición de isquemia silente, angina estable y síndrome coronario agudo (angina inestable, IM con y sin elevación del ST) aunque en los pacientes VIH

es más frecuente este último. En general, acudiría un hombre joven (< 50 años en más del 90% de los casos) con una enfermedad por VIH de larga duración (> 8 años) con TAR (53% a 96%) y un IP (>59%), sería fumador (>45%) y con dislipemia (17% a 58%)³³. En la mayoría de los estudios, la presentación más frecuente es un IM con elevación del ST (29% a 64%), seguido de IM sin elevación del ST (20% a 48%) y angina inestable (18% a 46%)³³.

La estratificación del riesgo cardiovascular se debe hacer en todos los pacientes con infección por VIH antes y durante el tratamiento con antirretrovirales. En cualquier consulta de VIH se debe adquirir como rutina la evaluación del riesgo e implantar medidas para evitar y reducir aquellos factores que lo incrementan (ej. dejar de fumar, aumentar la actividad física, utilizar hipolipemiantes y aspirina).

En la actualidad se han publicado guías para reducir el riesgo cardiovascular en estos pacientes y no son muy diferentes a las guías para la población general. A nivel nacional, el grupo de estudio del sida²² ha publicado recientemente un documento de consenso. Debido a la elevada frecuencia de fumadores entre la población VIH (prevalencia entre 30 y 70%) y a su impacto negativo conocido en el riesgo cardiovascular, es crucial incidir en medidas para abandonar el consumo de tabaco en estos pacientes. Se pueden adoptar terapias conductuales, de consejo, sustitutivas (parches de nicotina) y fármacos como la utilización de bupropion o vareniclina; con ambos fármacos se ha descrito hasta un 38%-44% de ceses tabáquicos al año entre pacientes VIH+ similares a las obtenidas entre la población general.

Además de las medidas generales para potenciar el abandono del tabaco y mejorar la actividad física de estos pacientes, es muy importante incidir en la mejora del control lipídico. Se deben hacer controles de las concentraciones de los lípidos, especialmente los triglicéridos antes de comenzar con el TAR y a los 3 y 6 meses del inicio y posteriormente se podría hacer cada año si no hay alteraciones.

También es importante incidir en el control de la HTA y de la diabetes de manera similar a la población general

Con el aumento de la expectativa de vida de los pacientes VIH gracias al TAR se ha incrementado el riesgo de presentar EC. Los datos actuales sugieren que existe una aterosclerosis acelerada coronaria en estos pacientes debido a la existencia de múltiples factores como presentar una mayor prevalencia (comparado con la población no infectada) de factores de riesgo tradicionales, factores emergentes (inflamación crónica, activación inmune y senescencia asociada a la infección por el VIH) y el papel del propio TAR. Es necesario evaluar nuevas estrategias para prevenir la EC en estos pacientes y optimizar el TAR de forma individual para reducir el riesgo. Se necesitan más estudios de investigación para entender la fisiopatología del proceso de envejecimiento precoz y aceleración de la aterosclerosis que presentan. El manejo de la EC no debe ser diferente al de la población general y se deben seguir las mismas recomendaciones teniendo en cuenta el potencial de interacciones especialmente entre las estatinas y los IP. Si se debe hacer una prevención primaria y secundaria de forma agresiva en estos pacientes necesita investigaciones futuras.

Los tratamientos empleados para la prevención cardiovascular en la población general podrían tener utilidad en los pacientes VIH, especialmente los agentes vasoprotectores y aquellos con actividad antiinflamatoria y antiplaquetaria (inhibidores de la enzima convertidora, bloqueantes de los receptores de angiotensina, estatinas y aspirina). Éstos podrían ser beneficiosos para los pacientes en tratamiento antirretroviral con carga viral indetectable, pero que persisten con aumento del riesgo cardiovascular por inflamación crónica y trombogenesis.

Hoy en día se desconoce cuál es la incidencia real de los eventos cardio y cerebrovasculares en los pacientes VIH del área mediterránea, población en la que se ha demostrado una menor frecuencia de eventos ateroscleróticos. Por otro lado existen limitados estudios que expliquen las características diferenciales de ambos procesos (eventos cardio y cerebrovasculares) así como los factores relacionados con un peor pronóstico.

OBJETIVOS:

El objetivo principal del estudio es analizar las características clínicas y epidemiológicas de todos los pacientes con infección por VIH que hayan ingresado en los hospitales Reina Sofía y Morales Meseguer de la Región Murcia desde Enero del 2005 hasta Diciembre de 2015 por eventos cardio o cerebrovasculares.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar la incidencia de eventos cardio y cerebrovasculares de los pacientes con infección por VIH.
2. Analizar las características diferenciales entre los eventos cardio y cerebrovasculares.
3. Evaluar los factores asociados a peor pronóstico, definido como la evolución a muerte o recidiva/recurrencia del evento, en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en los hospitales General Universitario Reina Sofía y Universitario Morales Meseguer de Murcia. Se estudiaron todos los pacientes ingresados en distintos Servicios (medicina Interna, Cardiología, Neurología...) de dichos hospitales que estuvieran diagnosticados de VIH y hubiesen presentado algún evento cardio o cerebrovascular en el período comprendido entre Enero de 2005 hasta Diciembre de 2015.

Se consideró que el paciente presentó un evento cardiovascular agudo si había ingresado por síndrome coronario sin elevación del ST (SCASEST), angor o desarrollo de infarto agudo de miocardio (IAM). Por otro lado se consideró evento cerebrovascular agudo si ingresó por un accidente isquémico transitorio (AIT), ictus isquémico o hemorrágico establecido. Se consideró además para la evaluación el territorio afectado.

En este estudio se analizaron únicamente los pacientes que tuvieron eventos y no los eventos de forma independiente.

Se recogieron datos de los informes de alta incluyendo las siguientes variables: fecha de nacimiento, fecha del evento, tipo de evento (síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), infarto agudo de miocardio (IAM), territorio del IAM, ángor, accidente isquémico transitorio (AIT), Ictus isquémico, territorio del ictus isquémico, ictus hemorrágico, territorio del ictus hemorrágico), factores de riesgo (tabaco, cardiopatía previa, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, antecedentes familiares, Obesidad, lipodistrofia), puntuación escala Framingham, variables relacionadas con VIH (vía de transmisión, fecha del diagnóstico del VIH, nadir CD4, niveles de CD4 en el momento del evento, niveles de CD8 en el momento del evento, cociente CD4/CD8 en el momento del evento, carga viral del evento, tratamiento antirretroviral en el evento, exposición a inhibidores de la proteasa), evolución del evento (recidiva o éxito).

Se consideró que el paciente recibía TAR si lo había llevado al menos 6 meses antes del evento. Por otro lado se consideró exposición previa a IP si el paciente había estado expuesto al menos durante 6 meses algunos de los IP.

Se consideró que el paciente tuvo un mal pronóstico si fallecía antes de los 6 meses de haber presentado el evento, o bien si volvía a tener un nuevo episodio.

Para calcular la incidencia de los eventos se recurrió a la cuantificación de las cargas virales solicitadas en el periodo comprendido del estudio, así como los registros existentes en los servicios de infecciosas de ambos hospitales.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 22.0). En primer lugar se realizó un estudio descriptivo. Las variables cuantitativas se expresan como media (DE) y las categóricas como número (tanto por ciento). Para la comparación de las variables cuantitativas entre los pacientes con eventos cardio y cerebrovasculares y entre los pacientes con buen y mal pronóstico se utilizó la prueba t de Student si la variable cuantitativa presentaba una distribución normal y si no se usó la prueba U de Mann

Whitney. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado o exacta de Fisher, según procediera.

Finalmente para la evaluación de los factores que se asociaron de forma independiente con mal pronóstico se realizó un análisis de regresión logística binaria donde se incluyeron aquellas variables que habían sido significativas en el análisis univariante. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

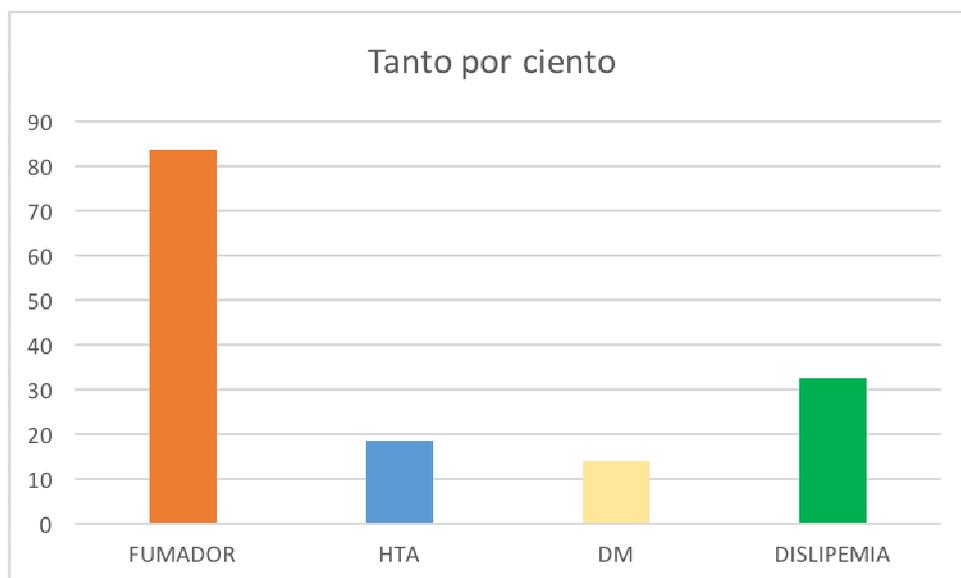
RESULTADOS:

Las características basales de los 43 pacientes se presentan en la Tabla 1. Treinta y siete eran hombres (83,7%), con una edad media de 50,95 años (DE=14,09). De los cuales 36 (83,7%) eran fumadores, 8 (18,6%) hipertensos, 6 (14%) diabéticos, 14 (32,6%) presentaban dislipemia y 2 (4,6%) tenían antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz. La probabilidad de tener un evento cardiovascular según la escala de Framingham fue del 12,2% (DE = 8,95%) a los 10 años. El 8,95% eran ADVP 15 (34,8%) y el tiempo de evolución del diagnóstico de VIH hasta el evento fue de 231 meses (DE=789,65).

Tabla 1. Características basales de los 43 pacientes con eventos cardio y cerebro vasculares

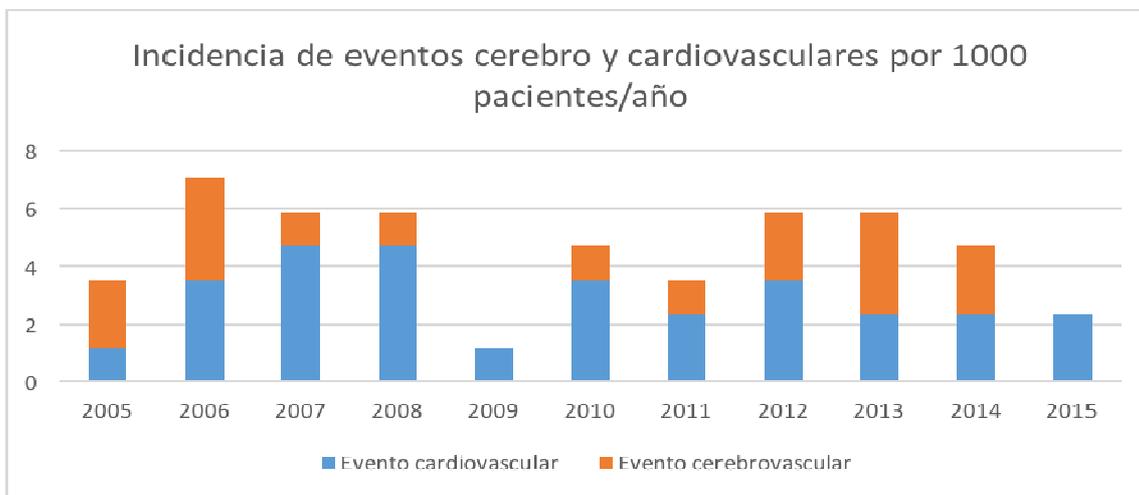
Variable	Valor
Sexo varón (%)	37 (86,0)
Edad años (DE)	50,95 (14,09)
Fumador (%)	36 (83,7)
Hipertensión arterial (%)	8 (18,6)
Diabetes (%)	6 (14,0)
Dislipemia (%)	14 (32,6)
Antecedentes familiares (%)	2 (4,6)
Lipodistrofia (%)	3 (6,9)
Framingham (DE)	12,12 (8,95)
ADVP (%)	15 (34,8)

Tiempo evolución del VIH hasta evento en meses (DE)	231,68 (789,65)
Nadir de CD4 cels/ml (DE)	134,30 (145,74)
CD4 en el evento cels/ml (DE)	420,41 (327,94)
CD8 en el evento cels/ml (DE)	1011,73 (521,84)
Ratio CD4/CD8 (DE)	0,47 (0,36)
Ratio CD4 < 0,4 (%)	14 (48,3)
CD4 en el evento < 200 cels/ml (%)	12 (35,3)
Nadir de CD4 < 200 cels/ml (%)	22 (81,5)
Carga viral en el evento copias/ml (DE)	57390,97 (188870,78)
Carga viral indetectable evento (%)	21 (60,0)
TAR (%)	36 (83,7)
Abacavir (%)	9 (25,0)
Tenofovir (%)	21 (58,3)
Zidovudina (%)	3 (8,3)
Didanosina (%)	1 (2,8)
Lopinavir/ritonavir (%)	9 (25,7)
Inhibidores de la proteasa (%)	21 (60,0)
No análogos de nucleosidos (%)	10 (28,6)
Inhibidores de la integrasa (%)	34 (100,0)
Exposición previa a IP (%)	26 (68,4)
Recidiva tras evento (%)	8 (19,0)
Exitus evento (%)	8 (18,6)

Figura 1. Factores de riesgo cardiovascular más frecuentes en tanto por ciento.

En la figura 1 se representan los factores de riesgo cardiovascular, de todos ellos el tabaco es el más frecuente, fumaban 36 pacientes de los 43 que se estudiaron, seguido de la dislipemia que la presentaban 14, seguido de la HTA que lo presentaban 8 y de la diabetes que la presentaban 6.

En la figura 2 se representan la incidencia de eventos cardio y cerebrovasculares por cada 1000 pacientes con infección por VIH y año. En el periodo de seguimiento (11 años) han sucedido 43 eventos, 27 cardiovasculares y 16 cerebrovasculares. La incidencia media de eventos cardiovasculares fue de 2,88 casos/1000 pacientes/año (IC95% 1,99-4,58), de 1,71 (IC95% 1,16-3,03) para eventos cerebrovasculares y en total 4,59 casos/1000 pacientes/año (IC95% 3,77-6,74). Incidencia acumulada 50,6 casos/1000 pacientes/año.

Figura 2. Incidencia de eventos cerebro y cardiovasculares por 1000 pacientes y año.

En la tabla 2 se representan las características basales y la localización del evento de los pacientes que tuvieron algún síndrome coronario y en la tabla 3 se representan las características y localización del evento de los pacientes con ictus y/o AIT.

En la tabla 4 se representan las características diferenciales de ambos eventos.

Tabla 2. Características basales de los 27 pacientes con eventos cardiovasculares

Variable	Valor
Sexo varón (%)	23 (85,2)
Edad años (DE)	47,52 (9,79)
SCASEST (%)	9 (33,3)
IAM (%)	20 (74,1)
LOCALIZ_IAM (%)	
INFERIOR	5 (27,8)
ANTERIOR O ANTEROSEPTAL	8 (44,4)
POSTEROLATERAL	2 (11,1)
POSTEROINFEROLATERAL	3 (16,7)
Angor (%)	12 (44,4)

Fumador (%)	25 (92,6)
Hipertensión arterial (%)	4 (14,8)
Diabetes (%)	4 (14,8)
Dislipemia (%)	11 (40,7)
Antecedentes familiares (%)	2 (22,2)
Lipodistrofia (%)	1 (8,3)
Framingham (DE)	10,38 (7,34)
ADVP (%)	10 (37,03)
Nadir de CD4 cels/ml (DE)	160,36 (174,12)
CD4 en el evento cels/ml (DE)	510,75 (357,83)
CD8 en el evento cels/ml (DE)	1125,22 (595,38)
Carga viral en el evento copias/ml (DE)	81232,19 (240686,00)
TAR (%)	21 (77,8)
Abacavir (%)	2 (9,5)
Tenofovir (%)	14 (66,7)
Zidovudina (%)	1 (4,8)
Didanosina (%)	1 (4,8)
Lopinavir/ritonavir (%)	8 (40,0)
Inhibidores de la proteasa (%)	15 (75,0)
No analogos de nucleosidos (%)	5 (25,0)
Inhibidores de la integrasa (%)	0
Exposición previa a IP (%)	16 (69,6)
Recidiva tras evento (%)	6 (22,2)
Éxitus evento (%)	4 (14,8)
Tiempo evolución del VIH hasta evento en	302,84 (997,63)
Ratio CD4/CD8 (DE)	0,47 (0,38)
Carga viral indetectable evento (%)	14 (66,7)
Ratio CD4/CD8 < 0,4 (%)	8 (47,1)
CD4 en el evento < 200 cels/ml (%)	5 (25,0)
Nadir de CD4 < 200 cels/ml (%)	11 (78,6)

Tabla 3. Características de los 16 pacientes con enfermedad cerebrovascular

Variable	Valor
Sexo varón (%)	14 (87,5)
Edad años (DE)	56,75 (18,25)
AIT (%)	4 (25)
Ictus isquémico (%)	8 (50)
Localización del evento	
Arteria cerebral media derecha	1 (6,25)
Arteria cerebral media izquierda	3 (18,75)
Arteria Cerebral anterior derecha	1 (6,25)
Capsula interna izquierda	1 (6,25)
Carotídeo derecho	1 (6,25)
Carotídeo izquierdo	1 (6,25)
Occipital	1 (6,25)
Ictus hemorrágico (%)	3 (18,75)
Cerebelo	1 (6,25)
Posterior	1 (6,25)
Protuberencial	1 (6,25)
Fumador (%)	11 (68,8)
Hipertensión arterial (%)	4 (25,0)
Diabetes (%)	2 (12,5)
Dislipemia (%)	3 (18,8)
Antecedentes familiares (%)	1 (6,25)
Lipodistrofia (%)	2 (28,6)
Framingham (DE)	14,94 (10,75)
ADVP (%)	4 (25)
Nadir de CD4 cells/ml (DE)	106,23 (107,39)
CD4 en el evento cels/ml (DE)	291,36 (235,29)
CD8 en el evento cels/ml (DE)	841,50 (342,64)
Carga viral en el evento copias/ml (DE)	21629,14 (43339,14)
TAR (%)	15 (93,8)
Abacavir (%)	7 (46,7)
Tenofovir (%)	7 (46,7)
Zidovudina (%)	2 (13,3)
Didanosina (%)	15 (100,0)

Lopinavir/ritonavir (%)	1 (6,7)
Inhibidores de la proteasa (%)	6 (40,0)
No análogos de nucleosidos (%)	5 (33,3)
Inhibires de la integrasa (%)	0
Exposición previa a IP (%)	10 (66,7)
Recidiva tras evento (%)	2 (13,3)
Exitus evento (%)	4 (25,0)
Tiempo evolución del VIH hasta evento en meses (DE)	113,07 (82,09)
Ratio CD4/CD8 (DE)	0,47 (0,35)
Carga viral indetectable evento (%)	7 (50,0)
Ratio CD4/CD8 < 0.4 (%)	6 (50,0)
CD4 en el evento < 200 cels/ml (%)	7 (50,0)
Nadir de CD4 < 200 cels/ml (%)	1 (84,6)

Tabla 4. Distribución de la población por el tipo de evento vascular.

	Evento cardiovascular	Evento cerebrovascular	Significación
n	27	16	
Sexo varón (%)	23 (85,2)	14 (87,5)	1.000
Edad años (DE)	47,52 (9,79)	56,75 (18,25)	0,036
Fumador (%)	25 (92,6)	11 (68,8)	0,105
Hipertensión arterial (%)	4 (14,8)	4 (25,0)	0,671
Diabetes (%)	4 (14,8)	2 (12,5)	1.000
Dislipemia (%)	11 (40,7)	3 (18,8)	0,25
Antecedentes familiares (%)	2 (22,2)	0 (0,0)	1.000
Lipodistrofia (%)	1 (8,3)	2 (28,6)	0,607
Framingham (DE)	10,38 (7,34)	14,94 (10,75)	0,11
ADVP (%)	17 (63,0)	11 (68,8)	0,957
Nadir de CD4 cells/ml (DE)	160,36 (174,12)	106,23 (107,39)	0,345
CD4 en el evento cels/ml (DE)	510,75 (357,83)	291,36 (235,29)	0,053
CD8 en el evento cels/ml (DE)	1125,22 (595,38)	841,50 (342,64)	0,148

Carga viral. evento copias/ml (DE)	81232,19 (240686,00)	21629,14 (43339,14)	0,368
TAR (%)	21 (77,8)	15 (93,8)	0,345
Abacavir (%)	2 (9,5)	7 (46,7)	0,032
Tenofovir (%)	14 (66,7)	7 (46,7)	0,391
Zidovudina (%)	1 (4,8)	2 (13,3)	0,76
Didanosina (%)	1 (4,8)	0 (0,0)	1.000
Lopinavir/ritonavir (%)	8 (40,0)	1 (6,7)	0,065
Inhibidores de la proteasa (%)	15 (75,0)	6 (40,0)	0,081
No analogos de nucleosidos (%)	5 (25,0)	5 (33,3)	0,871
Exposición previa a IP (%)	16 (69,6)	10 (66,7)	1.000
Recidiva tras evento (%)	6 (22,2)	2 (13,3)	0,77
Exitus evento (%)	4 (14,8)	4 (25,0)	0,671
Tiempo evolución del VIH hasta evento en meses (DE)	302,84 (997,63)	113,07 (82,09)	0,469
Ratio CD4/CD8 (DE)	0,47 (0,38)	0,47 (0,35)	0,965
Carga viral indetectable evento	14 (66,7)	7 (50,0)	0,526
Ratio CD4/CD8 < 0.4 (%)	8 (47,1)	6 (50,0)	1.000
CD4 en el evento < 200 cels/ml	5 (25,0)	7 (50,0)	0,256
Nadir de CD4 < 200 cels/ml (%)	11 (78,6)	11 (84,6)	1.000

En comparación a los pacientes con eventos cerebrovasculares, los pacientes con eventos cardiovasculares eran más jóvenes (47,52 +/- 9,79 años vs 56,75 +/- 18,25; p=0,036) y era menos probable que recibieran tratamiento con abacavir (9,5% vs 46,7%; p=0,032).

Dentro de los factores de riesgo cardiovascular el tabaco era el más frecuente en ambos grupos fumaban 36 pacientes de los 43 que se estudiaron, seguido de la dislipemia que la presentaban 14, seguido de la HTA que lo presentaban 8 y de la diabetes que la presentaban 6.

En la tabla 5 se representan las características diferenciales y la distribución de los pacientes acorde con el pronóstico del evento (recidiva y/o muerte). Finalmente 13 pacientes (30,2%) fueron catalogados como mal pronóstico, 8 de ellos (18%) por éxitus.

Tabla 5. Distribución de los pacientes en función de la evolución. Se ha considerado mal pronóstico si el evento ocurría y/o el paciente fallecía.

	Buen pronóstico	Mal pronóstico	Significación
n	29	13	
Sexo varón (%)	25 (86,2)	11 (84,6)	1
Edad años (DE)	54,41 (15,50)	43,77 (6,76)	0,023
Tipo de evento (Evento cerebrovascular (%))	11 (37,9)	4 (30,8)	0,921
SCASEST (%)	6 (20,7)	4 (30,8)	0,751
IAM (%)	13 (44,8)	7 (53,8)	0,836
LOCALIZ_IAM (%)			0,308
INFERIOR	2 (16,7)	3 (50,0)	
ANTERIOR O ANTEROSEPTAL	6 (50,0)	2 (33,3)	
POSTEROLATERAL	1 (8,3)	1 (16,7)	
POSTEROINFEROLATERAL	3 (25,0)	0 (0,0)	
ANGOR (%)	8 (27,6)	4 (30,8)	1.000
AIT (%)	4 (13,8)	0 (0,0)	0,401
Ictus isquémico (%)	5 (19,2)	3 (23,1)	1.000
Territorio ictus			0,568
ACM DERECHA	1 (3,4)	0 (0,0)	
ACM IZQUIERDA	2 (6,9)	1 (7,7)	
ARTERIA CEREBRAL ANTERIOR	1 (3,4)	0 (0,0)	
CAPSULA INTERNA IZQUIERDA	0 (0,0)	1 (7,7)	
CAROTÍDEO DERECHO	1 (3,4)	0 (0,0)	
CAROTÍDEO IZQUIERDO	1 (3,4)	0 (0,0)	
OCCIPITAL	0 (0,0)	1 (7,7)	
Ictus hemorrágico (%)	1 (3,4)	1 (7,7)	1.000
CEREBELO	0 (0,0)	1 (7,7)	
POSTERIOR	1 (3,4)	0 (0,0)	
PROTUBERANCIAL	0 (0,0)	0 (0,0)	
Fumador (%)	23 (79,3)	13 (100,0)	0,195
Hipertensión arterial (%)	7 (24,1)	1 (7,7)	0,407
Diabetes (%)	6 (20,7)	0 (0,0)	0,195

Dislipemia (%)	10 (34,5)	4 (30,8)	1.000
Antecedentes familiares (%)	2 (33,3)	0 (0,0)	0,628
Lipodistrofia (%)	1 (9,1)	2 (28,6)	0,665
Framingham (DE)	13,34 (9,24)	10,08 (7,86)	0,291
ADVP (%)	19 (65,5)	8 (61,5)	1.000
Tiempo evolución del VIH hasta evento en meses (DE)	290,93 (959,89)	108,62 (76,68)	0,501
Nadir de CD4 cels/ml (DE)	145,94 (160,99)	111,00 (114,21)	0,567
CD4 en el evento cels/ml (DE)	478,33 (338,12)	281,40 (267,85)	0,112
CD8 en el evento cels/ml (DE)	1037,10 (418,51)	952,56 (737,32)	0,692
Ratio CD4/CD8 (DE)	0,53 (0,38)	0,34 (0,28)	0,202
Ratio CD4/CD8 < 0.4 (%)	7 (3)	7 (77,8)	0,041
Carga viral en el evento copias/ml (DE)	18383,52 (44475,45)	154909,60 (338664,36)	0,052
Carga viral indetectable evento (%)	15 (60,0)	6 (60,0)	1.000
TAR (%)	27 (93,1)	9 (69,2)	0,117
Abacavir (%)	8 (29,6)	1 (11,1)	0,505
Tenofovir (%)	13 (48,1)	8 (88,9)	0,079
Zidovudina (%)	2 (7,4)	1 (11,1)	1.000
Didanosina (%)	0 (0,0)	1 (11,1)	0,558
Lopinavir/ritonavir (%)	7 (25,9)	2 (25,0)	1.000
Inhibidores de la proteasa (%)	15 (55,6)	6 (75,0)	0,565
No análogos de nucleótidos	10 (37,0)	0 (0,0)	0,042
Inhibidores de la integrasa (%)	26 (100,0)	8 (100,0)	NA
Exposición previa a IP (%)	18 (64,3)	8 (80,0)	0,602
Tiempo evolución del VIH hasta evento en meses (DE)	290,93 (959,89)	108,62 (76,68)	0,501

Tabla 5. Análisis de regresión logística de los factores asociados con mal pronóstico.

	OR	IC95%	Significación
Ratio CD4/CD8 < 0.4	10,20	1,21-83,33	0,033

DISCUSIÓN

En este estudio se pone de manifiesto que la incidencia de los eventos cardio y cerebrovasculares de los pacientes con infección por VIH ingresados en los hospitales de la Región de Murcia (Reina Sofía y Morales Meseguer) se mantiene baja y estable a lo largo de los 11 años de seguimiento. La incidencia ha sido superior a la descrita en la población española (Masiá, *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(2):139–144), similar a la de la la cohorte D:A:D (Friis-Moller N, *N Engl J Med* 2007; 356:1723–1735) e inferior a la de la población española no infectada por el VIH (*Rev Esp Cardiol.* 2014;67(2):139–144)

El factor de riesgo más frecuente ha sido el tabaco, seguido a larga distancia de las alteraciones lipídicas y la hipertensión. La diabetes mellitus ha sido junto con la presencia de antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz los factores menos frecuentes. Esto está de acuerdo con la mayoría de los estudios realizados en esta población donde el tabaco sigue siendo el factor de riesgo modificable más importante (Masiá, M. et al. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica.* 30, 517–527 (2012) y además con mayor peso específico en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica (Sánchez calvo, e Sánchez-Calvo M, et al. *Differences Between HIV-infected and Uninfected Adults in the Contributions of Smoking, Diabetes and Hypertension to Acute Coronary Syndrome.* *HIV Med* 2013;14(1):40-48)

Cuando se analizan los factores de riesgo no modificables observamos que la mayoría de los pacientes son varones y de edades relativamente jóvenes. En la población general al sexo masculino se le ha atribuido una mayor probabilidad de eventos cardiovasculares sobre todo a edades más tempranas que a las mujeres. En los pacientes con infección por VIH es difícil encontrar diferencias debido a que la gran mayoría de los infectados son varones. Con respecto a la edad se vuelve a ratificar que estos eventos como la mayoría de los eventos no sida suceden a edades más precoces que en la población general. En nuestro

estudio el 75 % de la población tenía 58 años o menos y el 50% 46 años o menos. Este hallazgo está de acuerdo con la evidencia cada vez más patente de que en los pacientes con infección por VIH existe una inmunosenescencia y envejecimiento acelerado con la consiguiente aparición de enfermedades típicas de edades más avanzadas en gente más joven. Tal y como refiere Guaraldi, se estima que aproximadamente existe una precocidad en 10 años (Guaraldi. *Clinical Infectious Diseases* 2011;53(11):1120–6). En nuestro estudio llama la atención que la precocidad fue significativamente mayor en los eventos cardiovasculares en comparación con los cerebrovasculares. A pesar de esto, siguen estando lejos de lo que sucede en la población general.

La localización más frecuente en nuestro estudio con respecto al infarto agudo de miocardio fue el anteroseptal similar a la encontrada en la población general. A nivel cerebral, el ictus más frecuente fue el que sucedió en la arteria cerebral media izquierda, similar a lo encontrado en otros estudios.

Cuando se comparan ambos eventos, además de la diferencia de edad entre los pacientes con eventos cardio y cerebrovasculares, observamos que la única variable que aparece con mayor frecuencia en los pacientes con eventos cerebrovasculares fue la exposición a abacavir. Este antirretroviral se ha relacionado con una mayor probabilidad de infartos agudo de miocardio y de recurrencia del mismo (Friis-Moller N, *N Engl J Med* 2007; 356:1723–1735) aunque no está claro el mecanismo fisiopatológico.

Después de presentar el evento, en nuestro estudio hubo una mortalidad del 18% que es significativamente inferior a la encontrada en la población general (*Rev Esp Cardiol.* 2014;67(2):139–144) probablemente por ser un grupo de población más joven y con menor comorbilidad. Si tenemos en cuenta la variable conjunta de mortalidad y recurrencia del evento observamos que hasta el 30% de los pacientes tienen un mal pronóstico. De todos los factores analizados, el único que muestra su independencia en el análisis de regresión logística binaria fue el presentar una relación CD4:CD8 inferior a 0,4. La presencia de esta inversión del cociente CD4:CD8 se ha relacionado con un estado de inmunoadactivación mayor que los pacientes con este cociente normal. Existen ya numerosos estudios donde observan que la inversión del cociente CD4:CD8 se

asocia como mayor probabilidad a presentar eventos no sida y una mayor mortalidad (Serrano-villar, PLoS Pathog. 2014 May 15;10(5)). Nuestro estudio ratifica a esta variable como un importante marcador de empeoramiento clínico y peor pronóstico en los pacientes que presenta eventos no sida como son los eventos cardio y cerebrovasculares.

Limitaciones del estudio:

Las limitaciones de nuestro estudio son fundamentalmente que se trata de un estudio retrospectivo lo que limita la recogida de datos; sólo se han podido reclutar 43 pacientes, ya que algunos de los pacientes se tuvieron que descartar porque no conseguíamos averiguar parte de la información en los informes de alta, también consideramos algunos déficits del estudio en cuanto a variables que no hemos tenido en cuenta como por ejemplo el consumo de cocaína como factor de riesgo.



Conclusiones:

1. La incidencia de los eventos cardio y cerebrovasculares de los pacientes con infección por VIH en Murcia es baja, similar a la encontrada en otras poblaciones y se mantiene estable en los últimos 10 años.
2. Los eventos cardiovasculares son significativamente más frecuentes que los eventos cerebrovasculares y aparecen a edades más tempranas.
3. El tabaco es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en estos pacientes.
4. La utilización de abacavir se ha asociado con una mayor probabilidad de presentar eventos cerebrovasculares en comparación con los eventos cardiovasculares.
5. La existencia de un cociente CD4/CD8 invertido que implica una mayor inmunoadactivación se ha asociado a un peor pronóstico en estos pacientes.

Agradecimientos:

A la Unidad de Infecciosas del Hospital Reina Sofía de Murcia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Masiá, M. *et al.* [Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIScohort, 2011]. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica***30**, 517–527 (2012).
2. Masiá, Rev Esp Cardiol. 2014; 67(2):139–144)
3. Friis-Moller N, N Engl J Med 2007; 356:1723–1735)
4. Sánchez calvo, e Sánchez-Calvo M, et al. Differences Between HIV-infected and Uninfected Adults in the Contributions of Smoking, Diabetes and Hypertension to Acute Coronary Syndrome. *HIV Med* 2013;14(1):40-48) G
5. Guaraldi. *Clinical Infectious Diseases* 2011;53(11):1120–6).
6. Serrano-villar, PLoS Pathog. 2014 May 15;10(5)).
7. Gutierrez, F. *et al.* Clinical outcome of HIV-infected patients with sustained virologic response to antiretroviral therapy: long-term follow-up of a multicenter cohort. *PloS One***1**, e89 (2006).
8. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet***372**, 293–299 (2008).
9. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.***50**, 1387–1396 (2010).
10. Lewden, C. *et al.* Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The 'Mortalité 2000 and 2005' surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999**48**, 590–598 (2008).
11. Palella, F. J. *et al.* Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999**43**, 27–34 (2006).
12. Lang, S. *et al.* Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS Lond. Engl.***24**, 1228–1230 (2010).
13. Triant, V. A., Lee, H., Hadigan, C. & Grinspoon, S. K. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.***92**, 2506–2512 (2007).
14. Hsue, P. Y. *et al.* Carotid Intima-Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Occurs Preferentially at the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation. *J. Am. Heart Assoc.***1**, (2012).

15. Henry, K. *et al.* Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet***351**, 1328 (1998).
16. Jütte, A. *et al.* Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitor treatment? *AIDS Lond. Engl.***13**, 1796–1797 (1999).
17. DAD Study Group *et al.* Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.***356**, 1723–1735 (2007).
18. Mary-Krause, M. *et al.* Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS Lond. Engl.***17**, 2479–2486 (2003).
19. Worm, S. W. *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J. Infect. Dis.***201**, 318–330 (2010).
20. Klein, D., Hurley, L. B., Quesenberry, C. P. & Sidney, S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999****30**, 471–477 (2002).
21. Bozzette, S. A., Ake, C. F., Tam, H. K., Chang, S. W. & Louis, T. A. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.***348**, 702–710 (2003).
22. Panel of experts from the Metabolic Disorders Study Group (GEAM), National Aids Plan (SPNS), Aids Study Group (GeSIDA). Executive summary of the consensus document on metabolic disorders and cardiovascular risk in patients with HIV infection. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* (2014).
doi:10.1016/j.eimc.2014.05.018
23. Ribaud, H. J. *et al.* No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.***52**, 929–940 (2011).
24. Cruciani, M. *et al.* Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS Lond. Engl.***25**, 1993–2004 (2011).
25. Ding, X. *et al.* No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999****61**, 441–447 (2012).
26. Bedimo, R. J., Westfall, A. O., Drechsler, H., Vidiella, G. & Tebas, P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.***53**, 84–91 (2011).
27. Durand, M., Sheehy, O., Baril, J.-G., Leloir, J. & Tremblay, C. L. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using

- Québec's public health insurance database. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999****57**, 245–253 (2011).
28. Costagliola, D., Lang, S., Mary-Krause, M. & Boccara, F. Abacavir and cardiovascular risk: reviewing the evidence. *Curr. HIV/AIDS Rep.* **7**, 127–133 (2010).
29. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N. Engl. J. Med.* **355**, 2283–2296 (2006).
30. Law, M. *et al.* Modelling the 3-year risk of myocardial infarction among participants in the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study. *HIV Med.* **4**, 1–10 (2003).
31. Savès, M. *et al.* Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **37**, 292–298 (2003).
32. Kaplan, R. C. *et al.* Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **45**, 1074–1081 (2007).
33. Boccara, F. *et al.* HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 511–523 (2013).
34. Echeverría, P. *et al.* Prevalence of Ischemic Heart Disease and Management of Coronary Risk in Daily Clinical Practice: Results from a Mediterranean Cohort of HIV-Infected Patients. *BioMed Res. Int.* **2014**, 823058 (2014).
35. Choi, A. I. *et al.* Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation* **121**, 651–658 (2010).
36. Carrillo, X. *et al.* Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur. Heart J.* **32**, 1244–1250 (2011).
37. Baker, J. V. & Lundgren, J. D. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. *Eur. Heart J.* **32**, 945–951 (2011).
38. Masiá, M. *et al.* Riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. Cohorte CoRIS, (2011). *Enferm Infecc Microbiolol Clin.* 2012;**30**(9):517-527