



TESIS DOCTORAL

**Riesgo cardiovascular en pacientes con infección
por el virus de la inmunodeficiencia humana**

Enrique Bernal Morell

Departamento de Medicina

Elche, 2009

Director de Tesis

Dr. Félix Gutiérrez Rodero





Lo que no sé, tampoco creo saberlo

Platón





AGRADECIMIENTOS



- Al Dr. Félix Gutiérrez por la dirección de esta tesis, por iniciarme en el “mundo” de las enfermedades infecciosas y por su constante estímulo y enseñanzas en el manejo de los pacientes con infección por VIH. Sin su ayuda y entusiasmo esta tesis no habría sido posible.
- A la Dra. Mar Masía por sus consejos en la práctica clínica diaria, por su impregnante motivación investigadora y por su ayuda en la confección y elaboración de los artículos que conforman esta tesis.
- A todo el grupo de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche (Sergio Padilla, Jose Manuel Ramos, Clara Escolano, Viki Sánchez, Fernando, Yolanda, Loli, Andres y Marien) por el trabajo realizado y hacer más agradable el día a día de la práctica clínica.
- A la Sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía (Dr. Alfredo Cano y Ángeles Muñoz) por su paciencia e inestimable ayuda.
- A todos los pacientes con infección por VIH, material humano de esta tesis.
- A mis padres, hermanas y amigos más cercanos por su apoyo incondicional antes, durante y después de la realización de esta tesis.
- Y en especial a mi mujer, Irene, por apoyarme en los momentos difíciles y creer en mi. Sin su ayuda y motivación esta tesis no habría sido posible.





ABREVIATURAS



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACVA: Accidente cerebrovascular agudo.

AIT: Accidente isquémico transitorio.

cHDL: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

CI: Cardiopatía isquémica.

cLDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

CRABP: Cellular Retinoic Acid Binding Proteins (Proteína citoplasmática fijadora del ácido retinoico)

CT: Colesterol total.

DM: Diabetes mellitus.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

EO: Estrés oxidativo.

EVP: Enfermedad vascular periférica.

FR: Factores de riesgo.

GIM: Grosor íntima media.

HTA: Hipertensión arterial.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IL: Interleuquina.

IP: Inhibidor de la proteasa.

ITB: Índice tobillo brazo.

ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleosido/nucleotido.

ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido.

LRP: Low density lipoprotein-receptor-related protein (Proteína relacionada con el receptor de las LDL)

MCP-1: Monocyte chemotactic protein-1 (Proteína 1 quimiotáctica de monocitos).

M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor (Factor estimulante de colonias macrogáficas)

MMP's: Matrix metalloproteinases (metaloproteinasas degradantes de matriz)

PCRus: Proteína C reactiva ultrasensible.

PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor (Receptor activado del proliferador de peroxisomas)

RIC: Recorrido intercuartílico.

SM: Síndrome metabólico.

SREBP: Sterol Regulatory Element Binding Proteins (Proteína fijadora de elementos reguladores de esteroides)

TAR: Tratamiento antirretroviral.

TG: Triglicéridos.

TNF: Tumor necrosis factor (Factor de necrosis tumoral alfa).



INDICE



I. Introducción	3
1. Generalidades	3
2. Aterosclerosis como enfermedad sistémica	6
3. Patogénesis de la aterosclerosis	8
4. Aterosclerosis e infección por el VIH	16
5. Aspectos epidemiológicos de la aterosclerosis	21
6. Presentación de los trabajos	23
6.1. Artículo 1. <i>Papel de la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral en pacientes con infección por el VIH</i>	23
6.2. Artículo 2. <i>Prevalencia y características del síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH en una cohorte del área mediterránea</i>	30
6.3. Artículo 3. <i>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</i>	42
6.4. Artículo 4. <i>Influencia del tratamiento antirretroviral en el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular: un estudio transversal en pacientes con infección por el VIH</i>	56
6.5. Artículo 5. <i>Relación entre el índice tobillo-brazo y el grosor íntima media carotídeo en pacientes con infección por el VIH</i>	59
II. Justificación	63
1. Justificación general	65
2. Justificación por artículos	65

2.1. Artículo 1. <i>Papel de la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral en pacientes con infección por el VIH</i>	65
2.2. Artículo 2. <i>Prevalencia y características del síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH en una cohorte del área mediterránea</i>	66
2.3. Artículo 3. <i>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</i>	67
2.4. Artículo 4. <i>Influencia del tratamiento antirretroviral en el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular: un estudio transversal en pacientes con infección por el VIH</i>	67
2.5. Artículo 5. <i>Relación entre el índice tobillo-brazo y el grosor íntima media carotídeo en pacientes con infección por el VIH</i>	67
III. Objetivos	69
IV. Material y Métodos	73
1. Material y métodos de los artículos 1, 2, 3 y 4	77
1.1. Diseño del estudio y pacientes	77
1.2. Análisis estadístico	79
1.2.1. Artículo 1. <i>Papel de la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral en pacientes con infección por el VIH</i>	79
1.2.2. Artículo 2. <i>Prevalencia y características del síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH en una cohorte del área</i>	80

<i>mediterránea</i>	
1.2.3. Artículo 3. <i>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</i>	81
1.2.4. Artículo 4. <i>Influencia del tratamiento antirretroviral en el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular: un estudio transversal en pacientes con infección por el VIH</i>	82
2. Pacientes y métodos para el artículo 5. <i>Relación entre el índice tobillo-brazo y el grosor íntima media carotídeo en pacientes con infección por el VIH</i>	82
2.1. Diseño del estudio y pacientes	82
2.2. Variables clínicas y biológicas	83
2.3. Determinación del Índice tobillo brazo	83
2.4. Determinación del grosor íntima media carotídeo	84
2.5. Análisis estadístico	84
V. Resultados	87
1. Artículo 1. <i>Papel de la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral en pacientes con infección por el VIH</i>	89
1.1. Características de los pacientes	89
1.2. Concentraciones de la PCRus	89
1.3. Análisis según dicotomización de la PCRus	90
1.4. Tablas y figuras	92
2. Artículo 2. <i>Prevalencia y características del síndrome metabólico en</i>	97

<i>pacientes infectados por el VIH en una cohorte del área mediterránea.</i>	
2.1. Características de los pacientes	97
2.2. Análisis de los pacientes con síndrome metabólico	97
2.3. Tablas y figuras	100
3. Artículo 3. <i>Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en</i>	103
<i>pacientes con infección por VIH: evidencia de su asociación con la carga</i>	
<i>viral del VIH, situación y tipo de tratamiento antirretroviral</i>	
3.1. Características de los pacientes	103
3.2. Concentraciones de cHDL	103
3.3. Concentraciones bajas de cHDL	105
3.4. Tablas y figuras	107
4. Artículo 4. <i>Influencia del tratamiento antirretroviral en el estrés</i>	119
<i>oxidativo y el riesgo cardiovascular: un estudio transversal en pacientes</i>	
<i>con infección por el VIH</i>	
4.1. Características de los pacientes	119
4.2. Concentraciones de peróxidos	119
4.3. Tablas y figuras	121
5. Artículo 5. <i>Relación entre el índice tobillo-brazo y el grosor íntima</i>	125
<i>media carotídeo en pacientes con infección por el VIH</i>	
5.1. Características de los pacientes	125
5.2. Índice tobillo brazo	125
5.2.1. Prevalencia y expresión clínica de la enfermedad arterial	125
periférica	
5.2.2. Factores relacionados con el índice tobillo brazo	126

5.3. Grosor íntima media	128
5.3.1. Prevalencia y expresión clínica del grosor íntima media carotídeo	128
5.3.2. Factores relacionados con grosor íntima media carotídeo elevado	128
5.4. Relación entre índice tobillo brazo y el grosor íntima media	129
5.5. Tablas y figuras	131
VI. Discusión	141
1. Artículo 1. <i>Papel de la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral en pacientes con infección por el VIH</i>	144
2. Artículo 2. <i>Prevalencia y características del síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH en una cohorte del área mediterránea</i>	146
3. Artículo 3. <i>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</i>	149
4. Artículo 4. <i>Influencia del tratamiento antirretroviral en el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular: un estudio transversal en pacientes con infección por el VIH</i>	154
5. Artículo 5. <i>Relación entre el índice tobillo-brazo y el grosor íntima media carotídeo en pacientes con infección por el VIH</i>	157
VII. Conclusiones	165
VIII. Bibliografía	169
IX. Anexo 1. Relación de artículos	187

