



Riesgo cardiovascular en pacientes con VIH

Carlos Castro Sansores, Adrián Santos Rivero, Alejandro Guerrero Flores, Rusell Rodríguez Sánchez, Renan A. Góngora Biachi, Espiridión Bolaños Caldelas, Nicolás Valencia Serrano, Carlos Sarmiento Coutiño, Ángel Castelo Navarrete*

RESUMEN

Antecedentes: el tratamiento antirretroviral altera el metabolismo de los lípidos y de la glucosa de los pacientes con infección por VIH.

Objetivo: comparar la prevalencia de riesgo cardiovascular a 10 años superior a 10% en un grupo de pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral altamente activo con un grupo que no lo recibe.

Pacientes y método: estudio clínico-epidemiológico, multicéntrico y comparativo de casos y controles. Se determinó el perfil de lípidos y los criterios de riesgo cardiovascular se consideraron según el ATP III. El riesgo cardiovascular se calculó con la ecuación de Framingham. Los pacientes con riesgo cardiovascular mayor a 10% se consideraron de alto riesgo. La comparación fue estadísticamente significativa si el valor de p era menor de 0.05.

Resultados: se estudiaron 256 pacientes, 207 que recibían tratamiento antirretroviral altamente activo (grupo 1) y 49 que no (grupo 2). La prevalencia de riesgo cardiovascular a 10 años mayor a 10% fue de 16% en el grupo 1 y de 12% en el 2. El promedio obtenido con la ecuación de Framingham fue mayor en el primero ($6.6 \pm 5.6\%$ vs $5.2 \pm 5\%$, $p = 0.02$). Las variables asociadas a un riesgo cardiovascular mayor a 10% fueron: tabaquismo, edad, sexo masculino y colesterol no HDL.

Conclusión: la prevalencia de riesgo cardiovascular a 10 años superior a 10% fue similar en ambos grupos; sin embargo, el promedio fue mayor en el grupo 1. Los factores asociados con el riesgo fueron: tabaquismo, sexo masculino en mayores de 45 años y colesterol no HDL. La ecuación de Framingham puede ser una herramienta útil para estimar el riesgo cardiovascular en estos pacientes, aunque necesita ser validada para esta población.

Palabras clave: riesgo cardiovascular, ecuación de Framingham, VIH, tratamiento antirretroviral altamente activo, perfil de lípidos.

ABSTRACT

Background: Antiretroviral therapy in HIV patients has caused lipid and glucose metabolism alterations.

Objective: To compare prevalence of cardiovascular risk at 10 years over 10%, in a group of HIV-infected patients with HAART, and another without HAART.

Patients and methods: A clinical-epidemiological, multicentre and comparative study was performed. Lipid profile and cardiovascular risk criteria were determined according ATP-III. Cardiovascular risk was calculated through Framingham equation. Patients with a cardiovascular risk at 10 years over 10% were considered of high risk. When p value was lower than 0.05, it was considered statistically significant between both groups.

Results: 256 HIV-infected adults patient were studied, 207 receiving HAART (group 1) and 49 without it (group 2). Prevalence of cardiovascular risk at 10 years above 10% was of 16% in patients of group 1, and of 12% in group 2. Average value calculated with Framingham equation was higher in group 1 ($6.6 \pm 5.6\%$ vs $5.2 \pm 5.0\%$, $p = 0.02$). Variables statistically meaningful for cardiovascular risk at 10 years above 10% were: smoking, age, male gender and non-HDL cholesterol.

Conclusions: Prevalence of cardiovascular risk at 10 years higher than 10% was similar in both groups. Nevertheless, average of cardiovascular risk at 10 years was higher in group 1. Risk factors were: smoking, male gender in subjects over 45 years old and non-HDL cholesterol. Framingham equation could be a useful tool that will require more extensive studies to validate in this population group.

Key words: cardiovascular risk, Framingham equation, HIV, HAART, lipid profile.

* Grupo de Estudios de VIH/SIDA del Sureste (GEVIHSS).

Correspondencia: Dr. Carlos Castro Sansores, Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, avenida Itzaes núm. 498 por 59-A y 59, colonia Centro, CP 97000, Mérida, Yucatán, México. E-mail: ccastrosansores@gmail.com o drcarlos-castro1958@yahoo.com.mx

Recibido: marzo, 2008. Aceptado: mayo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Castro SC, Santos RA, Guerrero FA, Rodríguez SR y col. Riesgo cardiovascular en pacientes con VIH. Med Int Mex 2008;24(4):284-8.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) permite mayor supervivencia y calidad de vida;¹ sin embargo, altera el metabolismo de los lípidos y de la glucosa.²⁻⁴ La importancia de estas alteraciones reside en la fuerte relación que existe entre la elevación de las concentraciones de los lípidos sanguíneos, la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular en la población general,⁵ que supone también mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en

pacientes infectados con VIH. Aunque aún se discute el efecto que estas alteraciones tendrían en dichos pacientes, puede suponerse que sería similar al que ocurre en la población general.

Los estudios para determinar el aumento del infarto agudo de miocardio en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral han demostrado una relación entre ésta y la isquemia coronaria. El mayor estudio prospectivo de efectos adversos del tratamiento antirretroviral es el DAD (*Dates Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*), que demostró aumento en el riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral durante más de seis años.⁶

Algunos estudios han tratado de determinar el riesgo cardiovascular en esta población por medio de la ecuación de Framingham. Así, en un grupo de pacientes noruegos un riesgo alto (> 20%) de sufrir infarto agudo de miocardio a 10 años fue de 11.9% en la población con VIH, comparada con 5.3% en la población sin él.⁷ En España se encontró riesgo alto en 6.7% de la población con VIH.⁸ Hay otros factores independientes que pueden asociarse con mayor riesgo cardiovascular, como: tabaquismo, sexo, edad, entre otros, y deberán considerarse para evaluar a la población de pacientes infectados por el VIH.⁹

El objetivo principal de este estudio fue comparar la prevalencia de riesgo cardiovascular a 10 años superior a 10% estimado con la ecuación de Framingham, en pacientes con infección por VIH que recibían tratamiento antirretroviral altamente activo (grupo 1), comparado con otro grupo que no lo recibía (grupo 2). El objetivo secundario fue determinar qué factores contribuyeron al riesgo cardiovascular a 10 años superior a 10% en el grupo 1.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio clínico-epidemiológico, multicéntrico, comparativo de casos y controles, realizado en ocho centros especializados en la atención a pacientes con infección por VIH/SIDA de cuatro estados del sureste mexicano (Chiapas, Quintana Roo, Tabasco y Yucatán).

Todos los pacientes consintieron participar y eran adultos mayores de 20 años de uno y otro sexo. En el grupo 1, el tratamiento debía haber iniciado al menos un año antes de ingresar al estudio, el grupo 2 no reunía los criterios virológicos ni inmunológicos para iniciarlo. Se

excluyeron: las mujeres embarazadas, los pacientes con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia o enfermedad coronaria en cualquiera de sus variantes, así como los que recibían hormona del crecimiento, testosterona o corticoesteroides anabólicos desde los seis meses previos al estudio. Cada paciente contestó un cuestionario para proporcionar sus datos: edad, sexo, tiempo de supervivencia con la infección por VIH, antecedentes de tabaquismo, hipertensión o ingestión de medicamentos antihipertensivos, así como antecedente de enfermedad isquémica coronaria en familiares de primer grado.

Pruebas de laboratorio

Luego de 12 horas de ayuno, a cada paciente se le tomó una muestra de 6 mL de sangre venosa por venopunción periférica; de ella se obtuvo una muestra de suero mediante retracción del coágulo a 37 °C durante 15 minutos y centrifugación a 800 G durante 10 minutos. De cada muestra se determinaron la glucosa y el perfil de lípidos. El colesterol LDL se calculó con la ecuación de Friedewald. Cuando las concentraciones de triglicéridos fueron superiores a 400 mg/dL, la determinación del colesterol LDL se realizó por medición directa. La cifra de colesterol no HDL se obtuvo de restar el colesterol HDL al colesterol total. Los índices de colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL se realizaron según los criterios del Tercer Reporte de Expertos para la Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Elevado en Adultos (ATP III).¹⁰

Variables de riesgo

Los criterios de riesgo considerados fueron los que definió el ATP III: a) edad y sexo (hombres mayores de 45 años y mujeres mayores de 55), b) tensión arterial mayor a 140 y 90 mmHg o recibir tratamiento antihipertensivo, c) colesterol HDL menor de 40 mg/dL, d) antecedente de tabaquismo (1 cigarrillo o más al día) y e) antecedente de enfermedad isquémica coronaria en familiares de primer grado (padre o hermano menores de 55 años, madre o hermana menores de 65 años, o ambos).

Se consideró que un paciente tenía perfil aterogénico si el índice colesterol total/colesterol HDL era mayor a cinco y el colesterol no HDL era mayor de 160 mg/dL.

Para el cálculo del riesgo cardiovascular según la ecuación de Framingham se utilizó el programa estadístico STAT Cholesterol™ versión 2.07, 2003, para Palm™

según los lineamientos del ATP III. Este modelo estadístico incluyó el perfil de lípidos completo para la estimación del riesgo cardiovascular.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron con el programa Epi-Info, versión 6.2. La comparación de las variables continuas se efectuó con la prueba de análisis de variancia y la de las variables categóricas se efectuó con la prueba de la χ^2 y con la prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron 256 pacientes con infección por el VIH, con promedio de edad de 41.3 (20 a 73) años. Doscientos siete pacientes recibían tratamiento antirretroviral altamente activo, grupo 1, y 49 no, grupo 2 o control.

El grupo 1 había recibido tratamiento durante 64.7 (13 a 416) meses. El promedio de riesgo cardiovascular a 10 años de todo el grupo fue de $6.3 \pm 5.5\%$.

El promedio de edad y el sexo se distribuyeron de manera similar en ambos grupos. Los pacientes del grupo 1 tuvieron mayor supervivencia que los del control. Las características de ambos grupos se muestran en el cuadro 1.

En los pacientes del grupo 1 los inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa más utilizados fueron: lamivudina (61%), zidovudina (50%) y estavudina (22%). Entre los inhibidores no nucleósidos, el efavirenz se prescribió a 17% de los casos y entre los inhibidores de proteasas saquinavir fue el más prescrito: 25%. En 33% de los casos el inhibidor de proteasas administrado se reforzó con ritonavir.

Estimación del riesgo cardiovascular a 10 años

La prevalencia de riesgo cardiovascular a 10 años superior a 10% fue de 16% (33 de 207) en el grupo 1 y de 12% (6 de 49) en el grupo 2 ($p = 0.6$). El promedio de riesgo cardiovascular a 10 años fue mayor en el grupo 1 que en el 2 (6.6 ± 5.6 vs 5.2 ± 5 , $p = 0.02$). En los pacientes del grupo 1 el promedio de riesgo cardiovascular se elevó conforme transcurrió el tiempo de tratamiento antirretroviral; los pacientes entre uno y tres años tuvieron promedio de 5.4%; entre cuatro y cinco años, 6.1%, y en los de más de cinco años el promedio fue de 7.8% ($p = 0.02$). Todos los pacientes con riesgo cardiovascular superior a 10% fueron del sexo masculino.

Hubo mayor prevalencia de hipertensión y mayor promedio de edad en el grupo 1 que en el 2, aunque las diferencias no fueron significativas. La prevalencia de los distintos factores de riesgo estudiados en los dos grupos se muestra en la cuadro 2.

Los pacientes del grupo 1 tuvieron valores promedio de colesterol total y triglicéridos más altos que los del control (198 ± 54 vs 169 ± 56 mg/dL, $p = 0.002$; 299 ± 203 vs 203 ± 134 mg/dL; $p = 0.0002$), pero las fracciones del colesterol LDL y HDL no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos (112 ± 42 vs 100 ± 39 mg/dL, $p = 0.08$; 38 ± 14 vs 39 ± 17 mg/dL, $p = 0.8$). El colesterol no HDL y los índices aterogénicos (colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL) fueron estadísticamente mayores en el grupo 1 que en el control (159 ± 51 vs 127 ± 50 mg/dL, $p = 0.0002$; 5.9 ± 3 vs 4.7 ± 2 , $p = 0.001$ y 3.3 ± 2 vs 2.8 ± 1.9 , $p = 0.03$, respectivamente).

De acuerdo con la definición de 'perfil aterogénico', el grupo 1 tuvo mayor prevalencia que el control (72 de 207 [35%] vs 10 de 49 [20%], $p = 0.07$), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Cuadro 1. Características de 256 pacientes infectados por el VIH con y sin tratamiento antirretroviral altamente activo

Variable	Grupo 1 (n = 207)	Grupo 2 (n = 49)	p
Sexo:			
Hombre	187 (90%)	41 (84%)	
Mujer	20 (10%)	8 (10%)	0.2
Promedio de edad (años)	41.8 (20-73)	39.1 (20-71)	0.07
Promedio de tiempo de supervivencia con la infección por el VIH (meses)	83 $\pm$ 55.5	29 $\pm$ 36.6	0.0008
Promedio de tiempo recibiendo el tratamiento (meses)	64.7 (13-416)	--	--

Valor de p obtenido mediante las pruebas de la χ^2 o de análisis de variancia.

Cuadro 2. Comparación de los factores de riesgo cardiovascular en los grupos 1 y 2

Variable	Grupo 1 (n = 207)	Grupo 2 (n = 49)	p
Tensión arterial mayor de 140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo	27 (13%)	4 (8%)	0.4
Antecedente familiar de enfermedad isquémica coronaria	30 (14.5%)	9 (18%)	0.6
Tabaquismo	44 (21%)	15 (31%)	0.2
Colesterol HDL menor de 40 mg/dL	117 (56.5%)	29 (59%)	0.8
Edad y sexo (hombre > 45 y mujer > 55 años)	64 (31%)	12 (24.5%)	0.4

El valor de *p* se obtuvo mediante las pruebas de la χ^2 o exacta de Fisher.

Factores asociados con riesgo cardiovascular superior a 10%

Con base en el riesgo cardiovascular a 10 años superior a 10% como variable dependiente, se analizó, con el modelo de regresión logística múltiple, qué factores lo influían. Se encontró que las variables estadísticamente asociadas fueron: tabaquismo (RM = 4.6 [1.8-11.5], *p* = 0.001), edad, sexo masculino (RM = 27.1 [10.9-67.6], *p* < 0.0001) y colesterol no HDL (RM = 1.1 [1.05-1.1], *p* = 0.002).

DISCUSIÓN

El promedio de riesgo cardiovascular de los pacientes del grupo 1 no fue elevado (16%) y, en general, la prevalencia de riesgo a 10 años mayor de 10% fue menor a los informes de la bibliografía: Santos (20.4%), Hadigan (29.1%) y Glass (20%).^{8,11-13} La variación de la prevalencia en este estudio puede explicarse por varios motivos, uno de ellos que cada autor utiliza puntos de corte diferentes para la ecuación de Framingham ($\geq 10\%$), lo que haría variar las prevalencias. En esos estudios la frecuencia de tabaquismo fue mayor que en los pacientes aquí estudiados, y fue muy significativa para estimar el riesgo cardiovascular. No se pueden descartar las diferencias raciales de cada población estudiada, que podrían afectar menos a los pacientes aquí estudiados.¹⁴ De cualquier modo, la prevalencia resultante implica que uno de cada seis pacientes infectados por el VIH tiene riesgo cardiovascular a 10 años superior a 10%.

La prevalencia de riesgo cardiovascular a 10 años mayor a 10% fue similar en los pacientes de ambos grupos, lo que concuerda con los datos de Bergersen en Noruega, quien no encontró diferencia significativa entre los pacientes que recibían el tratamiento antirretroviral altamente activo y los que no.⁷ La explicación posible a la ausencia de diferencia quizá sea que los principales criterios de riesgo cardiovascular definidos por el ATP III (edad, sexo, hiper-

tensión, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, tabaquismo y concentraciones de colesterol HDL) fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, el promedio de riesgo cardiovascular a 10 años fue mayor en el grupo 1 que en el control. Esta diferencia no puede explicarse por los principales criterios del ATP III, pero sí por una mayor cantidad de alteraciones del perfil de lípidos en el grupo que recibió el tratamiento.

La estimación del riesgo cardiovascular con el paquete estadístico aquí utilizado incluye los valores completos del perfil de lípidos y no sólo el colesterol total y el colesterol HDL, como se evalúa en la versión original de la ecuación de Framingham. Por ello, en el grupo 1 las alteraciones del perfil de lípidos tuvieron influencia significativa sobre el riesgo cardiovascular, más que otros factores de riesgo.

El promedio de riesgo cardiovascular a 10 años señalado en otros estudios aumenta considerablemente según el tiempo en que se administró el tratamiento antirretroviral altamente activo. Este hecho guarda relación con lo descrito en el estudio DAD, donde la mayor frecuencia de infarto agudo de miocardio se relacionó con la duración de dicho tratamiento antirretroviral.⁶ El presente estudio no investigó la existencia de infarto agudo de miocardio, pero la elevación en el porcentaje promedio de riesgo cardiovascular, respecto del tiempo de este tratamiento, se acompaña de mayor probabilidad de un evento coronario en este grupo de pacientes.

El análisis multivariado para determinar los factores relacionados con el riesgo cardiovascular a 10 años de más de 10%, mostró que el tabaquismo, la edad (> 45 años), el sexo masculino y el colesterol no HDL fueron los factores más frecuentes. En otros estudios de población general y en pacientes con VIH, el tabaquismo fue uno de los principales factores de riesgo cardiovascular elevado.⁹ Aunque en nuestro grupo hubo menor prevalencia de fumadores comparada con otros estudios, uno de cada cuatro pacientes, al momento del estudio,

era fumador e influyó de manera significativa en el riesgo cardiovascular.

La edad y el sexo masculino fueron factores de riesgo no modificables, hecho similar a lo informado en el estudio DAD.⁶ Al menos en el sureste mexicano, la población infectada por el VIH es predominantemente masculina y el tratamiento antirretroviral altamente activo cada vez mejora más su expectativa de vida, el tratamiento a estos pacientes debe ser integral y multidisciplinario; debe enfocarse a los factores que pueden modificarse, como: nutrición, control de peso, ejercicio sistemático y supresión del tabaquismo, ya que así se puede disminuir el riesgo cardiovascular.

En este grupo de pacientes el colesterol no HDL estuvo significativamente asociado con mayor riesgo cardiovascular, lo que no ocurrió con el colesterol LDL o HDL. Este hecho tiene particular interés, ya que el colesterol no HDL incluye a todo colesterol altamente aterogénico (colesterol LDL, IDL y VLDL). En estudios recientes el colesterol no HDL se propuso como mejor indicador que el colesterol LDL para medir el riesgo cardiovascular.^{15,16}

Por tanto, el colesterol no HDL es mejor marcador de riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemia asociada al tratamiento antirretroviral altamente activo, y debe ponerse mayor empeño en alcanzar las metas propuestas por el ATP III en estos pacientes.

CONCLUSIÓN

En los pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral altamente activo, la edad, el sexo masculino, el tabaquismo y las concentraciones elevadas de colesterol no HDL fueron factores importantes de mayor riesgo cardiovascular. Por tanto, deberá ponerse mayor atención al tratamiento de los factores de riesgo modificables. Aunque la ecuación de Framingham fue validada para otras poblaciones, para la del estudio presente no; por tanto, su utilidad todavía es discutible. Sin embargo, ante la perspectiva actual podría considerarse una herramienta útil que requiere estudios más extensos y prospectivos y validación en esta población particular.

REFERENCIAS

1. Patella FJ, Delaney KM, Moorman AC. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
2. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-F58.
3. Dong KL, Bausserman LL, Flynn MM. Changes in body habitus and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1991;21:107-33.
4. Castro-Sansores CJ, Santos-Rivero A, Lara-Perera D, González-Martínez P, et al. Hiperlipidemia e intolerancia a la glucosa en un grupo de pacientes infectados con VIH que reciben terapia antirretrovírica hiperactiva. *Sal Pub Mex* 2006;48:193-9.
5. Hoyert DL, Arias E, Smith BL, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: final data for 1999. *National Vital Statistics Reports* 2001;49:1-134.
6. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination of antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
7. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:625-30.
8. Santos J, Palacios R, González M, Ruiz J, Márquez M. Atherogenic lipid profile and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients (Netar Study). *International Journal of STD & AIDS* 2005;16:677-80.
9. Savès SM, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003;37:292-8.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;285:2486-97.
11. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
12. Hadigan C, Meigs JB, Wilson PWF, D'Agostino RB, et al. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis* 2003;36:909-16.
13. Glass TR, Ungsedhapand C, Battegar M, Weber R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in HIV-infected individuals: the Swiss HIV Cohort Study. Program and Abstracts of the XV International AIDS Conference, Bangkok, Tai. 11-16 July, 2004. Abstract: WePeB5878.
14. Chang KH, Kim JM, Song YG, Hong SK, et al. Does race protect an oriental population from developing lipodystrophy in HIV-infected individuals on HAART? *J Infect* 2002;44:33-38.
15. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413-19.
16. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, et al. Non-high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375-83.