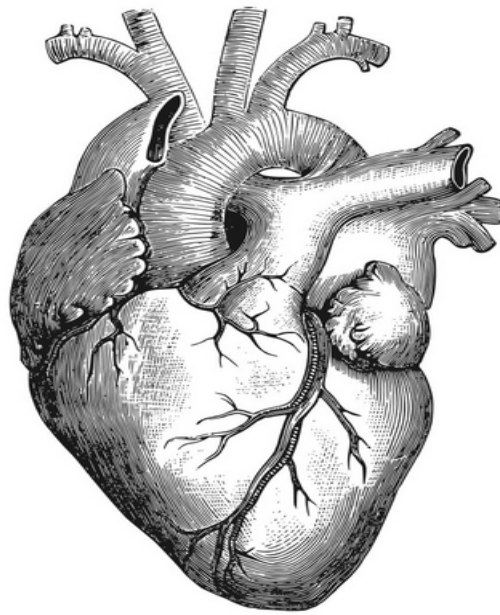


**ESTUDIO METABÓLICO Y CARDIOVASCULAR EN
UNA COHORTE DE PACIENTES INFECTADOS
POR EL VIH-1: PREDISPOSICIÓN GENÉTICA,
ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y EVENTOS
CORONARIOS**

Joan Patricia Echeverría Bermúdez



Universidad Autónoma de Barcelona

2015



Estudio Metabólico y Cardiovascular en una Cohorte de Pacientes Infeccionados por el VIH-1: Predisposición Genética, Aterosclerosis Subclínica y Eventos Coronarios

Tesis presentada por **Joan Patricia Echeverría Bermúdez** para obtener el título de Doctor por la Universidad Autònoma de Barcelona. Dirigida por Eugenia Negrodo Puigmal, M.D., PhD y Bonaventura Clotet Sala, M.D., PhD.

Tutor: Jordi Tor Aguilera, M.D., PhD

Programa de Doctorado de Medicina - Universidad Autònoma de Barcelona, 2015.



Germans Trias i Pujol
Hospital



Homenaje a El Avila (Alicia De Lima, 2013)

Cerro El Avila, Caracas-Venezuela

*“Un día la vida pasará ante tus ojos, asegúrate de que merezca
la pena mirar”.*

Gerard Way (New Jersey. Abril, 1.977)

A mis padres por haberme entregado en vida la mejor herencia que uno puede dejarle a un hijo, los estudios.

A José María por haberme impulsado a coger las riendas nuevamente y acompañarme siempre de forma incondicional en los buenos y malos momentos de la vida.

A Paula y Patty, que junto a su padre son el motor que mueve mi vida.



La Dra. Eugenia Negrodo Puigmal, el Dr. Bonaventura Clotet Sala (Unidad VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol) y el Dr. Jordi Tor Aguilera (Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol).

Certifican, que el trabajo experimental y la redacción de la memoria de la tesis doctoral titulada **“ESTUDIO METABÓLICO Y CARDIOVASCULAR EN UNA COHORTE DE PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH-1: PREDISPOSICIÓN GENÉTICA, ATROSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y EVENTOS CORONARIOS”** ha sido realizado por Joan Patricia Echeverría Bermúdez y consideran que es apta para su lectura y defensa pública ante un tribunal, para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Barcelona, 16 de Septiembre de 2015.

Dra. Eugenia Negrodo Puigmal **Dr. Bonaventura Clotet Sala**
(Director) (Director)

Dr. Jordi Tor Aguilera
(Tutor)

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ABCA	Adenosina Trifosfato Unida a Transportador A
ACTG	AIDS Therapy Clinical Trial Group
ADMA	Dimetil-Arginina Asimétrica
Apo	Apolipoproteína
CEPT	Proteína de Transferencia de Esteres de Colesterol
CMV	Citomegalovirus
CRABP	Celular Retinoic Acid Binding Protein
CXCR4	Chemokine (C-X motif) Receptor-4
D:A:D	Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs
FDA	Food and Drug Administration
FHDH	French Hospital Database on HIV
gp120	Glicoproteína 120
GART	Gut Associated Lymphoid Tissue
GLUT-4	Transportador de Glucose-4

Siglas y Abreviaturas

HDL	High Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidad)
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICAM	Moléculas de Adhesión intercelular
IC	Intervalo de Confianza
IL	Interleucina
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baja Densidad)
LDLR	Receptor de Lipoproteínas de Baja Densidad
LH	Lipasa Hepática
LPL	Lipoproteína Lipasa
LRP	Receptor de Lipoproteínas
MMP	Metaloproteínas de Matriz
NFB	Factor de Transcripción
PCR	Proteína C Reactiva
RR	Riesgo Relativo
Sida	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SMART	Strategies for Management of Antiretroviral Therapy

Siglas y Abreviaturas

SNP	Polimorfismos
SREBP	Sterol Regulatory Element-Binding Protein
sTNFR	Receptor Soluble del Factor de Necrosis Tumoral
TARGA	Tratamiento Antirretroviral de Gran Eficacia
TLR4	Receptor Toll-Like 4
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VHC	Virus de la Hepatitis C
VCAM	Moléculas de Adhesión Celular Vascular
VLDL	Very Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Muy Baja Densidad)
VOP	Velocidad de Onda de Pulso

INDICE

PRÓLOGO	5
INTRODUCCIÓN	9
I. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CON INFECCION POR EL VIH	13
1. Prevalencia	13
2. Etiopatogenia	15
2.1 Infección VIH	16
a. Daño endotelial directo por el VIH	
b. Inflamación y activación inmune asociada al VIH	
c. Estado hipertrombótico	
d. Estrés oxidativo	
e. Trastornos metabólicos	
2.2 Tratamiento antirretroviral	21
a. Trastornos metabólicos asociados	23

Indice

al tratamiento antirretroviral	
- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos	
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	
- Inhibidores de la proteasa.	
- Inhibidores de la integrasa	
b. Riesgo cardiovascular asociado al tratamiento antirretroviral	28
- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos	
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	
- Inhibidores de la proteasa	
2.3 Factores de riesgo tradicionales	33
a. Estilo de vida	34
b. Factores de riesgo metabólicos	35
Dislipemia	
Lipodistrofia	

Indice

Diabetes	
c. Hipertensión arterial	39
2.4 Factores de riesgo adicionales	40
a. Coinfección por el VHC	41
b. Infección por virus de la familia Herpesvirus	41
c. Enfermedad renal crónica	42
2.5 Inflamación, activación inmune y disfunción	
Endotelial	43
2.5.1 Rol del tratamiento antirretroviral en el control de la inflamación, activación inmune y disfunción endotelial	45
2.5.2 Factores involucrados potencialmente en la persistencia de la activación inmune	48
a. Impulso homeostático y tiempo hasta el inicio del tratamiento antirretroviral	49
b. Replicación viral residual	50

Indice

c. Efecto dependiente del tratamiento antirretroviral	51
d. Coinfecciones	51
e. Translocación bacteriana	52
2.5.3 Efectos de las estatinas	
en la inflamación/activación inmune	53
2.6 Aterosclerosis	55
3. Diagnostico precoz de la enfermedad cardiovascular	56
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	61
Artículo 1	63
Artículo 2	65
Artículo 3	67
METODOS	71
PUBLICACIONES	77
Artículo 1:	79
“Polymorphisms in LPL, CETP, and HL Protect HIV- Infected Patients from Atherogenic Dyslipidemia in an Allele- Dose-Dependent Manner”	

Indice

Artículo 2:	91
“Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in HIV-Infected Patients Compared With a Healthy Population”	
Artículo 3:	99
“Prevalence of Ischemic Heart Disease and Management of Coronary Risk in Daily Clinical practice: Results from a Mediterranean Cohort of HIV-Infected Patients.”	
DISCUSION	111
CONCLUSIONES	131
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	135
ANEXOS	173
AGRADECIMIENTOS	181

PRÓLOGO

PRÓLOGO

El aumento de la esperanza de vida de la población infectada por el VIH-1 se traduce en la aparición de nuevas comorbilidades. La aterosclerosis y los eventos cardiovasculares, el deterioro de la función renal, la osteopenia/osteoporosis y las neoplasias no definatorias de sida son algunas de las condiciones emergentes observadas en grandes cohortes.

El mecanismo patogénico de la enfermedad cardiovascular en los individuos infectados por el VIH no se ha definido claramente, aunque se conoce que se trata de un proceso multifactorial, donde el VIH juega un papel importante.

La presente tesis doctoral, se centra en el estudio de los trastornos metabólicos y cardiovasculares en una cohorte de pacientes infectados por el VIH.

Para ello se realizaron 3 estudios:

Un primer estudio, para determinar los factores genéticos implicados en las alteraciones lipídicas más frecuentemente observadas en la población infectada por el VIH. Este trabajo pretendía identificar si alguna de estas variantes genéticas eran predictores de cambio en los parámetros lipídicos de esta población y si esa información genética podría ayudar a los clínicos a individualizar el manejo de los pacientes infectados por el VIH y, por lo tanto, reducir el riesgo cardiovascular.

El segundo estudio se centró en la detección temprana de la aterosclerosis subclínica. Para ello se evaluó la elasticidad arterial, a través de la determinación de la velocidad de la onda de pulso en pacientes infectados por el VIH, comparando con población no infectada. A su vez se identificaron los factores de

riesgo asociados al deterioro de la elasticidad arterial en estos sujetos.

Finalmente, se llevó a cabo un tercer estudio descriptivo, observacional, retrospectivo que nos permitió determinar la prevalencia de enfermedad coronaria en la población infectada por el VIH. Al mismo tiempo, se identificaron los factores de riesgo modificables más relevantes y el manejo de los mismos en la práctica clínica.

Así pues, los trabajos que conforman esta tesis nos permiten tener una visión amplia de la enfermedad cardiovascular en la población infectada por el VIH en nuestro medio, ya que integra, desde las ciencias básicas (a través del estudio de aspectos genéticos), hasta la evidencia clínica, con el estudio de la prevalencia, el diagnóstico temprano y el manejo de los factores de riesgo cardiovascular en esta población.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), fue reconocido por primera vez en 1981 y no fue hasta 2 años después cuando se identificó el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) como el causante de dicho síndrome. Desde entonces, unas 78 millones de personas han sido diagnosticadas de infección por el VIH en todo el mundo y 39 millones han muerto por la enfermedad. (1)

A finales de 2013, 35 millones [33,2 – 37,2] de personas vivían con el VIH/sida a nivel mundial; 1,8 millones de personas eran de diagnóstico reciente; 4,2 millones de personas con infección por el VIH tenían 50 años o más y se registraron 1,3 millones de muertes por sida. (1, 2) El sida se ha convertido, pues, en una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial.

En los países desarrollados, el tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) ha revolucionado el pronóstico y la supervivencia del paciente infectado por el VIH, mejorando a su vez, su calidad de vida. Aunque la supervivencia de esta población parece ser inferior al de la población no infectada, (3, 4) se estima que las tasas de supervivencia se superponen cuando el paciente lleva más de 5 años en tratamiento antirretroviral supresor y presenta una recuperación inmunológica. (3) (Figura 1)

En este contexto, algunas enfermedades que antes no se desarrollaban por el curso fatal de la infección, ahora empiezan a emerger, como son las complicaciones propias de la infección crónica por los virus de hepatitis C o B (cirrosis,

hepatocarcinoma), algunas neoplasias, los eventos cardiovasculares o la nefropatía, entre los más destacables.

SURVIVAL FOR HIV INFECTED PATIENTS

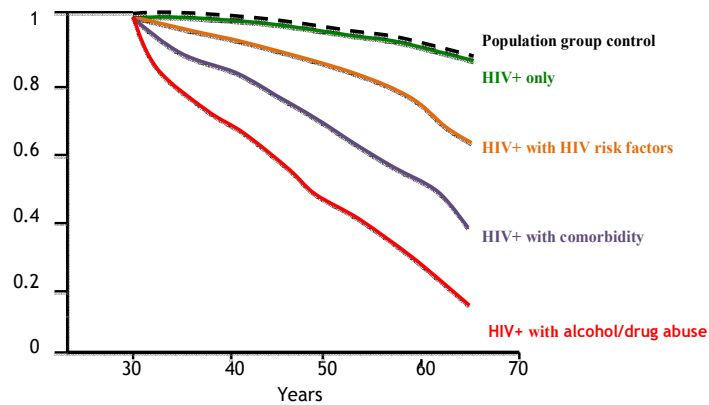


Figura 1. Adaptada de Obel N et al. Plos One 2011

Actualmente, las principales causas de mortalidad de los pacientes infectados por VIH siguen siendo las infecciones oportunistas y la progresión a sida (40% del global acumulado). No obstante, en las últimas 2 décadas, la incidencia y la mortalidad por sida se ha reducido drásticamente, mientras que la proporción de muertes por otras causas ha aumentado, incluyendo las causadas por enfermedades cardiovasculares. (4, 5) En Europa, las muertes por enfermedad cardiovascular en esta población, constituyen la tercera causa de muerte (por comorbilidad no-sida), después del cáncer y enfermedad hepática (aproximadamente un 8%) y en Estados Unidos

constituyen la segunda causa de muertes no sida (aproximadamente un 15%). Por lo que la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en pacientes con infección por el VIH se encuentra en un rango entre 6-15% según las diferentes cohortes. (5-9)

Del mismo modo, las hospitalizaciones por enfermedades definitivas de sida han disminuido en las poblaciones Europeas y de América del Norte, mientras que los ingresos hospitalarios por enfermedades no definitivas de sida y enfermedad cardiovascular han aumentado. (10-12)

El mejor manejo de estos pacientes nos lleva a un aumento de la edad media de esta población. En la Cohorte Suiza, con datos de pacientes desde 1990 hasta 2010, la proporción de pacientes mayores de 50 años aumentó de menos del 5% a más del 30%. (13) Se espera que si esta tendencia continúa, en la próxima década, el 50% de los pacientes de esta cohorte superará los 50 años, y ello es reflejo de lo que ocurrirá en toda Europa.

Además del envejecimiento cronológico, se cree que los pacientes con infección por el VIH experimentan un envejecimiento biológico acelerado, contribuyendo así al desarrollo temprano de comorbilidades relacionadas con la edad. (14, 15) Los motivos de este envejecimiento acelerado y acentuado en esta población, serán expuestos en detalle más adelante.

Por tanto, estamos asistiendo a un cambio en los patrones de morbilidad y mortalidad en la población infectada por el VIH, lo que lleva a los investigadores a cambiar el enfoque de la

comorbilidad no-sida, donde la enfermedad cardiovascular juega un papel central.

A lo largo de este documento, nos centraremos en la descripción de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con infección por el VIH.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR EL VIH.

1. Prevalencia

Los pacientes con infección por el VIH tienen una mayor tasa de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que la población general, (16, 17) experimentando más eventos cardiovasculares tales como la enfermedad coronaria (18-20) o la enfermedad arterial periférica. (21) Del mismo modo, existe evidencia de un mayor daño cardiovascular subclínico evaluado por la elevación del grosor íntima-media, (22-24) calcificación coronaria, (25) anormalidades en el índice tobillo-brazo, (26, 27) isquemia miocárdica silente, (28) o disfunción endotelial. (29, 30) Además, la incidencia de ictus isquémico en la población infectada por el VIH es considerablemente alta, sobre todo en adultos jóvenes, aunque no hay estudios que determinen si el riesgo de accidente cerebrovascular es mayor en esta población que en la población general. (31, 32)

Diferentes estudios, incluyendo la recopilación de datos sobre eventos adversos de los fármacos antirretrovirales (Estudio D:A:D), han demostrado un aumento de la tasa de eventos cardiovasculares prematuros en esta población, incluyendo el infarto agudo de miocardio o la cardiopatía isquémica. La incidencia oscila entre 0.032 y 5.9 casos por 1000 personas-año. (18, 28, 33)

Estudios observacionales, donde se incluye a un gran volumen de pacientes, muestran una clara asociación entre este incremento y la exposición prolongada al tratamiento antirretroviral, en particular en los pacientes que reciben un régimen basado en inhibidores de la proteasa. (34-38) Aún así,

el estudio D:A:D destaca que la incidencia de infarto de miocardio es baja (3,5 casos por 1.000 personas-año) y que los factores de riesgo cardiovascular clásicos muestran una mayor contribución relativa al desarrollo de infarto de miocardio que la exposición a los inhibidores de la proteasa.

En este estudio, el riesgo relativo atribuido a los inhibidores de la proteasa (16% de incremento de riesgo por año de exposición al fármaco) disminuye a la mitad después de ajustarlo por los valores de colesterol total y de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL), lo que sugiere que el riesgo atribuido a los inhibidores de la proteasa no solo se explica por las alteraciones lipídicas. (33, 36-38)

Además de la enfermedad coronaria aterosclerótica, otras anomalías cardíacas se han asociado con la infección por el VIH. En la era pre-TARGA se describió una alta incidencia de miocardiopatía dilatada con disfunción ventricular izquierda relacionada con miocarditis viral, principalmente en estadios avanzados de la enfermedad. (39) Estudios más recientes, en países con acceso a la terapia antirretroviral, reportan una baja prevalencia de dicha patología, pero una tasa de enfermedad miocárdica subclínica (esteatosis cardíaca, fibrosis miocárdica, y alteraciones en la función cardíaca) superior, en pacientes con infección por el VIH, en comparación con los controles sanos. (26)

Por último, los pacientes con infección por el VIH parecen tener mayor riesgo de muerte súbita por arritmias como la taquicardia ventricular, así como una mayor prevalencia de QT corregido prolongado. En este sentido, la tasa de muerte súbita de origen cardíaca (debida a enfermedad aterosclerótica y/o arritmias) es 4,5 veces superior en los pacientes infectados por el VIH que los observados en la población general. (40, 41)

2. Etiopatogenia

El mayor riesgo cardiovascular observado en los pacientes con infección por el VIH se debe a una combinación de varios factores determinantes. Entre ellos destacan: el impacto inherente de la infección por el VIH, los factores relacionados con el tratamiento antirretroviral, una alta prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y la presencia de otros factores adicionales que se producen con más frecuencia en estos pacientes, como las coinfecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) y los virus de la familia herpes, o el desarrollo de la enfermedad renal crónica. (Figura 2)

HIV Disease Contributes to Non-AIDS Events

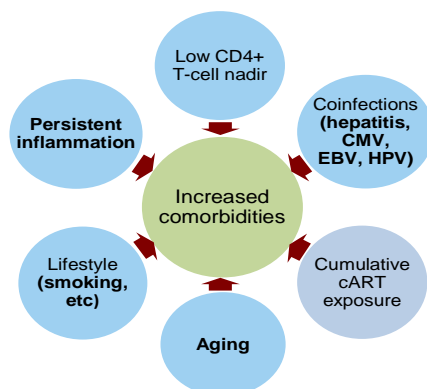


Figura 2. Adaptada de Deeks SG, et al. BMJ. 2009; 338: a3172. Operskalski EA. Curr HIV/AIDS. 2011; 8: 12-22.

A continuación se detalla el impacto de cada uno de los factores mencionados previamente.

2.1 Infección por VIH

El mecanismo patogénico de la aterosclerosis prematura en los individuos infectados por el VIH no se ha definido claramente, aunque se conoce que se trata de un proceso multifactorial, donde el VIH juega un papel destacable.

La mayor prevalencia de aterosclerosis coronaria en hombres jóvenes asintomáticos con infección prolongada por el VIH en comparación con los sujetos no infectados apoya el papel determinante del virus. (42-44) Por tanto, la hipótesis que el desarrollo de la aterosclerosis estaba asociado básicamente al tratamiento antirretroviral ha sido cuestionada en los últimos años. Las conclusiones del estudio SMART, especialmente, reorientaron la atención del tratamiento antirretroviral, a las consecuencias de la infección por el VIH en sí. (42) En este estudio, se compararon dos estrategias terapéuticas diferentes. En el primer grupo, el tratamiento antirretroviral se interrumpió cuando se logró una recuperación del sistema inmune y los linfocitos T CD4+ superaban las 350 células/ml, mientras que en el segundo grupo, el tratamiento antirretroviral se mantuvo de forma continua, independientemente de los niveles de los linfocitos T CD4+. Los pacientes a los que se les suspendió el tratamiento mostraron un incremento de las complicaciones asociadas con la inmunosupresión y un riesgo incrementado de muerte. Así mismo, dichos pacientes exhibieron un aumento inesperado de eventos cardiovasculares, a pesar de una menor exposición a los antirretrovirales. (42) Estos resultados sugirieron que la replicación viral podía tener una mayor influencia en la enfermedad cardiovascular que el tratamiento antirretroviral.

Posteriormente, otros estudios publicados sugirieron que la replicación viral no controlada y su efecto sobre los biomarcadores de inflamación estaba asociado a disfunción endotelial [ACTG 5152] y que el tratamiento antirretroviral, independientemente de la pauta utilizada, restauraba la función endotelial dañada por la infección. (45) Pacientes infectados por el VIH sin tratamiento antirretroviral previo mostraron más prevalencia de rigidez arterial en comparación con los pacientes tratados, probablemente debido a que la infección por VIH reduce el compliance a nivel de la carótida. Por lo tanto, es prioritaria la supresión viral mantenida para reducir el daño vascular. (42, 46)

El virus en sí parece contribuir al aumento del riesgo cardiovascular por un efecto indirecto asociado a la inflamación crónica o un efecto directo del virus sobre el endotelio y otras células (células del músculo liso, fibroblastos, etc.). (25, 29, 30, 42-44) En concreto, los mecanismos serían: a) el daño endotelial directo del VIH; b) la inflamación persistente y la activación inmune; c) el aumento de la actividad trombótica; d) el mayor estrés oxidativo; y e) los trastornos metabólicos indirectos.

a. Daño endotelial directo por el VIH

En estudios *in vitro e in vivo*, el VIH infecta a las células del músculo liso del endotelio, y promueve la secreción de citoquinas pro-inflamatorias. (44, 45) Estudios *in vitro* han demostrado que la proteína viral del VIH gp 120 induce una interacción adhesiva entre los receptores CXCR4 de las células linfocitos T CD4+ y el endotelio vascular que resulta en un aumento de la inflamación. (44) Se ha descrito igualmente que

el VIH en ratas transgénicas induce estrés oxidativo vascular y produce depleción del óxido nítrico.

b. Inflamación y activación inmune asociada al VIH

Existe una estrecha relación entre la disfunción endotelial y la inflamación/activación inmune. La infección por VIH conduce a la activación de varias vías inflamatorias, causando la liberación de citoquinas y la expresión de las moléculas de adhesión endotelial (E-selectina), moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) y moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), que facilitan la adhesión y la trans migración de los leucocitos al endotelio vascular. (43) Además, el VIH, a través del daño directo de las células endoteliales y el aumento de la permeabilidad endotelial, favorece la apoptosis de dichas células y aumenta la expresión de moléculas de adhesión. (43, 47-52)

La infección por VIH va acompañada de una marcada activación inmune, tal como se determina por la elevación de los marcadores de activación en monocitos/macrófagos (sCD163, sCD14 y CD14+/CD16+ expansión de monocitos) y el aumento de la proporción de linfocitos T CD8+ activados antígeno leucocitario humano (HLA)- DR+ CD38+. (53-58) Estos monocitos/macrófagos juegan un papel central en la génesis y desarrollo de la aterosclerosis.

En las placas ateroscleróticas, los macrófagos fagocitos modificados promueven la secreción de citoquinas proinflamatorias y quimiotácticas, y median en la salida de colesterol desde la pared arterial. (59)

La infección por el VIH aumenta la proporción de monocitos CD14+/CD16+, ya que exhibe un fenotipo activado con aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias. (56-58) Además, los bloques de adenosina trifosfato unido al

transportador-A1 (ABCA-1), suprime el transporte inverso del colesterol de los macrófagos de la pared arterial a las partículas de colesterol-HDL, y favorece la acumulación de macrófagos espuma dentro de las placas ateroscleróticas. (60)

c. Estado hipertrombótico

La inflamación y la activación inmune también se asocia a un aumento de la actividad trombótica, con elevación de biomarcadores tales como dímero-D (un producto de degradación de fibrina que puede estar elevado en respuesta a estímulos inflamatorios y la translocación bacteriana), factor de von Willebrand y fibrinógeno. (58, 61)

d. Estrés oxidativo

El propio VIH también induce estrés oxidativo, alterando los mecanismos de reparación del ADN y promoviendo la acumulación de lesiones oxidativas. (62)

e. Trastornos metabólicos

Además, el virus promueve la aterogénesis a través de sus efectos metabólicos, disminuyendo principalmente el colesterol-HDL, la apolipoproteína A1 (ApoA1), el aclaramiento de las partículas colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) y aumentando los triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Este patrón se asocia con una alta prevalencia de partículas de colesterol-LDL pequeñas y densas, que son altamente proaterogénicas. (63-65) (Figura 3)

Se ha propuesto también que partículas circulantes de colesterol-HDL en diferentes condiciones proinflamatorias son funcionalmente menos activas y son, por lo tanto, menos

ateroprotectoras, reduciendo su capacidad para favorecer la salida de colesterol. (66) Sin embargo, este escenario no se ha explorado específicamente en la infección por el VIH.

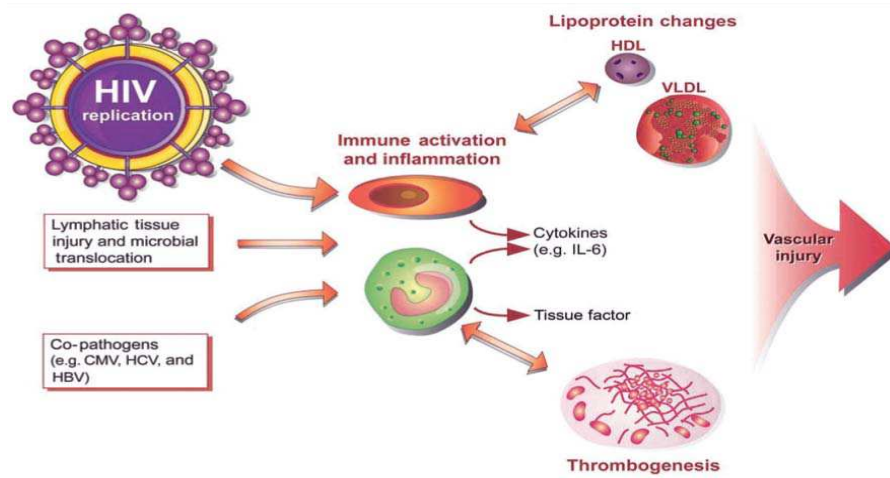


Figura 3. Adaptada de: Baker JV, Lundgren JD. Eur Heart J. 2011 Apr; 32(8): 945-51. Pro-atherogenic factors related to untreated human immunodeficiency virus infection (HIV).

La inflamación, la activación inmune, y el estado protrombótico impulsado por la infección por VIH pueden participar no sólo en la aterosclerosis primaria, sino también en las complicaciones oclusivas después de procedimientos de revascularización arterial. Los pacientes con infección por el VIH pueden tener mayores tasas de re-estenosis y trombosis de stent después de una revascularización coronaria percutánea, que la población no infectada por el VIH. (67-69)

Aunque los resultados no son homogéneos, la mayoría de los estudios reportan diferencias en las tasas de revascularización o eventos cardíacos después de la intervención coronaria

percutánea entre los pacientes infectados por el VIH y los no infectados, cuando se ajusta por edad y sexo. (70, 71)

2.2 Tratamiento antirretroviral

La contribución directa del tratamiento antirretroviral al aumento del riesgo de eventos cardiovasculares ha sido evaluada en múltiples estudios, ya sea a nivel global o de forma individualizada por antirretrovirales. (25-26, 33-38, 42-43)

En términos generales, el inicio de la terapia antirretroviral se asocia generalmente a un aumento de los lípidos plasmáticos (triglicéridos, colesterol total, colesterol-LDL y en menor medida colesterol-HDL) que, en parte también podría estar relacionado con la ganancia de peso observada después de comenzar el tratamiento antirretroviral. (63-65, 72)

Posteriormente, los cambios en el perfil lipídico dependerán de la combinación antirretroviral que se utilice, así como de otros factores confluentes como el estilo de vida (dieta, ejercicio, consumo de alcohol), la carga genética, etc.

El estudio más representativo, el estudio D:A:D, mostró un incremento significativo en la incidencia de infarto agudo de miocardio tras la exposición a la terapia antirretroviral, con un aumento del riesgo de infarto del 26% después de 6 años de tratamiento. (33) El aumento del riesgo cardiovascular asociado al tratamiento se ha atribuido principalmente a los efectos metabólicos deletéreos de estos fármacos, al favorecer el desarrollo de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. (73) Estas alteraciones pueden ocurrir ya sea de forma independiente o

como parte de otros trastornos, tales como síndrome metabólico o el síndrome de la lipodistrofia.

La introducción en la práctica clínica de los inhibidores de la proteasa coincidió con los primeros casos reportados de cardiopatía isquémica en pacientes infectados por el VIH, (74, 75) lo que con el tiempo permitió asociar cierta causalidad. Los primeros inhibidores de la proteasa que aparecieron (ritonavir, indinavir o nelfinavir) inducían importantes cambios metabólicos y alteraciones de la distribución de la grasa, y ello podía explicar esta relación. (72, 75, 76-78).

Además de estos efectos metabólicos, el uso de algunos fármacos antirretrovirales puede inducir otros efectos proaterogénicos. Estudios realizados *in vitro* y en voluntarios sanos han revelado que algunos antirretrovirales, principalmente inhibidores de la proteasa, pero también algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, podrían deteriorar la función endotelial, y aumentar el estrés oxidativo, la inflamación e inducir la aparición temprana de marcadores de senescencia en células endoteliales y mononucleares. (34-38, 76-79)

A pesar de este incremento del riesgo asociado al tratamiento antirretroviral, el riesgo absoluto de complicaciones cardiovasculares sigue siendo bajo y debe equilibrarse con el alto riesgo de progresión de la infección por el VIH en pacientes que no reciben la terapia antirretroviral. Por lo tanto, los beneficios de la terapia antirretroviral superan claramente cualquier riesgo asociado de enfermedad cardiovascular y no cabe duda de la necesidad de la terapia antirretroviral para mantener la supresión viral. (42, 80) Existe amplia evidencia que sugiere que el tratamiento antirretroviral amortigua la inflamación, la activación inmune y en consecuencia, la disfunción endotelial en

pacientes infectados por el VIH, probablemente a través de la supresión de la replicación del VIH, tal y como se describirá en el apartado 2.5.1

A continuación se detalla el impacto de cada familia antirretroviral sobre los trastornos metabólicos y el riesgo cardiovascular.

Trastornos metabólicos asociados al tratamiento antirretroviral

a. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Por un lado, algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (didanosina, estavudina, zidovudina) inducen lipoatrofia e hipertrigliceridemia. (81) Sin embargo, dichos antirretrovirales están prácticamente en desuso.

De los nucleósidos de uso más común, el abacavir ha sido asociado a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, incluso en ausencia de trastornos en el metabolismo lipídico. (34, 36) Sin embargo, estos datos son controvertidos.

Por el contrario, el tenofovir, se asocia a niveles más bajos de colesterol y triglicéridos. (82) Un estudio piloto, doble ciego, evaluó el efecto del tenofovir sobre los parámetros lipídicos en individuos infectados por el VIH con dislipidemia. Tras añadir dicho fármaco a un régimen de terapia antirretroviral estable, el colesterol-LDL, el colesterol total y los triglicéridos mejoraron significativamente en el grupo con tenofovir, comparado con el grupo placebo. (83)

De los nuevos fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos que están siendo desarrollados para minimizar la toxicidad asociada a algunas drogas pertenecientes

a esta familia, el festinavir (BMS986001) es un análogo de la timidina, derivado de estavudina, pero con menos toxicidad potencial. Según los estudios realizados hasta el momento ha demostrado tener un menor impacto sobre el metabolismo lipídico respecto a su predecesor. (84)

La apricitabina (AVX754, anteriormente SPD754) es un fármaco que se encuentra actualmente en fase experimental (ensayo clínico de fase IIB), que está estructuralmente relacionado con la lamivudina y emtricitabina. El uso de apricitabina en pacientes infectados por el VIH causó cambios en el metabolismo de los lípidos, con hipertrigliceridemia notable, lo que indica que su uso debe ser evaluado en más detalle en pacientes que inician el tratamiento con apricitabina o que ya tienen un perfil dislipidémico. (85)

El tenofovir alafenamida, es un profármaco del tenofovir disoproxil fumarato. A diferencia del tenofovir, el tenofovir alafenamida permanece estable en el plasma y se convierte en tenofovir en el interior de las células por efecto de una enzima celular, la catepsina, que está altamente expresada en el tejido linfóide. (86) Están en marcha estudios de fase III para definir el perfil de seguridad y eficacia de esta droga. Sin embargo, en un principio, el fármaco no muestra efectos sobre el metabolismo de los lípidos, como parece mostrarla el tenofovir disoproxil fumarato.

b. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

En general, los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos se asocian a un buen perfil lipídico, al no inducir aumento de los parámetros lipídicos y, en ocasiones, incluso mejorar dicho perfil al sustituir a los inhibidores de la proteasa. (87, 88)

El uso de nevirapina reduce los niveles de colesterol total y triglicéridos en pacientes procedentes de pautas con inhibidores de la proteasa. Además, es el antirretroviral que más promueve un aumento del colesterol-HDL, contribuyendo así a una disminución del riesgo aterogénico. (89-91)

El uso de efavirenz se ha asociado a niveles más altos de triglicéridos en comparación con la nevirapina. Sin embargo, en el estudio NEFA, que incluía un gran número de pacientes infectados por el VIH, los niveles de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos se mantuvieron dentro de los límites deseables tanto en el grupo tratado con nevirapina, como en el grupo tratado con efavirenz. (92) Efavirenz también ha demostrado aumentar los niveles de colesterol-HDL en diversos estudios. (93) El buen perfil cardiovascular de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, no se limita exclusivamente a un mayor aumento del colesterol-HDL, (93, 94) sino también, a una disminución de los marcadores pro-coagulantes y a un menor estrés oxidativo, especialmente en el caso de la nevirapina y efavirenz. (92)

La etravirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido de segunda generación y muestra eficacia, seguridad y buena tolerabilidad en pacientes con infección por el VIH. En pacientes bajo tratamiento antirretroviral de alta eficacia que presentan alteraciones en el metabolismo de los lípidos, el cambio a un esquema de tratamiento antirretroviral que contenga etravirina ha mostrado resultados satisfactorios y una reversión de la dislipemia, si los pacientes partían de una pauta basada en inhibidores de la proteasa. (95)

La rilpivirina fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en 2011, y su uso se combina a menudo con emtricitabina y tenofovir, como combinación fija en un único

comprimido. Este agente antirretroviral produce pocos cambios en los niveles de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos. (96)

La doravirina (MK-1439), es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido. Los estudios preclínicos que están actualmente en progreso, demuestran que este fármaco tiene un buen perfil farmacocinético, una buena absorción y bajo potencial de toxicidad, sin embargo, no hay datos disponibles aún sobre su potencial impacto sobre el metabolismo lipídico. (97)

c. Inhibidores de la proteasa

Como ya se ha descrito anteriormente, los inhibidores de la proteasa son la familia de antirretrovirales mayormente asociados a dislipemia.

Entre los mecanismos potenciales a través de los cuales los inhibidores de la proteasa inducen dicha dislipemia están la estimulación de la síntesis de VLDL en el hígado y la inhibición de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) en el tejido adiposo. (98) Ello promueve una disminución en el plasma del colesterol-HDL y un aumento de colesterol total, triglicéridos y colesterol-LDL, pudiendo causar dislipidemia aterogénica, que se caracteriza por cambios en el perfil de lipoproteínas y lípidos, tales como el aumento de los niveles de triglicéridos, lipoproteínas remanentes de colesterol, y lipoproteínas que contienen ApoB, así como la disminución de los niveles de colesterol-HDL. (99)

Los inhibidores de la proteasa tienen una similitud estructural con la secuencia de aminoácidos de la región citoplasmática C-terminal de la proteína-1 de unión al ácido retinoico (CRABP1). Por lo tanto, es probable que éstos se unan a la CRABP-1,

aumentando la apoptosis y disminuyendo la proliferación de adipocitos periféricos.

Además, inducen una activación mediada por el aumento de la expresión y secreción de citocinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1 β y la interleucina-6, que están involucrados en la alteración de las funciones de los adipocitos y la disminución de la adiponectina.

La similitud estructural entre la región catalítica de la proteasa del VIH y la proteína relacionada con receptor de LDL hace que los inhibidores de la proteasa interfieran con la formación de complejos de lipoproteína lipasa (LRP-LPL). Como resultado, la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo se reduce y las lipoproteínas ricas en triglicéridos se incrementan en el plasma.

Los inhibidores de la proteasa, suprimen además, la degradación mediada por el proteosoma de las proteínas reguladoras de esteroides (SREBP) en el hígado y los adipocitos, que son los factores responsables de la transcripción de ácidos grasos y la síntesis de triglicéridos en el hígado y el tejido adiposo y controlan varios pasos de la síntesis de colesterol. Esta supresión, promueve la acumulación de SREBP en el hígado y un aumento en la biosíntesis de colesterol y triglicéridos totales, en el tejido adiposo, promueve una mayor resistencia a la insulina, la reducción de expresión de la leptina y la lipodistrofia. (98-101)

De los inhibidores de la proteasa, el ritonavir es el fármaco más representativo causante de la dislipidemia, y en combinación con el lopinavir confiere un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por el VIH respecto a otros antirretrovirales. (33, 101) El amprenavir y nelfinavir promueven la elevación de colesterol total, triglicéridos y de colesterol-LDL, pero con un impacto menor en comparación con el tratamiento con lopinavir/ritonavir. (100-102) En cambio, el

uso de saquinavir, atazanavir y darunavir muestran un efecto menor sobre el metabolismo lipídico. (87, 103-106) (Figura 4)

Figure 1. Incidence of abnormalities of serum lipid levels at the end of 1 year follow-up in 212 HIV-infected treated patients who received different PI (RTV, ritonavir; SQV, saquinavir; IDV, indinavir; NFV, nelfinavir; APV, amprenavir; LPV/RTV, lopinavir/ritonavir).18.

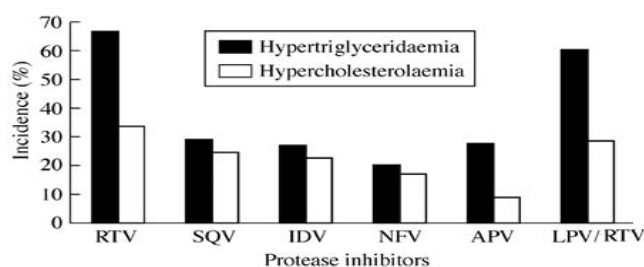


Figura 4. Adaptada de Calza L, et al. International Journal of Antimicrobial Agents 22, 54–9. Incidence of abnormalities of serum lipid levels at the end of 1 year follow-up in 212 HIV-infected treated patients who received different PI (RTV, ritonavir; SQV, saquinavir; IDV, indinavir; NFV, nelfinavir; APV, amprenavir; LPV/RTV, lopinavir/ritonavir).

d. Inhibidores de la Integrasa

Según los resultados recientes de ensayos clínicos tanto el raltegravir (107, 108), como el elvitegravir (109), y más recientemente, el dolutegravir. (107, 110) parecen tener una baja toxicidad metabólica.

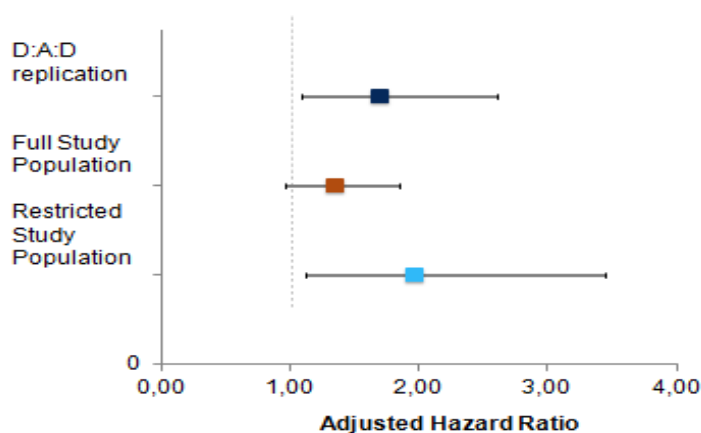
Riesgo cardiovascular asociado al tratamiento antirretroviral

a. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Existe evidencia sobre un aumento del riesgo cardiovascular asociado a algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. (34-36). El estudio D:A:D reportó un aumento del riesgo relativo asociado a la **exposición reciente**

(generalmente definida como exposición en los últimos 6 meses) a abacavir y didanosina, con un RR de 1.89 (IC 95%: 1,47, 2,45) y de 1,41, (IC 95%: 1,09, 1,82), respectivamente. (34, 36, 37) Por el contrario, otras cohortes como la ACTG A5001/ALLRT, la base de datos de la cohorte francesa FHDH, y la cohorte de veteranos, no han encontrado ninguna asociación entre el uso de abacavir acumulativo o reciente, y el riesgo de infarto agudo de miocardio, incluso en su análisis no ajustado. (111-115) Los investigadores NA ACCORD ajustaron los resultados de la exposición reciente a abacavir a otros factores como la hipertensión, diabetes, insuficiencia renal, colesterol total, triglicéridos altos, y el uso de estatinas, según lo sugerido por los hallazgos del estudio de la cohorte de veteranos. Este análisis concluye que no existe un aumento del riesgo de infarto agudo del miocardio, asociado con el uso reciente de abacavir: (HR 1,33 (IC 95%: 0,96, 1,88). (116) (Figura 5)

Adjusted hazard ratios of MI among persons with recent ABC use (vs. no recent ABC use): replication of the D:A:D model, NA-ACCORD model in the Full study population, and NA-ACCORD model in the Restricted study population. **Point estimates range from 1.33 in the full model to 1.95 in the restricted model.**



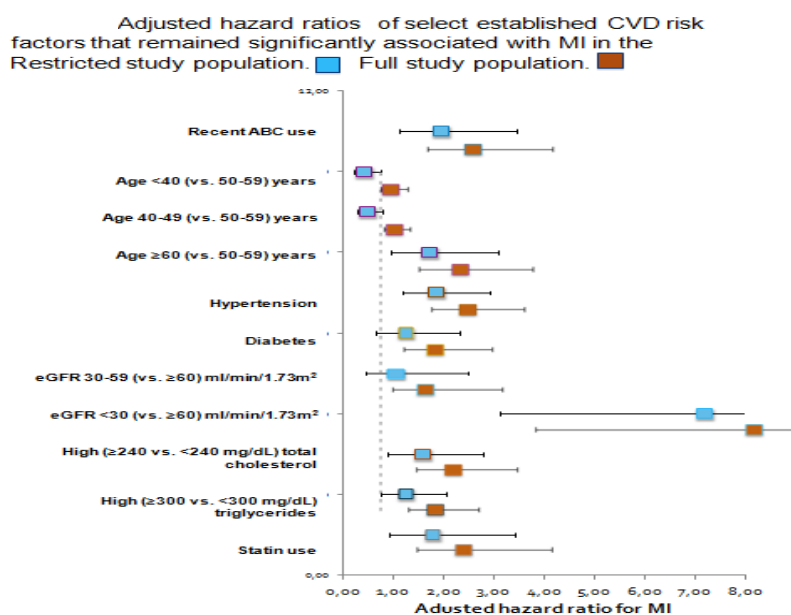


Figura 5. Adaptado de NA-Accord. UPDATE 22th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, Washington. Feb.2015. NA-ACCORD Model: Adjusted Hazard ratios of MI Among persons with recent ABC use (vs. no recent ABC use).

La evidencia del riesgos asociado a la **exposición acumulada** a abacavir también es controvertida. El estudio D:AD reportó un riesgo relativo de 1,14 por año (IC 95%: 1,08, 1,21). (34, 36) Los hallazgos del estudio D:A:D sugieren un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio, asociado primariamente a la exposición reciente y un menor riesgo asociado a la exposición acumulada. La asociación parece ser reversible una vez discontinuada la droga (abacavir).

Por el contrario, Lang *et al* y Bedimo *et al*, no hallaron ninguna asociación entre el infarto de miocardio y el uso acumulado de abacavir [OR = 0,97 (IC 95%: 0,86, 1,1) y OR 1,18 (IC del 95%: 0,92, 1,50) respectivamente]. (112, 117)

Sin embargo, no hay hasta el momento un mecanismo biológico definitivo, que explique esta posible asociación.

Inicialmente se relacionó el uso de abacavir con unos niveles de marcadores inflamatorios más elevados.(118) No obstante, otros trabajos no han demostrado una asociación significativa entre el uso de abacavir y los niveles de los biomarcadores de riesgo cardiovascular tales como dímero D, proteína C reactiva (PCR), IL-8, moléculas de adhesión VCAM e ICAM, E-selectina, P-selectina, amiloide A o el suero amiloide-P. (119)

La heterogeneidad entre estos estudios observacionales, hacen que los resultados no sean comparables y mantienen la incertidumbre sobre el uso de abacavir y el infarto de miocardio. Es por ello, que las principales guías internacionales sobre las pautas para inicio del tratamiento antirretroviral en la población infectada por el VIH, indican usar este fármaco con precaución en pacientes con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, calculado según a los parámetros tradicionales.

Con el resto de agentes análogos de nucleósido investigados (lamivudina, estavudina, tenofovir y zidovudina) parece no existir un mayor riesgo cardiovascular con la exposición acumulativa.

b. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Tres grandes estudios observacionales: la cohorte de veteranos, la FHDB y el estudio D:A:D, han investigado sobre la relación de la exposición a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos y el riesgo cardiovascular, y no parece existir ningún riesgo adicional con el uso de estos antirretrovirales. (36, 112, 113)

c. Inhibidores de proteasas

La **exposición acumulativa** a los inhibidores de la proteasa aumenta, de forma significativa, el riesgo de infarto del miocardio (así lo avalan resultados del estudio D:A:D), en concreto con el uso acumulativo de indinavir (1,11, IC 95%: 1,05, 1,17) y lopinavir, con o sin ritonavir (1,22, IC 95%: 1,01, 1,47). (34, 37) Lang *et al.*, han reportado un aumento del riesgo asociado con amprenavir, aunque no hay otros estudios que hayan identificado tal asociación. (112)

El nelfinavir, saquinavir y atazanavir resultaron no tener un impacto negativo sobre el riesgo cardiovascular. (33-35)

La **exposición reciente** a los inhibidores de la proteasa, ha sido valorada en varios estudios. Un estudio, investigó los diferentes inhibidores de la proteasa de forma individual, observando de un 75% a un 93% más de riesgo de infarto de miocardio para nelfinavir (IC del 95%: 1,02, 3,01 y 1,04, 3,57) e indinavir, respectivamente. (120)

En la actualidad, no contamos con datos acumulados suficientes para valorar el impacto de darunavir ni de los inhibidores de la integrasa sobre el riesgo cardiovascular, debido a una exposición más corta a estos fármacos.

2.3 Factores de riesgo tradicionales

En esta población, los factores de riesgo tradicionales tienen un impacto sobre la enfermedad cardiovascular similar al de la población general. (121-124) Sin embargo, los pacientes con infección por el VIH muestran una alta prevalencia de alguno de ellos, como el tabaquismo, la dislipidemia y la diabetes mellitus tipo 2, en comparación con la población general. (121-123)

La importancia de este incremento de los factores de riesgo cardiovascular se ha demostrado en varios estudios de

cohortes, destacando una fuerte asociación con las enfermedades cardiovasculares.

Todos estos factores de riesgo cardiovascular están interconectados y se sinergia, dando lugar a dificultades en el análisis de la función específica de cada uno, en particular el impacto del VIH en sí y de la terapia antirretroviral.

Describimos algunos de los factores de riesgo cardiovascular altamente prevalentes en la población con infección por el VIH.

a. Estilo de vida

El hábito de fumar es muy común en los pacientes infectados por el VIH, superior al observado en la población general; se calcula que entre el 35% y el 72% de las personas infectadas por el VIH son fumadoras. (125-129)

Boccaro *et al* confirmaron que, en pacientes infectados por el VIH de una edad media de 50 años, el sexo masculino y el hábito tabáquico, fueron los factores de riesgo coronario más prevalentes. (130)

Asimismo, una proporción mucho mayor de pacientes infectados por el VIH consumían drogas ilícitas, en comparación con los pacientes sin infección por el VIH (23% vs. 6%; p 0.001). (130)

El consumo de cocaína es relativamente común entre algunos grupos de pacientes infectados por el VIH, particularmente en América del Norte y Europa. Este consumo se ha relacionado ampliamente con un aumento del riesgo de síndrome coronario agudo.

Respecto a la obesidad, puede ser altamente prevalente en los pacientes infectados por el VIH bien controlados ya que a esta población se le añaden factores relacionados con el virus y con

el tratamiento antirretroviral que pueden afectar al metabolismo de las grasas, en particular, pueden inducir acumulación de grasa visceral. (131)

Los hábitos alimentarios también parecen ser peores en pacientes con infección por el VIH. En un estudio de casos-contrroles que incluyó a 356 pacientes infectados por el VIH y 162 voluntarios no infectados, se encontró que una mayor proporción de los pacientes infectados consumían dietas ricas en ácidos grasos saturados y colesterol. (132) Por el contrario, en un grupo de pacientes con infección por el VIH que comenzaron tratamiento antirretroviral, la incidencia de dislipidemia fue significativamente menor en los sujetos que iniciaron una dieta hipocalórica y baja en grasas saturadas en comparación con los pacientes que no se sometieron a una intervención dietética. (72)

b. Factores de riesgo metabólicos

Los pacientes con infección por el VIH comparten los mismos factores predisponentes para el desarrollo de dislipidemia, diabetes o síndrome metabólico que la población general. (121) Sin embargo, en estos individuos, coexisten otros factores como la infección por el VIH en sí, el tratamiento antirretroviral, la presencia de lipodistrofia y/o la coinfección por el VHC, lo que podría explicar la mayor prevalencia de alteraciones en el metabolismo lipídico e hidrogenado observado en esta población.

Se detallan a continuación aspectos específicos de la dislipemia, la lipodistrofia y la diabetes mellitus.

Dislipemia

Las alteraciones lipídicas en pacientes infectados por el VIH fueron reportadas ya antes de la introducción del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, la dislipemia es más pronunciada y prevalente en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, aunque no todos los antirretrovirales tienen el mismo impacto sobre los parámetros lipídicos. (133-137)

Un incremento en los niveles de triglicéridos junto con un descenso del colesterol-HDL son las alteraciones lipídicas más comunes observadas en pacientes con infección por el VIH sometidos a tratamiento, principalmente con inhibidores de la proteasa. (138)

En el estudio D:A:D, la prevalencia de dislipemia en los pacientes infectados por el VIH era del 45,9%. (34) Se espera que esta prevalencia disminuya con el uso de fármacos antirretrovirales con un mejor perfil metabólico y el manejo más estricto de los factores de riesgo. Sin embargo, los datos más recientes de la cohorte española CoRIS muestran que la prevalencia se mantiene elevada, ya que el 27% de los pacientes presentaron hipercolesterolemia, el 36% colesterol-HDL bajo, y el 19% hipertrigliceridemia. (129)

Los triglicéridos son la fuerza motriz del perfil aterogénico. Las alteraciones lipídicas comienzan con una disminución de los ácidos grasos del tejido adiposo, induciendo un aumento de la síntesis hepática y de la secreción de partículas ricas en triglicéridos y VLDL. (139) Estas VLDL son más grandes, contienen más triglicéridos, y poseen un mayor contenido de apolipoproteína C3 (ApoC3), el inhibidor de la lipoproteína lipasa, en comparación con apolipoproteína C2 (ApoC2). Ello resulta en una reducción de la actividad de la LPL y, consecuentemente, menor hidrólisis de triglicéridos. (140) Las

partículas de lipoproteínas resultantes son poco reconocidas, tanto por los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), como por el receptor de lipoproteínas ligadas a proteínas (LRP), que son responsables del aclaramiento de triglicéridos y VLDL de la circulación. (141) Esto aumenta el tiempo en que estas lipoproteínas permanecen en la circulación y permite la formación de más partículas remanentes de colesterol.

Debido a las acciones de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y la lipasa hepática (LH), estas partículas se convierten en LDL pequeñas y densas, que son altamente susceptibles a la oxidación y tienen un alto potencial proaterogénico, ya que están asociadas con un aumento de más de 3 veces del riesgo cardiovascular. (142)

La CETP y LH también promueven cambios a nivel de los lípidos, produciendo grandes partículas de colesterol-HDL ricas en triglicéridos y colesterol. (143) La hidrólisis de triglicéridos induce cambios rápidos, produciendo partículas de HDL alfa mucho más pequeñas, las cuales están sujetas a la excreción renal debido a su pequeño tamaño. Por lo tanto, el aumento de los niveles de triglicéridos induce niveles bajos de colesterol-HDL después de una cascada metabólica en la que participan varias proteínas y enzimas. El conjunto de triglicéridos elevados con colesterol-HDL bajo (dislipemia aterógena), parece ser un marcador claro de riesgo metabólico y cardiovascular.

Lipodistrofia

Los cambios en la distribución de la grasa corporal, llamada lipodistrofia (incluye tanto la lipoatrofia como la lipohipertrofia), son igualmente comunes en los pacientes infectados por el VIH expuestos a determinados antirretrovirales, actualmente en desuso. Por lo general solían

manifestarse de 6-12 meses después del inicio del tratamiento antirretroviral. (144) Un estudio reciente, que incluyó a más de 800 pacientes con infección por el VIH/sida, reportó que, pacientes en tratamiento antirretroviral con regímenes basados en inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, presentaban un alto riesgo de desarrollar lipohipertrofia [OR=2,1 (IC 95%: 1.7 a 3.3), $p < 0,01$; OR=6,1 (IC 95%: 4.01 a 9.07), $p < 0,01$]. (145)

Los inhibidores de la proteasa parecen producir lipohipertrofia a través de distintas vías, que incluyen la inhibición de la degradación de la apoB, la inhibición de las vías de señalización de la insulina y el bloqueo de la función del transportador de glucosa GLUT- 4, disminuyendo así la insulina que estimula la captación de glucosa. Por el contrario, los regímenes basados en análogos de timidina (es decir, estavudina o zidovudina) se asociaron con un riesgo elevado de lipoatrofia. (36)

Afortunadamente, los nuevos fármacos antirretrovirales no parecen tener estos efectos sobre la grasa corporal y la prevalencia de los cambios corporales ha ido en descenso.

Esta redistribución anormal de la grasa tiene implicaciones clínicas claras como las modificaciones de la imagen corporal, que a menudo afectaban la adherencia al tratamiento, la distribución de la grasa ectópica (en los tejidos del corazón y del hígado, por ejemplo) y, finalmente, el aumento del riesgo cardiovascular. La acumulación de grasa en localizaciones anormales tales como en el tejido adiposo epicárdico ha sido determinada como un marcador de riesgo cardiovascular en pacientes infectados por el VIH. (145)

Además, la redistribución de la grasa de forma anómala puede promover la resistencia a la insulina a través de la secreción alterada de adipocinas y otros marcadores inflamatorios (como IL-6, 8 y 10, y la quimiotaxis de los macrófagos). (146)

Diabetes

La frecuencia de la alteración hidrocarbonada ha disminuido en los últimos años, revelando una presencia de diabetes del 17% en las cohortes de más edad (con una media de edad de 76 años). Sin embargo, un análisis reciente describe que, aunque solo el 2,9% de la cohorte de pacientes con infección por el VIH eran diabéticos, aproximadamente el 25% presentaba una alta prevalencia del síndrome metabólico. (129, 144, 146)

c. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial juega un papel importante como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Numerosos estudios observacionales han demostrado inequívocamente una estrecha asociación entre el ascenso de la presión arterial y el riesgo de enfermedad cardiovascular. (147-150)

La prevalencia de hipertensión arterial descrita en las diferentes cohortes de pacientes infectados por el VIH ha sido del 8% al 34%. (18, 124, 150) En la era pre-HAART, la elevación de la presión sanguínea fue poco común y parecía estar asociada a las complicaciones renales relacionadas al VIH. Sin embargo, después de la introducción del tratamiento antirretroviral, la hipertensión arterial parece ser más prevalente.

Recientemente, Triant *et al* reportó una mayor prevalencia de hipertensión arterial (21,2% vs 15,9%), diabetes (11,5% vs 6,6%) y dislipidemia (23,3% vs 17,6%) en esta población comparado con sujetos no infectados ($p < 0,0001$). (18)

Curiosamente, se ha planteado la hipótesis de que, a pesar de que la presión arterial braquial suele mantenerse dentro de los parámetros de normalidad, los pacientes con infección por el VIH pueden tener mayor rigidez arterial que los controles no

infectados, emergiendo como un marcador temprano de daño vascular relacionado con la hipertensión. (124, 147-150)

Algunos estudios recientes sugieren una asociación entre la hipertensión arterial y el tratamiento antirretroviral. Sin embargo, existen datos controvertidos respecto a dicha asociación. El estudio D:A:D evaluó recientemente la asociación entre la exposición acumulativa a los diferentes antirretrovirales y la hipertensión arterial en pacientes infectados por el VIH, y desertó cualquier asociación. (124) (Figura 6)

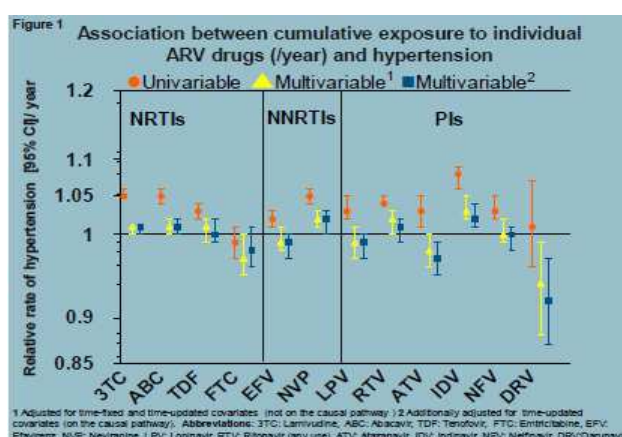


Figura 6. Adaptado de Camilla I. Hatleberg (P Reiss; et al. D:A:D Study) UPDATE 22th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, Washington. Feb.2015. Impact of Antiretroviral Drugs on Hypertension in HIV-Positive Persons: D:A:D Study.

2.4 Factores de riesgo adicionales

Además de la propia infección por VIH, otros factores pueden estar implicados en el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH, factores tan comunes como la presencia de coinfecciones crónicas por el virus de la

hepatitis C o de la familia Herpesvirus y la enfermedad renal crónica. (151, 152)

a. Coinfección por el VHC

El VHC promueve la inflamación, la activación de las plaquetas y la disfunción endotelial. (151-153) En la población general, la infección por el VHC se ha asociado con una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica (153-155) y enfermedad cardiovascular. (156-158) Igualmente, en pacientes infectados por el VIH, la coinfección por el VHC se ha asociado con una mayor presencia de placas ateroscleróticas (carótideas o femorales), accidente cerebrovascular, (159) e infarto agudo de miocardio, cuando se compara con pacientes con infección por el VIH no coinfectados. (159, 160)

b. Infección por virus de la familia Herpesvirus

De forma similar, la infección latente por virus de la familia Herpesvirus puede tener un efecto aterogénico (162) y se asocia con aterosclerosis subclínica. (163, 164) Se ha planteado la hipótesis de que los Herpesvirus pueden tener efectos cardiovasculares más graves en los pacientes infectados por el VIH, al incrementar la activación inmune y la inflamación sistémica de forma crónica.

Asimismo, la infección por citomegalovirus (CMV) ha sido asociada con aterosclerosis en pacientes infectados por el VIH. La respuesta específica de las células T al CMV y los niveles de inmunoglobulina G han sido asociados con un incremento de la aterosclerosis carotídea. (165, 166)

El posible papel de la infección por CMV a nivel vascular pareciera estar asociado con la activación inmune crónica y el envejecimiento en esta población. En una revisión reciente, los

autores concluyeron que la relación entre el CMV y la aterosclerosis puede reflejar una compleja interacción entre la activación viral e inmunológica, que culmina con el crecimiento cíclico, el daño y la reparación de las células endoteliales. (165-167)

Otros herpesvirus han sido implicados con aterosclerosis. Un estudio de casos-contróles que evaluó la asociación entre la aterosclerosis coronaria subclínica y marcadores de CMV, virus del herpes simple 1 y 2, y el virus del herpes humano 8 en pacientes con infección por el VIH, mostró que el virus del herpes simple 2 se asoció de forma independiente con la presencia de aterosclerosis coronaria subclínica, apoyando el papel proaterogénico del virus del herpes en esta población. (167)

c. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica es más frecuente en pacientes con infección por el VIH, y este factor está ampliamente asociado a enfermedad cardiovascular. (168)

Esta mayor prevalencia de la enfermedad renal puede explicarse por varios factores, entre ellos el efecto directo del VIH, la nefrotoxicidad potencial de algunos agentes antirretrovirales, la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales, tales como la hipertensión o la diabetes, y el desarrollo de la aterosclerosis, que se asocia bidireccionalmente con la enfermedad renal crónica. (169) Es importante señalar que aunque algunos fármacos antirretrovirales pueden causar toxicidad a nivel renal, el tratamiento antirretroviral retarda el descenso de la tasa de filtración glomerular, probablemente relacionado con el efecto de la supresión viral del VIH y reducción de la inflamación sistémica sobre la función glomerular. (170-172)

2.5 Inflamación, activación inmune y disfunción endotelial

Debido a la enorme actualidad de este tema, por el alto impacto de la activación inmunológica y la inflamación crónica asociada al virus del VIH sobre el proceso aterogénico, la discusión de este enunciado merece un apartado especial.

En la población con infección por el VIH se han estudiado múltiples biomarcadores de inflamación, activación inmune, y disfunción endotelial ya asociados a enfermedad cardiovascular en la población general.

Respecto a los mediadores inflamatorios y moléculas de adhesión, numerosos marcadores permanecen elevados en la población infectada por el VIH, incluyendo la PCR, IL-6, receptores solubles del factor de necrosis tumoral (sTNFR), sVCAM-1, sICAM-1, o dimetilarginina asimétrica (ADMA). (173-177)

Al mismo tiempo, la elevación de estos biomarcadores se ha asociado con la presencia de enfermedad vascular subclínica y/o eventos cardiovasculares en pacientes con infección por el VIH.

En concreto, la PCR predice el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa en esta población. (178, 179) Los altos niveles de IL-6 también están asociados con un mayor riesgo de muerte por cualquier causa y eventos cardiovasculares. (179-181) El sTNFR se ha asociado con morbilidades no definitivas de sida durante el tratamiento antirretroviral, incluyendo enfermedad cardiovascular. (182) Los niveles de altos de sVCAM-1 se han relacionado con un aumento del espesor de la íntima-media carotídea y placas carotídeas, (183-184), mientras que la elevación de los niveles de ADMA se han relacionado con mayores concentraciones de

calcio coronario, siendo todos ellos marcadores indirectos de aterosclerosis. (185)

En relación a los marcadores de activación inmune, existe evidencia de la elevación de los mismos en la población infectada por el VIH, observándose una elevación de los marcadores solubles (sCD163 y CD14s), y una proporción de subconjuntos de monocitos activados (CD14+/CD16+) y células linfocitos T CD8+ (HLA- DR+ CD38+). (54-58, 186, 187)

Un estudio reciente concluye que los pacientes infectados por el VIH también tienen menores niveles de un inductor soluble tanto del factor de necrosis tumoral como de la apoptosis (sTWEAK). Esta es una citoquina multifuncional implicada en diversos procesos aterogénicos a través de su interacción con los niveles de Fn14 y CD163. (187)

Los niveles de sCD163 también han sido relacionados con la presencia de aterosclerosis subclínica en estos pacientes. En 102 hombres jóvenes infectados por el VIH, asintomáticos, con una carga viral plasmática baja o indetectable, los niveles sCD163 se asociaron de forma independiente con el porcentaje de las placas coronarias no calcificadas. (188) Estos resultados fueron replicados en un estudio con 60 mujeres infectadas por el VIH que demostró niveles más altos de sCD163 en aquellas pacientes con placas coronarias no calcificadas. (189) Además, en un escenario similar, los niveles de sCD163 fueron correlacionados positivamente con inflamación sistémica. (190) En ambos casos, ni la presencia de placas coronarias, ni la inflamación vascular se asoció con otros biomarcadores de enfermedad cardiovascular como la PCR o el dímero-D.

Los niveles de monocitos sCD14 y CD14+/CD16+ también se han asociado con la presencia de calcio en las arterias coronarias. (191, 192) Estos resultados sugieren que la

activación de los monocitos y macrófagos podría desempeñar un papel central en la aterosclerosis coronaria y aórtica en pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral, independientemente de los biomarcadores inflamatorios clásicos.

En aparente contraste con estos resultados, en un estudio realizado con 60 pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral y supresión viral, no se encontró ninguna asociación entre el aumento del espesor de la íntima-media carotidea y placas carotideas con CD14s, sCD163, o subconjuntos de monocitos proinflamatorios. (183) Sin embargo, el espesor carotideo se correlacionó con las concentraciones de fibrinógeno y sTNFR-I, y los sujetos con placas carotideas tenían niveles más elevados de sVCAM-1 y un mayor porcentaje de CD38+ HLA- DR+ CD8+. Estos resultados no son necesariamente contradictorios y pueden reflejar el papel específico de las diferentes respuestas inmunes en el origen de diferentes lesiones ateroscleróticas.

2.5.1 Rol del tratamiento antirretroviral en el control de la inflamación, activación inmune y disfunción endotelial.

Contrario a la percepción inicial, existen datos que apoyan la idea del efecto protector neto del tratamiento antirretroviral sobre las enfermedades cardiovasculares en pacientes infectados por el VIH. (42) Esta hipótesis se basa en la capacidad adicional del tratamiento para reducir la inflamación, la activación inmune, y la disfunción endotelial mediante la supresión de la replicación del VIH.

Múltiples estudios apoyan esta hipótesis. (193-198)

Un estudio realizado a 115 pacientes infectados por el VIH, después de 2 y 14 meses de tratamiento antirretroviral, se

observó una disminución de los niveles de sVCAM-1, sICAM-1 y PCR. (180) Hallazgos similares, fueron reportados en otro estudio, en el que los niveles plasmáticos de sTNFR-I, sTNFR-II, sVCAM-1, sICAM-1 e IL-6 disminuyeron significativamente después de 24 y 96 semanas de tratamiento supresor. (194) Además, los niveles de ADMA también se redujeron después de iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes que lograron con éxito la supresión de la replicación viral. (197, 198)

Respecto a la activación inmune, también se ha demostrado una disminución de los marcadores tras el inicio del tratamiento antirretroviral. Los datos de dos estudios de casos-controles sugieren que los niveles plasmáticos sCD163 disminuyen con la terapia antirretroviral supresora. (186, 187) Además, los pacientes tratados tenían una menor proporción de monocitos proinflamatorios CD14+/CD16+ en comparación con pacientes que nunca recibieron tratamiento antirretroviral o aquellos que lo suspendieron y/o interrumpieron. (186, 198) Sin embargo, no se ha observado una reducción clara de los niveles de sCD14. (200, 201)

Es importante tener en cuenta que incluso en los individuos con viremia espontáneamente suprimida, pacientes llamados "controladores de élite", el tratamiento antirretroviral redujo los marcadores de activación inmune, específicamente la activación de células T. (202, 203) Estos pacientes han mostrado tener una mayor probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular subclínica (placas coronarias o aumento del grosor de la íntima-media carotídea), que los individuos no infectados, a pesar de mantener suprimida la viremia. Pereira *et al*, mostraron que los pacientes controladores tenían la misma posibilidad de presentar enfermedad coronaria que los pacientes con infección por el

VIH en tratamiento antirretroviral que permanecían con viremia suprimida. Los pacientes con infección por el VIH controladores mostraron niveles más altos de sCD163, pero no se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de PCR. (204) Estos datos apoyan el papel clave de los monocitos/macrófagos en la aterosclerosis coronaria asociada al VIH y la importancia del tratamiento antirretroviral en la reducción de activación de estas células, incluso en situaciones de mínima replicación viral.

Sin embargo, es importante señalar que el tratamiento no revierte completamente la inflamación, la activación inmune, ni la disfunción endotelial en estos pacientes, a pesar de la supresión virológica. Cuando se evaluó a 781 pacientes del estudio SMART y 8500 sujetos control (no infectados por el VIH), procedentes de dos grandes estudios poblacionales (el estudio MESA y el estudio CARDIA) se observó que los pacientes infectados por el VIH tenían niveles más elevados de PCR, IL-6, dímero-D y cistatina C en comparación con los sujetos no infectados, incluso cuando la replicación viral estaba suprimida. (173) Se observaron resultados similares en un pequeño estudio de casos-contróles, donde el tratamiento antirretroviral redujo las concentraciones de sVCAM-1, PCR y sTNFR-II, pero no hasta los niveles de los controles. (187) Igualmente los niveles plasmáticos de sCD163 disminuyeron en pacientes que recibían tratamiento antirretroviral, pero se mantuvo elevada en comparación con controles sanos. (186, 187)

En conjunto, estos resultados confirman que el tratamiento antirretroviral supresor, reduce la activación inmune, la inflamación, y la activación endotelial, explicando el efecto

neto favorable del tratamiento antirretroviral en el riesgo cardiovascular, a pesar de los posibles efectos metabólicos deletéreos. Por lo tanto, el tratamiento antirretroviral es un factor clave en la prevención de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, a pesar de la terapia antirretroviral, estos pacientes mantienen un estado persistente de activación inmunológica e inflamación que podrían justificar un aumento de la frecuencia de las enfermedades cardiovasculares observada en esta población, incluso en aquellos pacientes con supresión viral mantenida.

2.5.2 Factores involucrados potencialmente en la persistencia de la activación inmune.

Varios factores podrían explicar el estado persistente de activación inmunológica, inflamación, y activación endotelial a pesar de la supresión de la replicación viral en pacientes con tratamiento antirretroviral. (Figura 7)

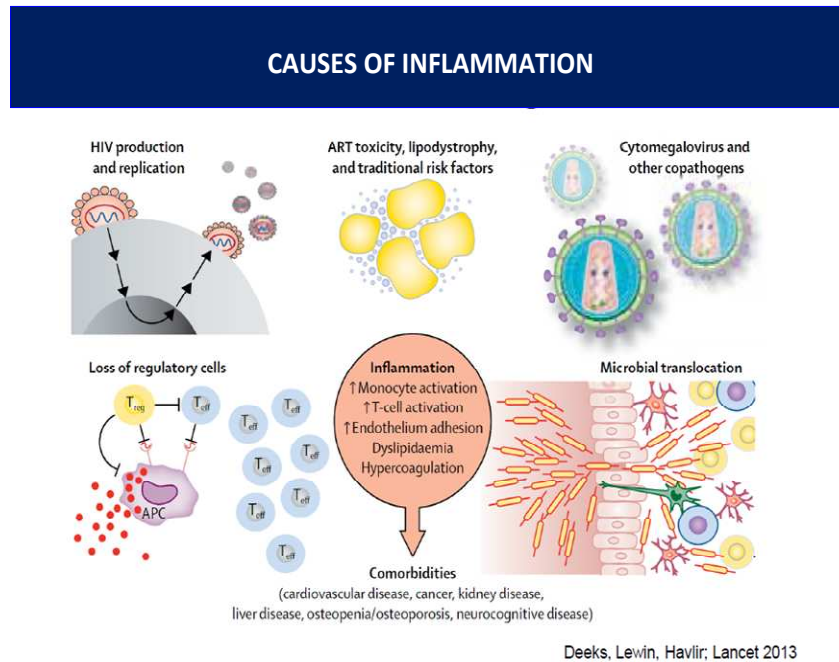


Figura 7. Adaptada de Deeks SG, et al. Lancet. 2013; 382(9903): 1525-33. Causes of Inflammation

a. El impulso homeostático y tiempo hasta el inicio del tratamiento antirretroviral.

La replicación viral sostenida promueve una respuesta inmune/inflamatoria que no podrá revertirse si se supera cierto punto. Por lo tanto, el tratamiento antirretroviral precoz puede frenar el estado de inflamación persistente y la activación inmune, pero no hasta los valores considerados de normalidad. En apoyo de esta hipótesis, disponemos de los resultados de varios estudios que demuestran que el inicio del tratamiento antirretroviral con recuentos de linfocitos T CD4+ y/o nadir de linfocitos T CD4+ bajos, se asoció con peores resultados inmunológicos, incluso en pacientes con supresión virológica

mantenida. (205-207) El tratamiento antirretroviral en la fase aguda de la infección reduce significativamente la proporción de células T CD38+ HLA- DR+ CD8+ activadas en comparación con los pacientes no tratados. (208, 209)

Burdo *et al*, demostraron que los pacientes con infección crónica por el VIH experimentaron una disminución de los niveles de sCD163 después de 3 meses de tratamiento antirretroviral; sin embargo, la concentración plasmática sCD163 permaneció elevada en comparación con los controles. Por el contrario, en pacientes con infección temprana por el VIH (<1 año después de la infección), los niveles sCD163 a los 3 meses de tratamiento fueron similares al de los controles sanos. (186)

En conjunto, estos estudios sugieren que el tratamiento antirretroviral temprano podría dar lugar a una menor activación de las células linfocitos T CD8+ y monocitos-macrófagos, y apoyan la hipótesis de que la activación de estas células podría revertirse a los niveles normales con un tratamiento antirretroviral muy temprano.

b. La replicación viral residual

A pesar de recibir tratamiento antirretroviral efectivo, los pacientes con infección por el VIH pueden tener una replicación viral residual, por debajo de los límites de detección de las técnicas de uso común, y/o pueden tener episodios de replicación viral transitoria. (210)

Por ello, se planteó la hipótesis de que la incorporación de un fármaco antirretroviral adicional, también llamada terapia de intensificación, podría controlar esta replicación viral residual y reducir la inflamación y la activación inmune. Sin embargo, el beneficio de la intensificación del tratamiento antirretroviral

con maraviroc o raltegravir es escaso y controvertido, y el efecto sobre la reducción de la respuesta inflamatoria, en cualquier caso, es modesto. (211-215)

c. Efecto dependiente del tratamiento antirretroviral

Algunos fármacos antirretrovirales pueden inducir disfunción endotelial, estrés oxidativo y promover una respuesta inflamatoria. Fármacos antirretrovirales como ritonavir, indinavir, lopinavir, zidovudina, y abacavir se han asociado con estos efectos deletéreos. (76-79) Por el contrario, se ha sugerido que otros fármacos antirretrovirales, tales como el raltegravir y maraviroc, pueden tener un efecto beneficioso adicional sobre estos procesos, independientemente de la supresión de la replicación viral. (216-218) Algunos estudios han demostrado que la sustitución de un inhibidor de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos por raltegravir reduce los niveles circulantes de marcadores inflamatorios tales como IL-6, PCR, o dímero-D. (216-218)

d. Las coinfecciones

Las coinfecciones crónicas por virus (VHC, CMV o herpes), muy comunes en la población infectada por el VIH, podrían activar los mecanismos inflamatorios e inmunológicos, aunque la replicación viral del VIH esté suprimida. (186, 187, 163, 164) Ver apartado 2.4 (a,b)

En los últimos años se ha investigado el uso de antivirales para reducir la replicación de dichos virus, tales como aciclovir, ganciclovir, pero sin resultados concluyentes. (219)

e. La translocación bacteriana

Desde la primoinfección, el VIH daña de forma rápida y masiva, el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal (GALT o *gut associated linfoide tissue*), dando lugar a una depleción acusada de células T CD4+ en la zona, facilitando la translocación bacteriana intestinal, que no es otra cosa que el paso de microorganismos intestinales al torrente sanguíneo. (220-222) Este intestino permeable permite el paso de los lipopolisacáridos bacterianos a la circulación y desencadenan una respuesta inmunológica potente, contribuyendo a la inflamación sistémica. Además, hay que tener en cuenta que los lipopolisacáridos, se metabolizan en el hígado por las células de Kupffer; estas partículas se unen a la proteína ligadora de lipopolisacáridos (LBP) y CD14, activando el receptor Toll-like 4 (TLR4) y el factor de transcripción NF κ B, el cual promueve la síntesis de citocinas proinflamatorias y profibróticas como el TNF, IL-1, IL-6, e IL-12. Estas citocinas proinflamatorias liberadas interactúan con receptores específicos en diversos tipos de células y activan vías de señalización de JAK-STAT, NF kappaB, y Smad. (223, 224) También inducen la fosforilación y activación de las cinasas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2) que se unen a las proteínas de señalización STAT. Las citocinas pueden, en última instancia, interactuar con: 1) las mitocondrias, aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno; 2) las células endoteliales, con producción de mediadores vasodilatadores como el óxido nítrico, la prostaciclina, el factor hiperpolarizante derivado del endotelio y la bradicinina, así como de mediadores vasoconstrictores como la endotelina y la angiotensina II; 3) las células musculares lisas del vaso para activar el calcio (Ca²⁺), la proteína cinasa C, Rho-cinasa, y las vías MAPK, que promueven el crecimiento celular y la migración, y la reactividad de las CMLV; 4) la matriz extracelular que se ve

modificada por la producción de integrinas, moléculas de adhesión y metaloproteinasas de matriz (MMP). (225, 226)

En resumen, durante la fase de infección aguda, el VIH daña gravemente el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal, con un agotamiento masivo de los linfocitos de células T, lo que promueve la translocación bacteriana, que se ha asociado a un aumento del riesgo cardiovascular, a través de la estimulación de la activación inmune. En los pacientes con infección crónica controlada por el VIH, este tejido linfoide no es restaurado por completo, y persiste una predisposición a la translocación bacteriana a pesar del tratamiento antirretroviral. (226, 227)

En la actualidad, se han propuesto nuevas estrategias para reducir la translocación bacteriana en los pacientes con infección por el VIH, como terapia complementaria al tratamiento antirretroviral. Con este objetivo, diversas terapias están bajo investigación pero no se dispone aún de resultados definitivos. (228, 229)

2.5.3 Efecto de las estatinas en la inflamación/activación inmuneEl uso de estatinas ha revelado que, además del efecto hipolipemiente atribuido a estos fármacos y dependiente de la inhibición de la biosíntesis del colesterol, tiene otros efectos pleótopos que, en conjunto, llevan a acciones moduladoras de la respuesta inmunitaria. Se han descrito propiedades antiinflamatorias puesto que reducen los niveles de marcadores plasmáticos de inflamación, la activación de células T, monocitos y la infiltración de macrófagos en los vasos sanguíneos. (230, 231)

Un estudio realizado en población infectada por el VIH en tratamiento antirretroviral, demostró que el tratamiento con

estatinas reducía la activación inmune; en concreto se observó un descenso de los niveles plasmáticos de sCD14 circulantes y de monocitos CD14+/CD16+. No obstante, los biomarcadores implicados en la activación inflamatoria sistémica no mostraron cambios. (232, 233)

Por otro lado, se han publicado datos que también demuestran descensos en los marcadores de inflamación (PCR, IL-6 y TNF α). (234-236)

Al parecer, las estatinas ejercen estos efectos inmunomoduladores por mecanismos muy diversos, que incluyen: 1) la disminución en la formación de las balsas de lípidos y del reclutamiento de moléculas de comunicación intercelular; 2) la inhibición de la señalización intracelular; 3) la supresión de la expresión de las moléculas de adhesión y, 4) la alteración de la capacidad de las células dendríticas para inducir proliferación y activación de células T. (232)

A nivel clínico en la población infectada por el VIH, el uso de las estatinas se ha asociado a un aumento de la supervivencia, independiente de los cambios en el perfil lipídico. (235, 236) Este descenso de la mortalidad global se ha atribuido a un descenso de los eventos cardiovasculares y de la aterosclerosis, pero, incluso en mayor medida, ha sido consecuencia del descenso de otros eventos no-cardiovasculares como las complicaciones hepáticas, renales o neoplasias. (237-239)

Por ello, se prevé que en un futuro próximo, la administración de estatinas no estará limitada a la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular, sino que podría jugar un papel adicional en la reducción de la inflamación

sistémica inducida por el VIH en sujetos infectados por el VIH con o sin dislipemia asociada.

2.6 Aterosclerosis

La aterosclerosis precoz es más frecuente en pacientes infectados por el VIH que en los no infectados de la misma edad, (152, 159) es bien conocido que la aterosclerosis es, por sí misma, un proceso que se acompaña de inflamación persistente y activación inmune. (240)

El desarrollo de lesiones ateroscleróticas antes del inicio y durante el tratamiento antirretroviral podría ser parcialmente responsable de la elevación persistente de la inflamación y de la activación inmune de biomarcadores (células espumosas intra-placa y la disfunción endotelial).

En este sentido, el uso de estatinas en pacientes infectados por el VIH que reciben antirretrovirales podría frenar este círculo vicioso, tal y como se ha expuesto en el apartado anterior.

3. Diagnóstico precoz de la enfermedad cardiovascular

Al igual que en la población no infectada por el VIH, nuestro objetivo debería ser el diagnóstico precoz de la aterosclerosis, en fases iniciales, antes de la aparición de los eventos cardiovasculares.

Citaremos a continuación algunos de los métodos disponibles para el diagnóstico precoz, ensayados ya en esta población.

Del mismo modo que en la población general, el uso de **ecuaciones para el cálculo del riesgo cardiovascular** puede ayudar a estimar dicho riesgo en nuestros pacientes. Sin embargo, en la población infectada por el VIH el riesgo puede estar infraestimado puesto que no tienen en cuenta otros factores de riesgo destacable, propio de estos pacientes, como son la inflamación, la activación inmune, los trastornos de la coagulación, la enfermedad renal, el VIH en sí, o el tratamiento antirretroviral. Por este motivo, actualmente se está trabajando en la adaptación de dichas ecuaciones. Concretamente para la población infectada por el VIH, las estimaciones de riesgo de enfermedad cardiovascular han sido re-calibradas por los investigadores de la cohorte D:A:D y de otros grupos, generando un nuevo algoritmo de predicción adaptado a estos pacientes, con estimación del riesgo cardiovascular a 5 años. (241-244) Este modelo incorpora la exposición a inhibidores de la proteasa, además de los factores tradicionales de riesgo de cardiopatía coronaria (por ejemplo, la edad, el consumo de tabaco) y, como variable dependiente, los eventos coronarios (incluyendo infarto agudo de miocardio).

El **índice tobillo brazo** (ITB) es una técnica útil para la detección de pacientes asintomáticos, con riesgo cardiovascular elevado.

(245) Sin embargo, no existe todavía una validación clínica definitiva del índice tobillo brazo en pacientes infectados por el VIH ya que los datos existentes son discordantes. (246, 247)

Se trata de una prueba sencilla, barata, reproducible, que se determina con una sonda doppler (Hadeco bidop ES-100V3 con transductor de sonda de 8 MHz) y con un esfigmógrafo.

Este índice, resulta del cociente entre la presión medida en el miembro inferior y la del miembro superior ipsilateral. Un índice tobillo brazo es patológico cuando es inferior a 0,9 o mayor de 1,4.

Por otro lado, la disfunción endotelial es un marcador de pronóstico precoz de la enfermedad coronaria. (248, 249) Esta alteración primaria del lecho vascular es la primera etapa de la aterosclerosis y precede a la formación de la placa aterosclerótica. Disponemos de diferentes pruebas funcionales no invasivas para evaluar el endotelio vascular; algunos métodos de imagen pueden identificar calcio en la arteria coronaria (tomografía computarizada), detectar placas vulnerables (resonancia magnética), medir el espesor de la íntima-media carotídea (ecocardiografía tridimensional) o evaluar la elasticidad de la pared arterial (velocidad de la onda de pulso). (249-252)

La medición del grosor de la íntima-media de carótídea a través de la **ecografía doppler**, es quizás la técnica más común para evaluar la formación de placas de ateroma, convirtiéndose en uno de los *Gold Standard*, capaz de predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular en la población general, (253, 254) y en pacientes infectados por el VIH. (255) Es un test no invasivo, a través del cual se miden las paredes de la carótida,

mediante el uso de ultrasonido en modo bidimensional (transductor lineal de alta resolución de 7,5MHz de frecuencia para la imagen en tiempo real de los troncos supraórticos y de 2,5Mhz para el estudio doppler).

Otras pruebas pueden facilitar igualmente la detección de la aterosclerosis subclínica en sujetos de más bajo riesgo. Una de estas pruebas consiste en el estudio de la elasticidad arterial mediante la medición de **la velocidad de onda de pulso (VOP)**. Los resultados de esta técnica sencilla y reproducible permiten medir la aterosclerosis subclínica, mediante el grado de rigidez arterial. Dicha alteración se asocia a todas las causas de morbi-mortalidad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria, y a accidente cerebrovascular en individuos no infectados por el VIH.

Los primeros estudios publicados sobre la rigidez arterial en pacientes infectado por el VIH, todos casos-contróles, revelan que las personas infectadas por el VIH presentan mayor rigidez arterial que los controles no infectados, ajustados por edad y sexo. (248-252)

Este hallazgo está probablemente asociado con el envejecimiento prematuro de esta población y otras características de la infección por VIH, incluyendo la duración de la terapia antirretroviral, (256-258) y el tiempo desde diagnóstico. (256, 257) Sin embargo, son necesarios estudios a mayor escala para definir mejor el efecto de los distintos factores sobre la elasticidad vascular en el individuo infectado por el VIH.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

A continuación se describen las hipótesis y los objetivos planteados en los 3 trabajos que conforman la presente tesis doctoral:

ARTÍCULO 1:

“Polymorphisms in LPL, CETP, and HL Protect HIV-Infected Patients from Atherogenic Dyslipidemia in an Allele-Dose-Dependent Manner”

ARTÍCULO 2:

“Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in HIV-Infected Patients Compared With a Healthy Population”

ARTÍCULO 3:

“Prevalence of Ischemic Heart Disease and Management of Coronary Risk in Daily Clinical practice: Results from a Mediterranean Cohort of HIV-Infected Patients.”

ARTÍCULO 1:

“Polymorphisms in LPL, CETP, and HL Protect HIV-Infected Patients from Atherogenic Dyslipidemia in an Allele-Dose-Dependent Manner”

Hipótesis:

1. Ciertos polimorfismos genéticos o haplotipos están estrechamente asociados con anomalías metabólicas en el perfil lipídico de la población infectada por el VIH.

Esta hipótesis se basa en los datos de los primeros estudios realizados en pacientes infectados por el VIH que han demostrado que ciertas variantes genéticas aisladas, polimorfismos [SNP], pueden asociarse a las alteraciones lipídicas observadas en una proporción del 6-7%, proporción similar o incluso mayor a la atribuida a la terapia antirretroviral.

Objetivo general:

1. Comprobar si la combinación de distintas variantes genéticas en los genes responsables de la formación y eliminación de las partículas remanentes de la circulación ayudan a discriminar a los pacientes infectados por el VIH con niveles altos de triglicéridos y bajos de colesterol-HDL, es decir, pacientes con un perfil aterogénico, marcador claro de riesgo metabólico y cardiovascular.

Objetivos específicos:

1. La caracterización metabólica y genética de 321 pacientes infectados por el VIH-1 en tratamiento antirretroviral a través de la determinación de:

- a. Perfil lipídico y determinación de lipoproteínas (colesterol total, colesterol-LDL, el colesterol-HDL y triglicéridos).
- b. Determinación de partículas remanentes de colesterol.
- c. Determinación del perfil genético a través del estudio de los genes implicados en la formación y eliminación de las partículas remanentes de la circulación:
 - Genes asociados con la formación de las partículas remanentes: la apolipoproteína A5 ApoA5 (-1131T> C y S19W), apolipoproteína C3 ApoC3 (SstI y 1100C> T), lipoproteína lipasa LPL (C447G y N291S), proteína de transportadora de ésteres colesterol CETP (Taq I), lipasa hepática (LH), y proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MPT).
 - Genes implicados en la eliminación de las partículas remanentes de la circulación: ApoE (genotipos E2, E3 y E4), LRP5 (rs7116604 y rs3781600), VLDLR, ApoA5, ApoC3, LPL, CETP, LH y MTP.

ARTÍCULO 2:

“Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in HIV-Infected Patients Compared With a Healthy Population”

Hipótesis:

1. Un alto porcentaje de nuestros pacientes tienen aterosclerosis subclínica. Por esta razón, el uso de métodos no invasivos debe incorporarse a la evaluación rutinaria de los pacientes infectados por el VIH.

2. La medición de la rigidez arterial es un método válido para evaluar el riesgo cardiovascular en estos pacientes, puesto que la pérdida de la elasticidad arterial está asociada a un mayor riesgo.

Estas hipótesis se plantearon en base a estudios recientes que indican que la disfunción endotelial y la rigidez arterial son marcadores tempranos de enfermedad coronaria. La rigidez arterial es el primer estadio de aterosclerosis, precedente a la formación de la placa aterosclerótica. Por ello, el uso de técnicas no invasivas para el diagnóstico de las alteraciones de la elasticidad arterial podrían ayudar al diagnóstico temprano de aterosclerosis subclínica en pacientes infectados por el VIH.

Objetivos:

Para responder a las hipótesis previas, se plantearon los siguientes objetivos:

1. Identificar a los pacientes con rigidez arterial como marcador subclínico de aterosclerosis, midiendo la elasticidad arterial en

las arterias carótidas y femorales a través de la determinación de la velocidad de onda de pulso.

2. Identificar los factores de riesgo asociados con el deterioro de la elasticidad arterial en pacientes infectados por el VIH entre las características relacionadas con el VIH, la terapia antirretroviral, los factores de riesgos cardiovasculares tradicionales, etc.

ARTÍCULO 3:

“Prevalence of Ischemic Heart Disease and Management of Coronary Risk in Daily Clinical practice: Results from a Mediterranean Cohort of HIV-Infected Patients.”

Hipótesis:

1. La prevalencia de eventos coronarios en la población infectados por el VIH es alta.
2. El manejo de los factores de riesgo cardiovascular modificables en la práctica clínica de nuestros pacientes es subóptimo para disminuir el riesgo cardiovascular y la tasa de eventos coronarios en esta población.

Objetivos:

Para responder a las hipótesis, se plantearon como objetivos:

1. Determinar la prevalencia de eventos coronarios en una cohorte mediterránea de pacientes infectados por el VIH-1.
2. Evaluar los cambios en los factores de riesgo cardiovascular modificables antes y después del evento coronario, comparando la prevalencia de estos factores de riesgo en la práctica clínica en tres momentos: a) antes de iniciar la terapia antirretroviral, b) en el momento del evento coronario y c) después del evento (la última visita disponible hasta junio 2011).

METODOS

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

ARTÍCULO 1

Se realizó un estudio transversal, observacional (de Junio 2008 a Diciembre 2008), para determinar la caracterización genética y metabólica de 321 pacientes infectados por el VIH-1 en tratamiento antirretroviral estable durante al menos 6 meses, que asistían de forma rutinaria a la consulta externa del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, y que aceptaron participar.

En el estudio participaron 2 centros:

- Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona (Barcelona). Centro responsable de la inclusión de los pacientes, recogida de datos clínicos, la realización de análisis de sangre y el posterior envío de muestras al laboratorio de referencia.
- Unitat de Recerca en Lípidos i arteriosclerosis, Reus, Tarragona. Centro dedicado a la investigación sobre el metabolismo de lípidos, los mecanismos implicados en la aterosclerosis, las manifestaciones clínicas (enfermedades cardiovasculares) y sus factores de riesgo en general desde 1985. En este estudio, los investigadores de este centro fueron los responsables de la determinación de los parámetros lipídicos y genéticos.

ARTÍCULO 2

Se realizó un estudio transversal, observacional, comparativo caso-control (de Enero 2010 a Diciembre 2011), para diagnosticar la aterosclerosis subclínica mediante la medición de la elasticidad arterial en 261 participantes apareados por

edad y sexo: 174 pacientes infectados por el VIH atendidos consecutivamente en la consulta externa de nuestro hospital (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Barcelona) y 80 controles no infectados por el virus del VIH, que aceptaron participar.

La medición de la elasticidad arterial se realizó mediante la determinación de la velocidad de onda de pulso. Para ello se utilizó un dispositivo automático no invasivo (Complior, Artech-Medical, Pantin, Francia). Esta determinación fue realizada por el mismo médico, en la misma sala, a la misma hora del día (09 am-12 am). La rigidez arterial fue considerada cuando la velocidad de onda de pulso fue superior a 11 en los sujetos entre 20 a 40 años, superior a 12 entre 41 a 59 años y superior a 13 en mayores de 60 años.

Antes de realizar la determinación de la velocidad de onda de pulso, se cumplimentó un cuestionario para obtener la información referente a las características sociodemográficas (edad, sexo, raza); antecedentes personales o familiares de enfermedad cardiovascular, antecedentes personales de otras enfermedades concomitantes (patología renal, coinfección por hepatitis, osteoporosis, etc.); uso de la terapia concomitante (tratamiento para la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes); la práctica de ejercicio regular (al menos 3 horas a la semana de ejercicio cardiovascular); y el consumo de drogas, alcohol y tabaco, incluida la fecha, hora y cantidad relacionada con el último consumo de tabaco, alcohol o café (previo a la realización del estudio).

La presión arterial, la frecuencia cardíaca, el peso y la altura fueron registrados inmediatamente antes de la determinación de la prueba.

ARTÍCULO 3

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en dos hospitales universitarios de Barcelona, para determinar la prevalencia de eventos coronarios en una cohorte mediterránea de pacientes infectados por el VIH. Asimismo, se evaluó el manejo de los factores de riesgo cardiovascular en aquellos pacientes con historia de evento coronario, a lo largo del tiempo.

Se identificó a aquellos pacientes infectados por el VIH con antecedentes de un evento coronario previo (de Abril 1983 a Junio 2011) de las bases de datos de la unidad de VIH, servicio de medicina interna y departamento de cardiología/coronaria de dos hospitales universitarios de Barcelona (Hospital Universitario de Sant Pau y el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol), la base de datos contenía información sobre 3.760 pacientes infectados por el VIH.

Se determinó la prevalencia de eventos coronarios en pacientes con infección por el VIH mediante la evaluación del número de personas por 1.000 habitantes que presentaron un evento coronario entre la fecha del diagnóstico de la infección por el VIH y la última visita registrada dentro del período de estudio (Junio 2011).

Posteriormente se evaluaron los cambios en los factores de riesgo cardiovasculares modificables antes y después del evento coronario en los 81 pacientes que habían sufrido un evento coronario. Para ello se comparó la prevalencia de estos factores de riesgo en tres períodos de tiempo: a) antes de iniciar el tratamiento antirretroviral, b) en el momento del evento coronario, y c) después del evento (la última visita disponible hasta Junio 2011).

Se registró información referente a la historia personal y familiar de hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, eventos cardiovasculares previos, nefropatía, índice de masa corporal, la coinfección por hepatitis, terapias concomitantes (tratamiento para la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes), el tabaquismo, el consumo de alcohol y la práctica de ejercicio.

Infarto agudo de miocardio fue definido de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC) códigos 042 (y todos los subtipos), 043, 044,9, 079,53, y V08. Niveles altos de colesterol en los adultos se definió utilizando los criterios del National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III); hipertensión fue definida como la presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg, la presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg, o la necesidad de medicamentos antihipertensivos y/o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Se consideró que los pacientes tenían dislipidemia cuando su nivel de colesterol total era >200 mg/dl y/o el nivel de colesterol-LDL era >100 mg/dl y/o triglicéridos >200 mg/dL o si estaban tomando tratamiento hipolipemiente.

Las características socio-demográficas e información relacionada con el VIH, en los 3 estudios, fueron obtenidas de los datos registrados en la historia clínica de los pacientes. Se registró: edad, sexo, raza, tiempo desde el diagnóstico de VIH, grupo de riesgo, diagnóstico previo de sida (definido de acuerdo con la definición del Centro para el Control de Enfermedades de Prevención de la categoría C), tiempo en tratamiento antirretroviral, tiempo en TARGA, nadir de células T CD4+ y la exposición acumulada a los medicamentos antirretrovirales tales como los inhibidores de la transcriptasa

inversa análogos de nucleósidos (abacavir), no nucleósidos e inhibidores de la proteasa, así como la carga viral basal, el recuento de células T CD4+, perfil lipídico, glicemia y filtrado glomerular.

PUBLICACIONES

ARTÍCULO 1

Polymorphisms in LPL, CETP, and HL Protect HIV-Infected Patients from Atherogenic Dyslipidemia in an Allele-Dose-Dependent Manner.

Montse Guardiola¹, Patricia Echeverria^{2,3},
Marta González¹, Joan C. Vallvé¹, Jordi Puig²,
Bonaventura Clotet^{2,3,4}, Josep Ribalta¹, y
Eugenia Negredo.^{2,3,4}

¹Unitat de Recerca en Lipids i Arteriosclerosi, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universitat Rovira i Virgili, Reus, España.

²Fundació Lluita contra la Sida, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

³Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

⁴Universitat de Vic-Universitat Central de Barcelona, Barcelona, España.

AIDS Research and Human retrovirus 2015; 31 (9): 882-8. doi: 10.1089/AID.2015.0061. Epub 2015 Jul 20.

AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES
Volume 31, Number 00, 2015
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/aid.2015.0061

Polymorphisms in *LPL*, *CETP*, and *HL* Protect HIV-Infected Patients from Atherogenic Dyslipidemia in an Allele-Dose-Dependent Manner

Montse Guardiola,¹ Patricia Echeverria,² Marta González,¹ Joan C. Vallvé,¹ Jordi Puig,²
Bonaventura Clotet,² Josep Ribalta,¹ and Eugènia Negredo^{2,3}

Abstract

HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) may be predisposed to a lipid profile, associated with increased cardiovascular risk, derived from having high triglycerides (TG) and low high-density lipoprotein cholesterol (HDLc) levels. We propose that genetic variability leaves some HIV-infected patients more predisposed to this lipid profile than others. We performed a cross-sectional, observational study including 321 antiretroviral-treated HIV-infected patients classified as normolipidemic ($n = 173$) or presenting with high TG (≥ 1.7 mmol/liter) and low HDLc [< 1.02 (men) or 1.28 mmol/liter (women)] ($n = 148$) to investigate the impact of 13 polymorphisms of 9 genes affecting lipid metabolism (*APOA5*, *APOC3*, *LPL*, *CETP*, *HL*, *MTP*, *APOE*, *LRP5*, and *VLDLR* genes). The polymorphism rs328 in *LPL* was 40% significantly more frequent in normolipidemics ($p = 0.018$), and in the same group, polymorphisms rs708272 in *CETP* and rs1800588 in *HL* were 10% significantly more frequent ($p = 0.037$ for both polymorphisms). Patients who presented a combination of one to six alleles from these polymorphisms had 10% increased HDLc levels [1.13 (0.40) vs. 1.24 (0.23) mmol/liter, $p = 0.002$] and a trend toward lower triglycerides [2.23 (2.34) vs. 1.89 (1.24) mmol/liter] and lower remnant-like particle cholesterol (RLPc) [16.41 (11.42) vs. 12.99 (11.69) mmol/liter]. This effect was dependent on the number of protective alleles and independent of the regimen administered. Polymorphisms in *LPL*, *CETP*, and *HL* protect HIV-infected patients from developing the dyslipidemia derived from high TG and low HDLc levels in a dose-dependent manner.

Introduction

IN HIV-INFECTED PATIENTS, dyslipidemia is to a significant extent attributed to the adverse effects of highly active antiretroviral therapy (HAART). Not all antiretroviral drugs have the same impact on metabolic parameters.^{1–6} Increased triglycerides (TG) together with decreased high-density lipoprotein cholesterol (HDLc) are characteristically observed in HIV patients undergoing HAART receiving protease inhibitors (PIs).⁷ PIs are the antiretroviral drugs most associated with cardiovascular events, which mainly occur secondary to lipid profile abnormalities.⁸

Epidemiological evidence supports the concept of an inverse relationship between plasma TG and HDLc levels,⁹ as well as the importance of this tandem on cardiovascular risk.¹⁰

TG is the driving force of this atherogenic profile. It starts with decreased fatty acid trapping in adipose tissue, which induces increased hepatic synthesis and secretion of TG-rich particles, the very-low-density lipoproteins (VLDLs).¹¹ These VLDLs are larger, contain more TG, and possess a greater content of apoCIII, the inhibitor of lipoprotein lipase (LPL), compared to apoCII, resulting in reduced LPL activity, and consequently less TG hydrolysis.¹² The resulting lipoprotein particles are poorly recognized by both the low-density lipoprotein-receptor (LDLR) and LRP (LDLR-related protein), which are responsible for their clearance from the circulation.¹³ This increases the time that these lipoproteins remain in circulation and allows for the formation of more remnant-like particles (RLPs). Due to the actions of cholesteryl ester transfer protein (CETP) and hepatic lipase

¹Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain.

²Fundació Lluita contra la Sida, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

³Universitat de Vic-Universitat Central de Barcelona, Barcelona, Spain.

(HL), these particles become small dense LDL (sdLDL), which are highly susceptible to oxidation and proatherogenic, as they are associated with at least a 3-fold increase in cardiovascular risk.¹⁴ CETP and HL also promote changes causing large cholesterol-rich HDL particles to become TG rich and cholesterol poor.¹⁵ The hydrolysis of TG induces rapid changes that yield much smaller alpha HDL particles, which are subject to renal excretion due to their small sizes.

Therefore, increased TG levels induce low HDLc levels after a metabolic cascade in which several proteins and enzymes participate.

The aim of the present study is to test whether a combined analysis of the genetic variants in genes responsible of this metabolic cascade helps discriminate those HIV patients with high TG and low HDLc levels, a well-known atherogenic profile. For that we have genotyped the common variants in apolipoprotein A5 (*APOA5*), *APOC3*, *LPL*, *CETP*, *HL*, microsomal triglyceride transfer protein (*MTP*), *APOE*, *LRP5*, and *VLDLR* genes in a group of HIV-infected patients.

Materials and Methods

Study design and participants

We performed a cross-sectional, observational study of all patients with confirmed HIV infection attending the outpatient clinic of a tertiary hospital over a 6-month period who had been receiving stable antiretroviral treatment for at least 6 months. All written informed consent (EO-08-012, version 2, May/2008) was obtained from all participants prior to study entry. Trial protocols were reviewed and approved by the appropriate institutional ethics committees of University Hospital Germans Trias i Pujol and fulfilled the stipulations of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice.

We performed genetic testing and determined the lipid profile of 321 HIV-infected patients. In 120 of these patients, we also measured levels of remnant-like particle cholesterol (RLPc).

Assessments

Clinical and HIV-related data. The relevant clinical data obtained from the patients' records were as follows: sociodemographic data (age, gender, race); personal or family history of premature coronary heart disease, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and other concomitant diseases (kidney disease, hepatitis coinfection); use of concomitant therapy (treatment for dyslipidemia, hypertension, and diabetes); and consumption of drugs and tobacco products. We also obtained HIV-related data: time since HIV diagnosis; risk behavior; nadir CD4 T cell count; time on antiretroviral therapy; and current exposure to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), and PIs. Body mass index was recorded and lipodystrophy assessed. We considered lipodystrophy when the patient self-reported central fat accumulation or peripheral fat loss and the physician confirmed the corporal fat redistribution.

Plasma HIV-1 RNA levels and CD4 T cell count were also recorded. CD4 and CD8 T cell counts were performed using flow cytometry, and plasma HIV-RNA was determined using the AMPLICOR HIV-1 MONITOR Test, v. 1.5 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

Lipid metabolism assessment. Lipid parameters were always assessed after at least 10 h of fasting. Lipid and lipoprotein parameters (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and TG levels) were determined in all participants at the time of the genetic study, as were apolipoprotein A and B levels.

RLPc levels were measured in plasma according to the method described by Nakajima *et al.*¹⁶ using the RLP-Cholesterol Assay Kit (Jimro-II, Japan Immunoresearch Laboratories, Tokyo, Japan). Briefly, the technique involved the addition of plasma EDTA (5 μ l) to a 300- μ l gel suspension of antihuman apoA-I and apoB-100 mouse monoclonal antibodies bound to Sepharose. Two hundred microliters of the supernatant containing unbound fraction was analyzed using a sensitive cholesterol assay in a Cobas Mira centrifugal analyzer (Roche, Laval, Quebec, Canada).

Patients were considered to have high TG levels (when ≥ 1.7 mmol/liter) and low HDL cholesterol levels (when < 1.02 mmol/liter for men or 1.28 mmol/liter for women) at time of the study ($n = 148$). Conversely, patients were considered to be normolipidemic when their TG levels were lower than 1.7 mmol/liter and HDL cholesterol levels higher than 1.02 mmol/liter (men) or 1.28 mmol/liter (women) and they were not receiving any lipid-lowering drugs ($n = 173$).

Genotyping. All patients were genetically characterized; DNA was isolated from EDTA blood samples following standard protocols. Thirteen polymorphisms were selected in nine genes involved in the processes responsible for TG metabolism and TG-rich lipoprotein synthesis, metabolism, and clearance: (1) polymorphisms involved in the formation of remnant particles: *APOA5* (rs662799 and rs3135506), *APOC3* (rs5128 and rs4520), *LPL* (rs328 and rs268), *CETP* (rs708272), *HL* (rs1800588), *MTP* (rs1800591) and (2) genes involved in the removal of remnant particles from circulation: *APOE* (rs7412 and rs429358), *LRP5* (rs7116604), and *VLDLR* (rs1454626). Genotypes were determined using Sequenom MassARRAY iPLEX platform (Sequenom, San Diego, CA) based on allele-specific MALDI-TOF mass spectrometry assay. Genotyping was performed at the Spanish National Genotyping Center.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using SPSS version 19 (SPSS Inc, Chicago, IL). All the study variables are represented descriptively. Continuous variables are described using the mean (SD). Hardy-Weinberg equilibrium was evaluated using the chi-squared test, and allele frequencies were calculated by allele counting. ANOVA was performed to compare the mean values of lipids according to genotype. All the associations were adjusted for age, gender, and the variable antiretroviral treatment, which was considered favorable to lipid profile when the combination included an NNRTI, atazanavir, or darunavir, and unfavorable when the combination included lopinavir or fosamprenavir.

Results

Participants

We studied 321 HIV-infected patients (men, 77.6%), with a mean (SD) age of 45.5 (7.2) years. At the time of the study,

SNPS PROTECTING FROM DYSLIPIDEMIA IN HIV

3

the mean follow-up since diagnosis of HIV infection was 18.6 (12.2) years, and the mean time receiving antiretroviral treatment was 13.4 (5.2) years. The most frequent treatment was a PI-based regimen (63.2%), which patients had been taking for a mean of 7.9 (5.2) years (41.4% taking a PI less likely to cause dyslipidemia and 14.9% a PI likely to cause dyslipidemia) (Table 1).

T1 ▶

As for cardiovascular risk factors, almost half of the patients were smokers (43.3%), 11.1% had hypertension, and 9% had diabetes. An altered lipid parameter (either total cholesterol levels >5.12 mmol/liter or TG >1.7 mmol/liter) was detected in 24.6% of the patients, and 48.1% were taking a lipid-lowering drug (Table 1).

At the time of the genetic analysis, 15% of the patients had high TG and low HDLc levels. These patients were mostly

men and older than normolipidemic patients. In addition to high levels of TG and low levels of HDLc cholesterol (as expected for definition of the group) they had significantly higher levels of RLPC (Table 2).

◀T2

Genotyping and association with high TG and low HDLc levels

All patients were genotyped for common variants in key genes in the development of the lipid profile derived from having high TG and low HDLc levels (see Supplementary Table S1; Supplementary Data are available online at www.liebertpub.com/aid).

◀ST1

All polymorphisms were in Hardy-Weinberg equilibrium, and the genotype frequencies were consistent with those reported in the literature.¹⁷⁻²¹

Supplementary Table S1 shows the minor allele frequencies for each polymorphism according to the presence or absence of high TG and low HDLc levels. When we compared frequencies between both groups, we found that the rare allele rs328 of LPL was 40% more frequent in normolipidemic patients ($p=0.018$) and that the rare alleles rs708272 in CETP and rs1800588 in HL were also 10% more frequent in normolipidemic patients ($p=0.037$ for both polymorphisms).

Forty-eight patients were homozygous for all three wild-type variants, and 273 patients carried between one and five copies of any of the three protective alleles. Among normolipidemic patients, 90% of patients were carrying at least one of the three protective variants, whereas in the group with high TG and low HDLc levels a significantly lower percentage (75%) of patients was carrying this protective combination ($p=0.003$). Moreover, a dose effect was observed in the accumulation of rare alleles of the three protective polymorphisms. Figure 1 shows that the percentage of normolipidemic patients increased with the accumulation of rare alleles and decreased in patients with high TG and low HDLc levels ($p=0.014$). This effect was independent of the therapy received by the patients.

◀F1

Genotyping and association with lipid parameters

When we analyzed the effect of the protective combination with regard to lipid parameters, no differences were found in levels of total cholesterol, LDLc, and non-HDLc. However, with regard to lipid parameters characteristic of the lipid profile derived from having high TG and low HDLc levels, patients carrying the protective combination showed a marked trend toward higher HDLc levels [1.13 (0.40) vs. 1.24 (0.23) mmol/liter, $p=0.054$], lower TG levels [2.23 (2.34) vs. 1.89 (1.24) mmol/liter, $p=0.068$], and lower RLPC [16.41 (11.42) vs. 12.99 (11.69) mmol/liter, $p=NS$] than patients not carrying the protective variants. The association with these lipid parameters also showed a dose effect in the accumulation of rare alleles of the three protective polymorphisms (Fig. 2).

◀F2

We also analyzed the influence of the remaining genetic variants on fasting circulating lipids. Patients carrying the rare allele in rs3135306 (APOA5) had a 9% increase in circulating TG levels ($p=0.002$) and a 10% decrease in HDLc levels ($p=0.005$); patients carrying rs7116604 (LRP5) had a 13% increase in RLPC levels ($p=0.036$); and patients carrying the rare allele rs266 in LPL had a 22% increase in

TABLE 1. EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, AND HIV-RELATED CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION

Parameter	Mean (SD) or % (n = 321)
Age, years (mean, SD)	45.5 (7.2)
Patients >40 years (%)	22.1
Patients >60 years (%)	5.1
Gender (male) (%)	77.6
White (%)	98.6
HCV coinfection (%)	42
HBV coinfection (%)	4.5
HIV-related characteristics	
Time since diagnosis of HIV infection, years (mean, SD)	18.6 (12.2)
HIV infection >5 years (%)	42.4
Cumulative exposure to antiretrovirals	13.4 (5.2)
Cumulative exposure to PI, years (mean, SD)	7.9 (5.2)
Cumulative exposure to NNRTI, years (mean, SD)	4.7 (4.2)
Current antiretroviral therapy	
Protease inhibitors (%)	63.2
Atazanavir or darunavir (%)	41.4
Loxaprevir/ritonavir or fosamprenavir (%)	14.9
NNRTI (%)	32.5
Nadir CD4 cell count/ μ l (mean, SD)	182 (143)
Nadir CD4 <200 cell count/ μ l (%)	59.5
CD4 cell count/ μ l (mean, SD)	537.7 (218)
CD4 <200 cell count/ μ l (%)	10.9
HIV-RNA ≤ 50 copies/ml (%)	80.3
Cardiovascular risk factors	
Family history of coronary heart disease (%)	30.9
Smoking (%)	43.3
Dyslipidemia (%)	24.6
Use of lipid-lowering agents (%) ^a	48.1
Hypertension (%)	11.1
Use of anti-hypertensive treatment (%) ^a	50
Diabetes mellitus (%)	5
Use of antidiabetic treatment (%) ^a	75

^aPercentage of subjects requiring concomitant treatment. Data were reported as mean (SD). HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; PI, protease inhibitor; NNRTI, nonnucleoside analog reverse-transcriptase inhibitor.

TABLE 2. LIPID PROFILE

	Normolipidemic patients (n=173)	Patients with high TG and low HDLc (n=148)	p
Age (years)	43.9 (8.23)	47.33 (7.47)	<0.001
Gender (% males)	69.4	87.8	<0.001
Total cholesterol (mmol/liter)	4.07 (0.65)	4.72 (1.00)	<0.001
Triglycerides (mmol/liter)	1.09 (0.30)	3.04 (1.95)	<0.001
LDL cholesterol (mmol/liter)	2.26 (0.59)	2.52 (0.91)	0.004
HDL cholesterol (mmol/liter)	1.54 (0.36)	0.91 (0.21)	<0.001
Non-HDL cholesterol (mmol/liter)	2.77 (0.60)	3.81 (0.92)	<0.001
RLP cholesterol (mg/dl) ^a	9.30 (7.18)	20.42 (15.32)	<0.001

^aDetermined in a subgroup of 120 patients. Values are expressed as mean (SD). TG, triglycerides; HDLc, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; RLP, remnant-like particle.

ST2 ▶ HDLc levels ($p=0.001$) (Supplementary Table S2). All the analyses were adjusted for age, gender, and antiretroviral treatment.

None of the polymorphisms in MTP, APOE, VLDLR, or APOC3 was significantly associated with lipid parameters.

Discussion

Lipid alterations in HIV-infected patients were reported prior to the introduction of antiretroviral drugs; however, dyslipidemia is more pronounced and prevalent in patients receiving antiretroviral therapy. The severity of dyslipidemia depends on the regimen, and some PIs are usually more potent inducers of this condition than the other antiretroviral families.⁸ Potential mechanisms for PI-related dyslipidemia include stimulation of VLDL synthesis in the liver and inhibition of lipoprotein lipase activity in adipose tissue.²² Both processes can induce high TG and low HDLc levels and thus cause atherogenic dyslipidemia (AD), which is characterized by changes in the lipid and lipoprotein profile (increased levels of TG, RLPc, and apoB-containing lipoproteins, as well as decreased HDLc levels).²³

Hypertriglyceridemia is a complex condition that is influenced by interactions between various genetic and environmental factors. Analysis of the effect of genetics on dyslipidemia associated with antiretroviral therapy shows that several genes play a role in the modulation of common

lipid parameters in HIV-infected patients.²⁴ However, the contribution of genetic factors to AD in HIV-infected patients has not been addressed. We hypothesized that the combined analysis of polymorphisms in candidate genes for AD can provide clinically useful complementary information.

In the present study, we determined 13 representative polymorphisms in nine genes selected for their key role in the development of AD in the HIV-infected population (APOA5, APOC3, LPL, APOE, CETP, LRP5, VLDLR, HL, and MTP). To the best of our knowledge, this is the first analysis of variants in genes that were specifically selected for their involvement in AD.

Our results show that key variants in the LPL, HL, and CETP genes are underrepresented in HIV-infected patients who developed AD. Rare alleles in rs1800588 in HL and rs708272 in CETP were 10% more frequent in HIV-infected patients who did not develop AD; this percentage increased to 40% for the rs328 variant in LPL. Moreover, the role of these alleles was dose-dependent (Fig. 1). The percentage of normolipidemic patients increased gradually with the number of alleles carried, while exactly the opposite was true for dyslipidemic patients. The number of normolipidemic patients with maximum protection from these three polymorphisms was 65% higher than that of normolipidemic patients without protection from them (Fig. 1). This figure suggested a protective role for the polymorphisms against AD, which was actually confirmed by their association with lipids. The

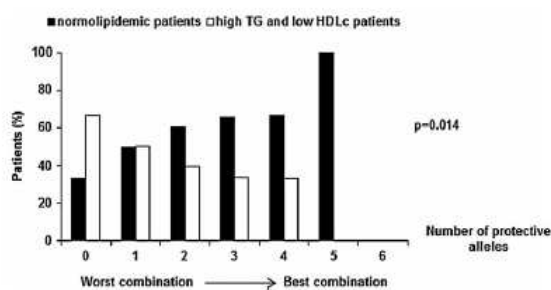


FIG. 1. An increased number of protective alleles correlates with the number of HIV-infected and normolipidemic patients and correlates inversely with the number of HIV-infected patients with high triglycerides (TG) and low high-density lipoprotein cholesterol (HDLc) levels.

SNPS PROTECTING FROM DYSLIPIDEMIA IN HIV

5

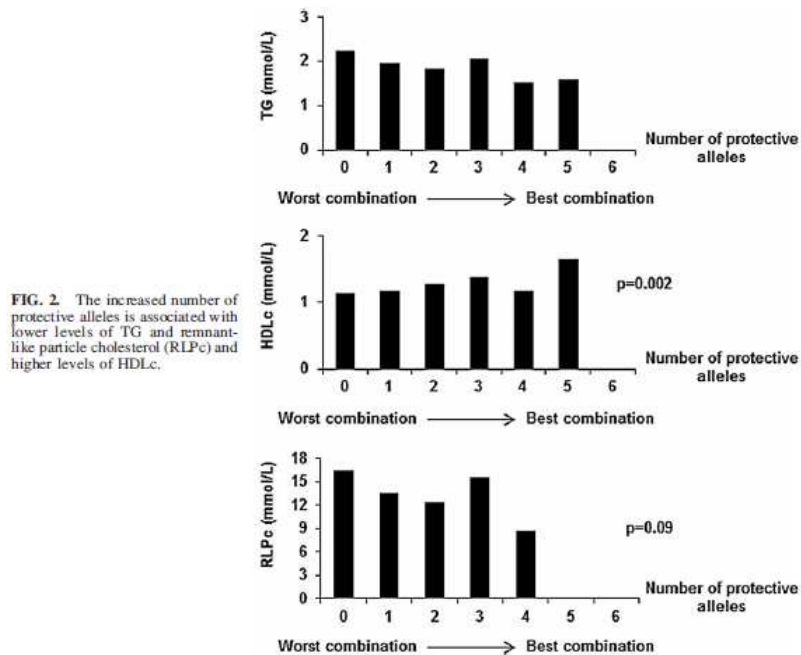


FIG. 2. The increased number of protective alleles is associated with lower levels of TG and remnant-like particle cholesterol (RLPc) and higher levels of HDLc.

combination of the three polymorphisms was associated with lower circulating TG and RLPc levels and higher HDLc levels.

Genes protect against AD via a number of mechanisms. The proteins coded by these genes are key elements in lipid metabolism, especially in modifying HDL particles. HL is a lipolytic enzyme that hydrolyzes TG and phospholipids in almost all lipoprotein fractions, with particular affinity for TG-enriched HDL particles. CETP is a plasma protein that facilitates the transport of TG from VLDL or LDL particles and exchanges them for cholesteryl esters from HDL particles, thus inducing changes in the lipid content and in the number and/or size of HDL and LDL particles. Consequently, variants in these genes have been reported to modulate HDLc levels.^{25,26} LPL is bound to the vascular endothelium, where its main function is hydrolysis of TG contained in lipoproteins and its activity is induced by the joint action of APOC2 and APOA5 and inhibited by APOC3.

The three genetic variants affect gene transcription by lowering enzyme activity (rs1800588 variant in HL),^{27,28} inducing a silent mutation (rs708272 in CETP),²⁹ or gener-

ating a premature stop codon in the protein sequence (rs328 variant in LPL),³⁰ leading to an increase in HDLc that is sometimes accompanied by a decrease in TG levels.

While polymorphisms in LPL, CETP, and HL protect against AD, as suggested by the statistically significant differences in allele frequencies between normolipidemic and AD patients, a modulatory role can be attributed to some of the other polymorphisms studied.

Among our HIV-infected patients, those carrying polymorphisms in APOA5 and LRP5 tended to have a more atherogenic profile owing to increased plasma TG, decreased HDLc, and increased cholesterol transported in RLP, which accumulates in antiretroviral-treated HIV-infected patients and is a cardiovascular risk factor.³¹ These findings were similar to those reported in the literature.³¹⁻³³

APOA5 plays an important role in modulating TG metabolism, postprandial TG, lipoprotein size, and other atherosclerotic markers.³⁴⁻³⁶ Our results for the APOA5 gene variants are consistent with those of a previous study in which we analyzed the effect of a promoter polymorphism in APOA5³⁷ and found that those HIV-infected patients with an APOA5 variant who were receiving PI-based therapy

presented significantly higher TG and decreased HDLc levels than those without the variant.^{34,38}

We also described a new genetic association with AD. LRP5 is a receptor linked to the Wnt signaling pathway, which plays a key role in glucose metabolism. Mice lacking LRP5³⁹ develop glucose intolerance and present increased cholesterol levels.⁴⁰ We genotyped an LRP5 tagSNP (rs7116604) in our HIV-infected patients and found that carriers of the rare alleles had significantly higher cholesterol levels in circulating RLPC. This result is consistent with those of a study showing that another member of the LDLR-related proteins, LRP1, is involved in chylomicron remnant clearance from the bloodstream.⁴¹

The cross-sectional design of our study and the small sample size do not allow us to draw robust conclusions on the association between polymorphism in genes associated with lipid metabolism and the effect of ARV treatment in HIV-infected patients. However, our results provide relevant data that warrant prospective and larger studies.

In summary, we describe how polymorphisms in LPL, CETP, and HL protect HIV-infected patients from developing AD in a dose-dependent manner. Since some genetic variations are predictors of changes in lipid parameters, genetic information could help physicians to individualize patient management and thus reduce cardiovascular risk.

Acknowledgments

This study was supported by the Spanish AIDS network "Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA" (RD06/0006), the Gala contra la Sida, Barcelona 2011, and grants from the "Instituto de Salud Carlos III" (PII 2/01766, Madrid, Spain). Montse Guardiola and Patricia Echeverría contributed equally to this work.

Author Disclosure Statement

AUI ► No competing financial interests exist.

References

1. Worm SW, Sabin C, Weber R, *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* 2010;201:318–330.
2. Arathoon E, Schneider S, Baraldi E, *et al.*: Effects of once-daily darunavir/tritonavir versus lopinavir/tritonavir on metabolic parameters in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 96: ARTEMIS. *Int J STD AIDS* 2013;24:12–17.
3. Calvo M and Martínez E: Update on metabolic issues in HIV patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9:332–339.
4. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, *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;189:1056–1074.
5. Martínez E, González-Corlón A, Ferrer E, *et al.*: Early lipid changes with atazanavir/tritonavir or darunavir/tritonavir. *HIV Med* 2014;15:330–8.
6. Santos JR, Moltó J, Llibre JM, *et al.*: Antiretroviral simplification with darunavir/tritonavir monotherapy in routine clinical practice: Safety, effectiveness, and impact on lipid profile. *PLoS One* 2012;7:e37442.
7. Moyle G: Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(Suppl 1):S19–26.
8. Frös-Møller N, Sabin CA, Weber R, *et al.*: Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993–2003.
9. Sacks FM: The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: Expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002;90:139–143.
10. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, and Gyntelberg F: Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1114–1120.
11. Subramanian S and Chait A: Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821:819–825.
12. Kersten S: Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta* 2014;1841:919–33.
13. Williams KJ and Chen K: Recent insights into factors affecting remnant lipoprotein uptake. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:218–228.
14. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, *et al.*: Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917–1921.
15. Clay MA, Newham HH, Forte TM, and Barter PJ: Cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase activity promote shedding of apo A-I from HDL and subsequent formation of discoidal HDL. *Biochim Biophys Acta* 1992;1124:52–58.
16. Nakajima K, Saito T, Tamura A, *et al.*: Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-I immunofluorescence mixed gels. *Clin Chim Acta* 1993;223:53–71.
17. Ariza MJ, Sanchez-Chaparro MA, Baron FJ, *et al.*: Additive effects of LPL, APOA5 and APOE variant combinations on triglyceride levels and hypertriglyceridemia: Results of the ICARIA genetic sub-study. *BMC Med Genet* 2010;11:66.
18. Liu Y, Ordovas JM, Gao G, *et al.*: Pharmacogenetic association of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and lipid responses to fenofibrate: The genetics of lipid-lowering drugs and diet network study. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:161–169.
19. Van Acker BA, Botma GJ, Zwinderman AH, *et al.*: High HDL cholesterol does not protect against coronary artery disease when associated with combined cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase gene variants. *Atherosclerosis* 2008;200:161–167.
20. Riancho J, Garcia-Ibarbia C, Perez-Nunez MI, *et al.*: Genetic polymorphisms of the Wnt receptor LRP5 are differentially associated with trochanteric and cervical hip fractures. *Calcif Tissue Int* 2012;90:137–143.
21. Phillips C, Mullan K, Owens D, and Tomkin GH: Microsomal triglyceride transfer protein polymorphisms and lipoprotein levels in type 2 diabetes. *QJM* 2004;97:211–218.
22. Carpentier A, Patterson BW, Uffelman KD, *et al.*: Mechanism of highly active anti-retroviral therapy-induced hyperlipidemia in HIV-infected individuals. *Atherosclerosis* 2005;178:165–172.
23. Ginsberg HN: New perspectives on atherogenesis: Role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 2002;106:2137–2142.

SNPS PROTECTING FROM DYSLIPIDEMIA IN HIV

7

24. Veloso S, Peraine J, Vilades C, *et al.*: Pharmacogenetics of the metabolic disturbances and atherosclerosis associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Curr Pharm Des* 2010;16:3379-3389.
25. Humphries SE, Berglund L, Isasi CR, *et al.*: Loci for CETP, LPL, LIPC, and APOC3 affect plasma lipoprotein size and sub-population distribution in Hispanic and non-Hispanic white subjects: The Columbia University BioMarkers Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12:163-172.
26. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, *et al.*: Polymorphisms in four genes related to triglyceride and HDL-cholesterol levels in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:240-250.
27. Hodoglugil U, Williamson DW, and Mahley RW: Polymorphisms in the hepatic lipase gene affect plasma HDL-cholesterol levels in a Turkish population. *J Lipid Res* 2010;51:422-430.
28. Liu Y, Zhou D, Zhang Z, *et al.*: Effects of genetic variants on lipid parameters and dyslipidemia in a Chinese population. *J Lipid Res* 2011;52:354-360.
29. Freeman DJ, Griffin BA, Holmes AP, *et al.*: Regulation of plasma HDL cholesterol and subfraction distribution by genetic and environmental factors. Associations between the TaqI B RFLP in the CETP gene and smoking and obesity. *Arterioscler Thromb* 1994;14:336-344.
30. Clee SM: A role for MMP-3 genetic variation in atherosclerosis susceptibility? *Atherosclerosis* 2010;208:30-31.
31. Anurad E, Thomas-Geevarghese A, Devraj S, *et al.*: Increased lipoprotein remnant cholesterol levels in HIV-positive patients during antiretroviral therapy. *Atherosclerosis* 2008;198:192-197.
32. Sotos-Prieto M, Frances F, and Corella D: Impact of apolipoprotein A5 on cardiovascular risk. Genetic and environmental modulation. *Rev Med Chil* 2010;138:868-880.
33. Razzaghi H, Aston CE, Hamman RF, and Kamboh MI: Genetic screening of the lipoprotein lipase gene for mutations associated with high triglyceride/low HDL-cholesterol levels. *Hum Genet* 2000;107:257-267.
34. Lee KW, Ayyobi AF, Frohlich JJ, and Hill JS: APOA5 gene polymorphism modulates levels of triglyceride, HDL cholesterol and FERHDL but is not a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004;176:165-172.
35. Elosua R, Ontoñas JM, Cupples LA, *et al.*: Variants at the APOA5 locus, association with carotid atherosclerosis, and modification by obesity: The Framingham Study. *J Lipid Res* 2006;47:990-996.
36. Hsu LA, Ko YL, Chang CJ, *et al.*: Genetic variations of apolipoprotein A5 gene is associated with the risk of coronary artery disease among Chinese in Taiwan. *Atherosclerosis* 2006;185:143-149.
37. Guardiola M, Ferré R, Salazar J, *et al.*: Protease inhibitor-associated dyslipidemia in HIV-infected patients is strongly influenced by the APOA5-1131T->C gene variation. *Clin Chem* 2006;52:1914-1919.
38. Arnedo M, Tafé P, Sahlí R, *et al.*: Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:755-764.
39. Fujino T, Asaba H, Kang MI, *et al.*: Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:229-234.
40. Magoori K, Kang MI, Ito MR, *et al.*: Severe hypercholesterolemia, impaired fat tolerance, and advanced atherosclerosis in mice lacking both low density lipoprotein receptor-related protein 5 and apolipoprotein E. *J Biol Chem* 2003;278:11331-11336.
41. Laatsch A, Merkel M, Talmud PJ, *et al.*: Insulin stimulates hepatic low density lipoprotein receptor-related protein I (LRPI) to increase postprandial lipoprotein clearance. *Atherosclerosis* 2009;204:105-111.

Address correspondence to:

Josep Ribalta
 Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi
 Facultat de Medicina
 Universitat Rovira i Virgili
 Sant Llorenç, 21
 43201 Reus
 Spain

E-mail: josep.ribalta@urv.cat

Supplementary Data

SUPPLEMENTARY TABLE S1. MINOR ALLELE FREQUENCY DISTRIBUTION

<i>Gene</i>	<i>rs number</i>	<i>SNP</i>	<i>MAF in normolipidemic patients (n = 173)</i>	<i>MAF in patients with high TG and low HDLc levels (n = 148)</i>	<i>p</i>
<i>APOA5</i>	rs662799	- 113 T>C	0.07	0.08	NS
	rs3135506	S19W	0.06	0.08	NS
<i>APOC3</i>	rs5128	SstI	0.10	0.09	NS
	rs4520	1100C>T	0.29	0.29	NS
<i>LPL</i>	rs328	S447X	0.16	0.08	0.018
	rs268	N291S	0.007	0.01	NS
<i>APOE</i>	rs7412	R158C	0.06	0.06	NS
	rs429358	C112R	0.09	0.12	NS
<i>CETP</i>	rs708272	TaqI	0.41	0.35	0.037
<i>LRP5</i>	rs7116604		0.14	0.13	NS
<i>VLDLR</i>	rs1454626		0.25	0.24	NS
<i>HL</i>	rs1800588	- 514C/T	0.26	0.22	0.037
<i>MTP</i>	rs1800591	- 493G/T	0.23	0.30	NS

MAF, minor allele frequency; TG, triglycerides; HDLc, high-density lipoprotein cholesterol.

SUPPLEMENTARY TABLE S2. ASSOCIATION BETWEEN GENOTYPES AND LIPID PARAMETERS

	Cholesterol (mmol/liter)			Triglycerides (mmol/liter)			LDL cholesterol (mmol/liter)			HDL cholesterol (mmol/liter)			Non-HDL cholesterol (mmol/liter)			RLP cholesterol (mg/dl)		
	wt	r	p	wt	r	p	wt	r	p	wt	r	p	wt	r	p	wt	r	p
APOL5	r562790	4.67 (0.99)	4.40 (0.94)	1.94 (1.52)	1.96 (1.13)	NS	2.58 (0.83)	2.39 (0.73)	NS	1.23 (0.43)	1.18 (0.38)	NS	3.43 (0.93)	3.23 (0.84)	NS	14.93 (16.76)	14.82 (11.52)	NS
	r53135306	4.64 (0.97)	4.56 (1.06)	1.92 (1.47)	2.10 (1.52)	0.002	2.56 (0.81)	2.52 (0.88)	NS	1.23 (0.43)	1.10 (0.40)	0.005	3.40 (0.90)	3.43 (1.02)	NS	15.58 (16.80)	11.37 (11.02)	NS
APOL3	r53128	4.68 (0.98)	4.37 (0.92)	1.98 (1.56)	1.79 (0.99)	NS	2.61 (0.83)	2.37 (0.74)	NS	1.22 (0.43)	1.20 (0.42)	NS	3.45 (0.93)	3.16 (0.80)	NS	15.71 (17.46)	11.76 (8.00)	NS
	r46370	4.74 (0.94)	4.52 (1.02)	1.95 (1.49)	1.83 (1.11)	NS	2.64 (0.82)	2.47 (0.82)	NS	1.24 (0.43)	1.20 (0.44)	NS	3.51 (0.93)	3.30 (0.90)	NS	16.05 (20.20)	13.85 (10.90)	NS
LPL	r5258	4.55 (0.96)	4.57 (1.05)	2.01 (1.53)	1.71 (1.26)	NS	2.54 (0.82)	2.54 (0.84)	NS	1.20 (0.41)	1.27 (0.47)	NS	3.42 (0.89)	3.35 (1.00)	NS	15.56 (17.22)	12.15 (9.46)	NS
	r5258	4.63 (0.99)	4.55 (0.47)	1.95 (1.49)	1.74 (0.80)	NS	2.57 (0.83)	2.25 (0.35)	NS	1.21 (0.42)	1.47 (0.56)	0.001	3.41 (0.92)	3.08 (0.28)	NS	14.98 (16.16)	9.78 (5.61)	NS
APOL6	r57412	4.64 (0.97)	4.35 (1.05)	1.95 (1.54)	1.94 (1.09)	NS	2.58 (0.82)	2.33 (0.79)	NS	1.22 (0.43)	1.23 (0.43)	NS	3.41 (0.90)	3.23 (0.96)	NS	14.18 (15.41)	18.50 (20.55)	NS
	r5629358	4.61 (0.97)	4.70 (1.00)	1.92 (1.53)	2.04 (1.33)	NS	2.53 (0.79)	2.65 (0.89)	NS	1.24 (0.42)	1.16 (0.45)	NS	3.37 (0.91)	3.50 (0.87)	NS	14.20 (14.26)	16.88 (21.94)	NS
CEP3	r5708272	4.62 (0.97)	4.64 (0.99)	2.00 (1.75)	1.92 (1.29)	NS	2.63 (0.82)	2.52 (0.83)	NS	1.15 (0.38)	1.26 (0.45)	NS	3.46 (0.93)	3.37 (0.91)	NS	15.18 (13.16)	14.83 (18.13)	NS
LRP5	r57116604	4.66 (0.97)	4.56 (1.03)	1.97 (1.55)	1.88 (1.26)	NS	2.55 (0.81)	2.58 (0.86)	NS	1.23 (0.44)	1.17 (0.37)	NS	3.41 (0.90)	3.37 (0.97)	NS	14.44 (16.47)	16.34 (15.21)	0.016
VLDLR	r51454626	4.58 (0.99)	4.71 (0.98)	1.95 (1.65)	1.95 (1.25)	NS	2.52 (0.81)	2.60 (0.84)	NS	1.21 (0.46)	1.25 (0.37)	NS	3.36 (0.91)	3.45 (0.94)	NS	16.68 (19.96)	12.93 (9.40)	NS
H1	r51800388	4.57 (0.96)	4.71 (1.01)	1.98 (1.62)	1.91 (1.29)	NS	2.51 (0.84)	2.61 (0.80)	NS	1.20 (0.43)	1.24 (0.42)	NS	3.36 (0.91)	3.44 (0.92)	NS	15.57 (18.44)	14.34 (13.57)	NS
MTP	r51800391	4.57 (0.99)	4.75 (0.98)	1.98 (1.24)	2.03 (1.74)	NS	2.52 (0.83)	2.61 (0.81)	NS	1.22 (0.44)	1.23 (0.42)	NS	3.35 (0.89)	3.49 (0.96)	NS	16.12 (19.68)	12.37 (8.44)	NS

Values are expressed as mean (SD).
p value adjusted for age, gender, and antiretroviral treatment.

ARTÍCULO 2

Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in HIV-Infected Patients Compared With a Healthy Population

P Echeverría^{1,2}, A Bonjoch¹, J Moltó¹, A Jou¹, J Puig¹, A Ornelas², N Pérez-Álvarez^{1,2}, B Clotet^{1,2}, and E Negro^{1,2}.

¹Fundació Lluita contra la Sida, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, España.

²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

³Departamento de Econometría, Estadística y Economía Española. Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Jan 1;65(1):50-6. doi: 0.1097/QAI.0b013e3182a97c17.

Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in HIV-Infected Patients Compared With a Healthy Population

Patricia Echeverría, MD,* Anna Bonjoch, MD, PhD,* José Moltó, MD, PhD,* Antoni Jou, MD,* Jordi Puig,* Arelly Ornelas,† Nuria Pérez-Álvarez,*† Bonaventura Clotet, MD, PhD,* and Eugenia Negredo, MD, PhD*

Background: Chronic HIV infection leads to premature atherosclerosis. Arterial stiffness is considered a subclinical marker of cardiovascular disease.

Methods: Pulse wave velocity (PWV) was determined in 254 individuals (174 HIV-infected patients and 80 healthy controls, 2:1 matched by age and gender) to compare the prevalence of arterial stiffness and to identify associated factors. PWV was determined using noninvasive automated device (Complior). Factors associated with impaired PWV were assessed among cardiovascular risk factors, HIV infection parameters, and laboratory data. Logistic regression analyses were performed to determine differences between groups and factors associated to arterial stiffness.

Results: Overall, 81.4% of participants were male, median age was 46.54 [interquartile range (IQR): 41–52] years. Higher percentages of HIV-infected subjects showed dyslipemia ($P = 0.012$) and smoking habit ($P = 0.002$). The median time from HIV diagnosis was 13 (IQR: 6–18) years and the median time on antiretroviral therapy was 11 (IQR: 5–15) years. Nearly, all patients were virologically suppressed (89.7%) at the time of PWV. Arterial stiffness in the global population was 20.5%, 18.9% in HIV-infected group, and 23.8% in controls ($P = 0.405$). High diastolic blood pressure and high levels of triglycerides at time of PWV were associated with increased PWV ($P = 0.009$ and $P = 0.023$, respectively).

Conclusions: Virologically suppressed HIV-infected patients showed similar arterial elasticity to non-HIV-infected patients. HIV-related conditions were not associated with arterial stiffness,

probably because of the good immunologic and virological status of this group. However, high diastolic pressure at the time of PWV and high levels of triglycerides were associated risk factors.

Key Words: arterial stiffness, atherosclerosis, pulse wave velocity, Complior, cardiovascular risk, HIV infection

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:50–56)

INTRODUCTION

Premature atherosclerosis is more common in HIV-infected patients than in the age-matched noninfected population.^{1–3} This condition is caused not only by the high prevalence of traditional risk factors among these patients but also by a series of specific factors, including a direct effect of HIV infection, the HIV-related inflammation, and the use of antiretroviral drugs.^{1,3–14} Paradoxically, although long-term exposure to antiretroviral therapy, mainly protease inhibitors, is associated with an increased risk of cardiovascular events,^{10,11,13,14} interruption of antiretroviral therapy has also been associated with increased cardiovascular risk.¹⁵

Many diagnostic methods are currently available for detection of vascular damage. Noninvasive imaging methods can identify coronary artery calcium (computed tomography), detect vulnerable plaques (magnetic resonance), or measure carotid intima media thickness (dimensional echocardiography). However, recent studies indicate that endothelial dysfunction is an early prognostic marker of coronary disease.^{16–21} This primary alteration of the vascular bed is the first stage of atherosclerosis and precedes the formation of atherosclerotic plaque. Several noninvasive functional tests to assess vascular endothelium have been created by medical research companies. One such test involves study of arterial stiffness by measuring pulse wave velocity (PWV). The results of this simple and reproducible technique to measure subclinical atherosclerosis are associated with all-cause and cardiovascular mortality,^{8,21–23} coronary artery disease,^{17,20} and stroke^{17,21} in non-HIV-infected individuals.

The first published studies on arterial stiffness in HIV-infected patients, all short case-control studies,^{4,7,9,14,24–26} reveal that HIV-infected individuals show greater arterial stiffness than age-matched and sex-matched noninfected controls. This finding is probably associated with premature aging of this population and other characteristics of HIV infection, including duration of antiretroviral therapy,^{10,25–27} concomitant impaired glucose tolerance,^{9,26} and time since diagnosis.²⁵

Received for publication June 3, 2013; accepted August 12, 2013.

From the *Lluita contra la Sida Foundation, Department of Internal Medicine, Germans Trias i Pujol University Hospital, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain; and †Department of Econometrics, Statistics and Spanish Economy, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

Supported by the Spanish AIDS network "Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA" (RD06.0006) and the Gala contra la sida, Barcelona 2011. P.E. is a researcher from Fundació Lluita contra la SIDA, Universitari Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain.

Presented as a poster at the 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, July 17–20, 2011, Rome, Italy.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

All authors have contributed to write and approved the final submitted version of the manuscript.

Correspondence to: Patricia Echeverría, MD, Lluita contra la SIDA Foundation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Autonomous University of Barcelona, 08916 Badalona, Catalonia, Spain (e-mail: pecheverria@fhsida.org).

Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins

Larger-scale studies are necessary to better define the effect of various factors on vascular elasticity in the HIV-infected patient. We used PWV to assess arterial elasticity, a marker of subclinical atherosclerosis, in a group of HIV-infected patients compared with healthy controls and identify factors associated with impaired elasticity.

METHODS

Study Design and Participants

We performed a cross-sectional observational study to determine PWV using a noninvasive automated device (Colson, Artech-Medical, Pantin, France) in a cohort of HIV-infected patients compared with a group of non-HIV-infected subjects (control group). We included all HIV-infected patients consecutively attended in the outpatient clinic of our hospital (Germans Trias i Pujol University Hospital, Barcelona, Spain) between January 2010 and December 2011 who agreed to participate. Controls were healthy voluntary, older than 18 years, with a negative test for HIV in the previous 6 months, recruited from hospital staff and by a local advertisement who agreed to participate. One healthy subject was selected by each 2 HIV-infected patients matched by gender and age (± 3 years); HIV-1 infection was ruled out in all of them by serologic testing. Written informed consent was obtained from all participating individuals before study entry, trial protocols were reviewed and approved by the appropriate institutional ethics committees and health authorities and were undertaken in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice.

Study Objectives

The primary objective was to compare the prevalence of arterial stiffness between HIV-infected patients and controls by measuring arterial elasticity in the carotid and femoral arteries using PWV. Arterial stiffness was considered to be present when PWV was >11 m/s in patients aged 20–40 years, >12 m/s in patients aged 41–59 years, and >13 m/s in patients aged >60 years according to establishes reference and normal values for PWV based on a large European population.²⁸

The secondary objective was to identify factors associated with impaired elasticity, assessing HIV-related characteristics, antiretroviral therapy, and traditional cardiovascular risk factors.

Assessments and Definitions

Before the PWV study, a questionnaire was administered to record the following: sociodemographic features (age, gender, and race); personal or family history (first-degree relatives) of premature coronary heart disease, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and other concomitant diseases (kidney disease, hepatitis coinfection); use of concomitant therapy (treatment for dyslipidemia, hypertension, and diabetes); the practice of regular exercise (at least 3 h/wk of cardiovascular exercise); and consumption of drugs, coffee, alcohol, and tobacco.

HIV-related data (time since HIV diagnosis, risk behavior, nadir CD4 T-cell count, time on antiretroviral

therapy, current exposure to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors) were recorded from the patient's records of the HIV-infected patients.

Laboratory data were recorded in both groups (HIV-infected patients and controls) and included: glucose level, lipid profile (total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides), hepatic profile, and estimated glomerular filtration rate by the Modification of Diet in Renal Disease equation. In addition, plasma HIV-1 RNA and CD4 T-cell count were determined in HIV-1-infected patients.

Blood pressure (2 consecutive readings obtained on the right arm by manual sphygmomanometer), heart rate, weight, and height were recorded immediately before the determination of arterial elasticity by PWV.

The PWV measurements were performed by the same clinician, in the same room, at the same time of day (from 9 AM to 12 AM) according to user guidelines.²⁹ Carotid-femoral PWV (CF-PWV) and carotid-radial PWV (CR-PWV) were determined using the Colson device (Artech-Medical, Pantin, France), which records PWV (calculated as the distance between recording sites measured over the surface of the body, divided by the time interval between the feet of the pressure waves, m/s) as an index of arterial elasticity. Participants were examined after resting at least 5 minutes in a supine position at a temperature-controlled room. No caffeine ingestion or cigarette smoking was allowed 2 hours before the examination.

High blood cholesterol in adults was defined according to the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults,³⁰ hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg, diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, or the need for antihypertensive drugs and/or angiotensin-converting enzyme inhibitors. Patients were considered to have dyslipidemia when their total cholesterol level was >190 mg/dL and/or low-density lipoprotein cholesterol level was >130 mg/dL and/or triglycerides >150 mg/dL (according to our reference laboratory) or if they were taking lipid-lowering drugs.

Statistical Analysis

To assess the difference in arterial stiffness between HIV-infected patients and non-HIV-infected patients (control group), the sample size was calculated to ensure a power of 80% and a confidence level of 95% to detect differences between the 2 groups. The required sample size was 78 patients in the Healthy controls and 156 in the HIV-infected patients. The match was done to reduce variability and make comparable both groups.

The data were analyzed in a nonpaired way but with the benefit of having groups of comparison comparable in gender and age values.

Mean (SD), median [interquartile range (IQR): 25th and 75th percentiles], and frequencies (%) had been used to describe patient's characteristic as appropriate. The differences between groups were assessed by *t* test procedure or Mann-

TABLE 1. Characteristics of the Study Population

	HIV-Infected Group (n = 174)	Control Group (n = 80)	P*
Age, ym [median (IQR)]	46.5 (41–52)	46.3 (41–52)	0.533
Patients <40 yrs (%)	18.5	25	0.365
Patients 40–60 yrs (%)	72.5	67.5	0.257
Patients >60 yrs (%)	9	7.5	0.388
Gender (male) (%)	84.1	78.8	0.291
Caucasian ethnic group (%)	94.9	100	0.123
Body mass index >25 (%)	31.6	42.5	0.119
Hepatitis C virus coinfection (%)	6	—	—
Hepatitis B virus coinfection (%)	0.56	—	—
HIV-related characteristics			
Men who have sex with men (%)	52.2	—	—
Time since diagnosis of HIV infection, ym [median (IQR)]	13 (6–18)	—	—
HIV infection >5 years (%)	81.3	—	—
Never exposed to antiretroviral therapy (%)	5.6	—	—
Cumulative exposure to antiretrovirals [median (IQR)]	11 (3–13)	—	—
Current antiretroviral therapy	94.4	—	—
Protease inhibitors (%)	50	—	—
Abacavir (%)	19.7	—	—
Nadir CD4 cell count/L [median (IQR)]	219 (115–320)	—	—
Nadir CD4 <200 cell count/L (%)	45.6	—	—
CD4 cell count/L [median (IQR)]	648 (219–722)	—	—
HIV-RNA ≤50 copies/mL (%)	87.9	—	—
HIV-RNA >50 copies/mL (%)	12.1	—	—
Lipodystrophy/lipoatrophy (%)	28.4	—	—
Cardiovascular risk factors			
Smoking (%)	49.4	26.6	0.002
Cumulative exposure to tobacco smoke, ym [mean (SD)]	20.6 (±9.7)	14.21 (±6.8)	0.003
Regular exercise (%)	31.3	43.8	0.066
Hypertension (%)	15.9	15	1
Use of antihypertensive treatment (%)	78.6	91.7	0.652
Diabetes mellitus (%)	10.8	9.3	0.823
Use of antidiabetic treatment (%)	72.2	57.1	0.64
Dyslipidemia (%)	42.6	26.3	0.013
Use of lipid-lowering agents (%)	50.7	57.1	0.63

Data were reported as median and IQR.

* P < 0.05 compared with control group.

Wilcoxon test, for the continuous variables, and χ^2 or Fisher exact test for the categorical ones.

Univariate and multivariate logistic regression models were constructed to evaluate the impact of these factors on the risk of suffering arterial stiffness and for the comparison between HIV-infected patients and control group, respectively. Two sets of interest were considered separately: HIV-infected patients and controls.

All analyses had been performed using SPSS software version 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). A P value <0.05 had been considered statistically significant.

RESULTS

Arterial elasticity was measured in 261 participants (174 HIV-infected patients and 87 controls). Because clinical and laboratory data were not available from 7 controls, these

subjects were excluded, and, finally, data from 174 HIV-infected patients and 80 controls were analyzed.

Overall, 81.4% of subjects were male and the median age was 46.5 (IQR:41–52) years. As for cardiovascular risk factors, 15.3% of patients had a history of hypertension, 34.9% dyslipidaemia, and 10% diabetes mellitus; 38% were current smokers and 37% had a body mass index >25.

Regarding HIV-infected patients (Table 1), 84.1% were male and the median (IQR) age was 46.5 (42, 52) years. The median time from HIV diagnosis was 13 (IQR: 6–18) years and the median time on antiretroviral therapy was 11 (IQR: 5–15) years. Nearly, all patients (94.4%) were taking antiretroviral therapy and were virologically suppressed (87.9%). At the time of PWV measure, 12.6% of patients had a systolic blood pressure >140 mm Hg and 17.2% a diastolic blood pressure >90 mm Hg.

Regarding the controls (Table 1), 78.8% were male and the median (IQR) age was 46.3 (41–52) years. At the time

TABLE 2. Clinical and Metabolic Data at Time of PWV Study

	HIV Group (n = 174)	Control Group (n = 80)	P	Regression Estimate (95% CI)
Clinical data				
Systolic blood pressure >140 mm Hg (%)	13	8	0.224	1.785 (0.69–4.59)
Diastolic blood pressure >90 mm Hg (%)	17	9	0.075	2.173 (0.91–5.18)
Body mass index >25%	31.6	42.5	0.119	—
Laboratory data				
Serum total cholesterol, mg/dL [median (IQR)]	197 (174–221)	186 (166–200)	0.01	1.01 (1.00–1.02)
Serum total cholesterol >190 mg/dL, n(%)	98 (57.6)	31 (41.3)	0.015	1.939 (1.13–3.32)
Serum HDL cholesterol, mg/dL [median (IQR)]	44 (37–55)	55 (44–66)	<0.001	0.959 (0.94–0.98)
Serum HDL cholesterol <40 mg/dL, n(%)	59 (35)	6 (9)	<0.001	5.463 (2.23–13.40)
Serum LDL cholesterol, mg/dL [median (IQR)]	115 (94–137)	125 (99–156)	0.019	0.988 (0.98–1.00)
Serum LDL cholesterol >130 mg/dL, n(%)	48 (31)	30 (46)	0.039	0.538 (0.298–0.973)
Serum triglycerides, mg/dL [median (IQR)]	133 (89–195)	99 (71–123)	<0.001	1.013 (1.007–1.018)
Serum triglycerides >150 mg/dL, n(%)	57 (34)	10 (13)	<0.001	3.531 (1.693–7.365)
Glycemia, mg/dL [median (IQR)]	94 (86–101)	84 (77–91)	<0.001	1.066 (1.037–1.096)
Glycemia >110 mg/dL, n(%)	18 (11)	3 (4)	0.069	3.039 (0.869–10.637)

Logistic regression models were used for statistical analysis. Data were reported as median and IQR.
HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

PWV was measured, 8% of patients had a systolic blood pressure >140 mm Hg and 9% a diastolic blood pressure >90 mm Hg.

There were no differences in traditional cardiovascular risk factors between HIV-infected patients and controls except in the percentages of subjects with dyslipidemia ($P = 0.013$), current smoking habit ($P = 0.002$), and cumulative exposure to tobacco ($P = 0.003$), always higher in HIV-infected patients.

The characteristics of the study population are shown in Table 1.

Clinical and laboratory data at time of the study are shown in Table 2.

Arterial Elasticity and Factors Associated With Increased PWV

Arterial stiffness (increased CR-PWV and/or CF-PWV) in the global population was recorded in 52 patients (20.5%). Of these, 44 (84.6%) had increased CR-PWV and 13 (25%) CF-PWV.

There were no difference in the median (IQR) PWV values between HIV-infected patients and HIV-uninfected individuals. CR-PWV/CF-PWV median (IQR) values was 9.09 (7.08–11.02 m/s) and 8.07 (7.04–9.18 m/s) in HIV-infected patients and 9.5 (8.81–11.31)/7.14 (6.41–7.74) in control group.

In HIV-infected patients, CR-PWV and/or CF-PWV impairment was recorded in 33 patients (18.9%). According to age, increased CR-PWV and/or CF-PWV was observed in 7 of 33 (21.2%) subjects aged <40 years, 24 of 125 (19.2%) subjects aged 41–59 years, and 2 of 16 (12.5%) subjects aged >60.

No statistically significant associations were seen with impaired PWV when we stratified HIV-infected patients according to the viral load (suppressed viral load, defined as <50 copies/mL, or unsuppressed viral load defined as >50 copies/mL) ($P = 0.477$).

In controls, arterial stiffness was recorded in 19 patients (23.8%). Of these, 17 (89.5%) had increased CR-PWV and 5 (6.3%) had increased CF-PWV (Table 3). According to age, increased CR-PWV and/or CF-PWV was observed in 1 of 20 (5%) subjects aged <40 years, 2 of 54 (3.7%) subjects aged 41–59 years, and 2 of 6 (33.3%) subjects aged >60.

Despite descriptive analysis showed a higher rate of impaired PWV in the younger age subgroup when we considered the HIV group, and a higher rate in the older age subgroup in the controls, no statistical differences were seen in PWV for age using logistic regression ($P = 0.405$).

Logistic regression analysis including all population showed no association between the factors included in unadjusted analysis. Only among HIV-1-infected patients, analysis revealed an association between high diastolic blood pressure at the time of the study [odds ratio (OR): 3.211; 95% confidence interval (CI): 1.345–7.666; $P = 0.009$] and serum triglycerides levels (OR: 2.632; 95% CI: 1.144–6.050; $P = 0.023$) and increased PWV (Table 3). CD4+T-cell count and viral load at time of the study no showed any statistically significant association with PWV.

No models with combination of 2 or more variables with significant coefficients ($P < 0.05$) showed an OR different from 1. For this reason, it was not able to perform the multivariate logistic model.

DISCUSSION

Prevalence of arterial stiffness in our virologically suppressed HIV-infected patients, as assessed using PWV, was similar to that observed in control subjects, even considering the higher prevalence of some cardiovascular risk factors in infected subjects. Only high diastolic blood pressure and high levels of triglycerides at the time of the study were associated with loss of arterial elasticity in subjects with HIV infection. In contrast, other HIV-related

TABLE 3. Clinical, Laboratory, and HIV-Related Determinants of PWV (m/s) of 261 Participants Considering HIV-Infected Patients (A) and Non-HIV-Infected Subjects (B)

(A) HIV-Infected Patients (n = 174)	Univariate Model OR (95% CI)*	P†
Gender (male)	0.488 (0.138–1.727)	0.266
Patients >50 years	1.585 (0.722–3.484)	0.251
Current smoker	0.927 (0.429–2.003)	0.848
Diabetes mellitus	1.026 (0.273–3.851)	0.970
Body mass index >25	1.585 (0.722–3.483)	0.251
Systolic blood pressure >145 mm/Hg	2.262 (0.839–6.096)	0.107
Diastolic blood pressure >90 mm/Hg	3.21 (1.345–7.666)	0.009
Serum total cholesterol, mg/dL	0.724 (0.318–1.646)	0.441
Serum total cholesterol >190 mg/dL	0.744 (0.347–1.596)	0.447
Serum triglycerides, mg/dL	2.632 (1.144–6.050)	0.023
Serum triglycerides >150 mg/dL	1.359 (0.620–2.989)	0.444
Serum HDL cholesterol, mg/dL	0.623 (0.268–1.446)	0.270
Serum LDL cholesterol, mg/dL	1.526 (0.672–3.467)	0.312
Impaired cholesterol and/or triglycerides (glycemia, mg/dL)	1.502 (0.579–3.898)	0.403
Glycemia, mg/dL	1.690 (0.557–5.127)	0.354
Time since diagnosis of HIV infection (>5 years)	0.923 (0.198–4.312)	0.919
Time in antiretroviral therapy (>5 years)	2.118 (0.538–8.343)	0.283
CD4 T cell	—	0.881
CD4 T-cell count <200 (cell count)	—	—
CD4 T-cell count 201–500	0.700 (0.119–4.104)	0.693
CD4 T-cell count >500	0.865 (0.168–4.457)	0.863
Nadir CD4 T-cell count	1.000 (0.998–1.001)	0.572
Current protease inhibitor	1.018 (0.477–2.174)	0.963
Current abacavir	0.690 (0.245–1.942)	0.482
(B) Control Group (n = 80)	Univariate Analysis	P†
Gender (male)	0.629 (0.16–2.477)	0.508
Patients >50 years	1.020 (0.337–3.092)	0.972
Current smoker	0.373 (0.111–1.260)	0.112
Diabetes mellitus	0.589 (0.066–5.279)	0.636
Body mass index >25	0.735 (0.254–2.121)	0.569
Systolic blood pressure >145 mm/Hg	3.625 (0.667–19.711)	0.136
Diastolic blood pressure >90 mm/Hg	1.318 (0.234–7.412)	0.754
Serum total cholesterol, mg/dL	0.750 (0.217–2.596)	0.650
Serum total cholesterol >190 mg/dL	0.785 (0.271–2.270)	0.655
Serum triglycerides, mg/dL	0.792 (0.083–7.545)	0.839
Serum triglycerides >150 mg/dL	0.779 (0.151–4.030)	0.766
Serum HDL cholesterol, mg/dL	1.808 (0.297–10.902)	0.520
Serum LDL cholesterol, mg/dL	0.750 (0.233–2.417)	0.630
Impaired cholesterol and/or triglycerides (glycemia, mg/dL)	1.074 (0.105–10.975)	0.952
Glycemia, mg/dL	—	0.999

Univariate logistic regression models were used for statistical analysis. No models with combination of 2 or more variables with significant coefficients ($P < 0.05$) showed an OR different from 1. For this reason, it was not able to perform the multivariate logistic model.

* Regression estimate OR (95% CI).

† $P < 0.05$.

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

or cardiovascular risk factors were not significantly associated with impaired elasticity.

Arterial stiffness is a complex process resulting from functional and structural changes in the arterial wall. The

stability of the vascular wall depends on the balance between the 2 main scaffolding proteins: collagen and elastin. Dysregulation of this balance, mainly by stimulation of an inflammatory milieu, leads to overproduction of abnormal collagen and diminished quantities of normal elastin, which in turn leads to stiffness.^{31,32} Gross vascular specimens reveal these molecular changes as a doubling to tripling of intima-media thickness between ages 20 and 90 and a hypertrophied vascular smooth muscle layer.

Although these changes occur during normal aging, several conditions can speed up their development.^{26,31–33} In addition to the traditional cardiovascular risk factors that stimulate excessive collagen production, such as increased luminal pressure (hypertension),^{31,32,34,35} processes that induce chronic inflammation are also associated with arterial stiffness by inducing endothelial dysfunction,³⁶ and promoting structural changes.^{31,33} In clinical terms, arterial stiffness means that greater pressure is necessary to expand the blood vessels leading to ventricular hypertrophy and left ventricular failure.³⁷ Therefore, early diagnosis of arterial dysfunction is necessary to slow down the process, especially in those subjects with chronic inflammatory processes, such as HIV infection.

Some studies have already shown higher PWV levels in chronically HIV-infected patients than expected.^{1,3,4,6–9,24–27,38} Among our population, a significant proportion (almost 20%) showed impaired artery elasticity. Chronic inflammation resulting from HIV infection may explain the high prevalence of endothelial dysfunction in HIV-infected subjects as is the case for other chronic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis.^{35,36} Most of our patients showed a prolonged exposure to HIV infection (mean time of 13 years). Additionally, the fact that most of the participants were less than 50 years old (only 9% were >60 years) could support premature aging described in this population. Nonetheless, this proportion was similar to that observed in non-HIV-infected subjects in accordance with other reported data,^{4,6,39} even when our patients showed a higher prevalence of cardiovascular risk factors (tobacco habit, dyslipidemia, and hypertension) than controls as expected. These data are contrary to that observed in other studies.^{3,6–9,26,27} Discrepancies between different studies could be explained by the different methodology used to assess arterial elasticity or differences in study populations. Almost all our patients were receiving antiretroviral therapy and showed a suppressed viral replication (almost 90%) at the time of PWV. The lack of viral replication at the time of the exploration could lead to a lower levels of systemic inflammation and explain the similar results between infected and noninfected subjects. Previous published data suggest that uncontrolled viral replication and its effect on biomarkers of inflammation are associated with endothelial dysfunction.⁷ Antiretroviral-naïve HIV-infected patients showed more prevalence of arterial stiffness compared with treated patients, probably because HIV infection reduces carotid compliance.⁷ Although our group was not large enough to assess differences between antiretroviral drugs, some variations have been reported among the effect of different antiretroviral drugs in arterial elasticity.

On the other hand, our findings showed a lower rate of arterial stiffness among HIV-infected patients aged >60 years

in comparison with younger participants. This was probably because cardiovascular risk factors such as current smoking, diastolic hypertension, and impaired lipid parameters at the time PWV were more prevalent in the younger age group.

The most described independent determinants of arterial stiffness in subjects with HIV infection are age, hypertension, high cholesterol levels, and a nadir CD4 T-cell count <350 cells per microliter.^{6,8,13,25,27,38-42} In accordance with these data, high diastolic blood pressure and high levels of serum triglycerides were associated with arterial stiffness among our patients, whereas other HIV-related characteristic and cardiovascular risk factors were not independent predictors of arterial stiffness similar to that observed in other recent study.²⁸ The control of cardiovascular risk factors reduces the morbidity and mortality. However, strict diagnostic and therapeutic strategies are not always implemented to reduce morbidity and mortality of this population when a considerable rate of our patients has at least 1 cardiovascular risk factor.

The main limitations of the study were the absence of an adequate sample in extreme age groups (<40 years and >60 years) and the low proportion of women among our patients that prevent us from comparing differences in arterial stiffness between genders and ages, and no functional measurements have been analyzed to complete the study.

In conclusion, virologically suppressed HIV-infected patients showed similar arterial elasticity evaluated by PWV to non-HIV-infected patients. HIV-related conditions were not associated with arterial stiffness, probably because of the good immunologic and virological status of this group. However, high diastolic pressure at the time of PWV and high levels of triglycerides were risk factors. An optimal management of traditional risk factors, often present in HIV-infected population, is essential in these patients for reducing their cardiovascular risk. Additionally, measurement of carotid and femoral PWV is a simple noninvasive technique for identifying patients with subclinical atherosclerosis.

ACKNOWLEDGMENT

This manuscript was made possible through the collaboration of the staff AIDS care unit of Germans Trias i Pujol University Hospital, Barcelona, Spain.

REFERENCES

- Huie PY, Hunt PW, Sinclair E, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS*. 2006;20:2275-2283.
- Solages A, Vita JA, Thomson DJ, et al. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1325-1332.
- Triant VA, Lee H, Hadigan C, et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2506-2512.
- Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, et al. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS*. 2004;18:1037-1041.
- Lazar JM, Wu X, Shi Q, et al. Arterial wave reflection in HIV-infected and HIV-uninfected Rwandan women. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25:877-882.
- Zeng Y, Ye YC, Luo L, et al. Premature atherosclerosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chin Med J*. 2010;23:3396-3399.
- Papia A, Albu A, Fodor D, et al. Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *Med Ultrason*. 2011;13:127-134.
- Ferraro G, Tinel C, Maggi P, et al. Arterial stiffness evaluation in HIV-positive patients: a multicenter matched control study. *AR Am J Renophysiol*. 2011;197:1258-1262.
- Van Wijck JP, de Koning EJ, Cabezas MC, et al. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1117-1123.
- Fris-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003.
- Holmberg SD, Mooman AC, Williamson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002;360:1747-1748.
- D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417-1426.
- Fris-Møller N, Rein P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-1735.
- Schillaci G, De Socio GV, Piro M, et al. Impact of treatment with protease inhibitor on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2381-2385.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Landgren J, et al. CD4R count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-2296.
- Laurent S, Tropeano AI, Lillo-Lobout A, et al. Local pulse pressure is a major determinant of large artery remodeling. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28:1011-1014.
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113:657-663.
- Willan-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113:664-670.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-1241.
- Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004;109:184-189.
- Laurent S, Katsuhisa S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203-1206.
- Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17:543-551.
- Laurent S, Kingwell B, Bank A, et al. Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology. *Am J Hypertens*. 2002;15:453-458.
- Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension*. 2008;52:308-313.
- Seaberg EC, Benning L, Sharratt AR, et al. Association between human immunodeficiency virus infection and stiffness of the common carotid artery. *Stroke*. 2010;41:2163-2170.
- Chan W, Dart AM. Vascular stiffness and aging in HIV. *Sex Health*. 2011;8:434-434.
- Lekakis J, Ikonomidis I, Paliou J, et al. Association of highly active antiretroviral therapy with increased arterial stiffness in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Hypertens*. 2009;22:828-834.
- Boutouyrie P, Mattace-Raso F, Hofman A, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31:2338-2350.
- Van Boortel LM, Duprez D, Sarmans-Kool MJ, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15:445-452.
- 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;285:2486-2497.

ARTÍCULO 3

Prevalence of ischemic heart disease and management of coronary risk in daily clinical practice: results from a Mediterranean cohort of HIV-infected patients.

Echeverría P^{1,2}, Domingo P^{2,3}, Llibre JM³, Gutierrez M³, Mateo G³, Puig J¹, Bonjoch A¹, Pérez-Alvarez N^{1,4}, Sirera G¹, Clotet B^{1,2,5,6}, Negro E^{1,2,5}.

¹Fundació Lluita contra la Sida. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, España.

²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

³Hospital Universitari Santa Creu i Sant Pau , Barcelona, España

⁴Statistics and Operations Research, Technical University of Catalunya, Barcelona, España

⁵Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya, España.

⁶Fundació IrsiCaixa. Barcelona, Spain.

Biomed Res Int. 2014; 2014: 823058. doi: 10.1155/2014/823058. Epub 2014 Aug 7.

Research Article

Prevalence of Ischemic Heart Disease and Management of Coronary Risk in Daily Clinical Practice: Results from a Mediterranean Cohort of HIV-Infected Patients

Patricia Echeverría,^{1,2} Pere Domingo,³ Josep-Maria Llibre,^{1,2}
 Mar Gutierrez,³ Gracia Mateo,³ Jordi Pulg,^{1,2} Anna Bonjoch,^{1,2} Nuria Pérez-Alvarez,^{1,2,4}
 Guillem Sirera,^{1,2} Bonaventura Clotet,^{1,2,5,6} and Eugenia Negrodo^{1,2,5}

¹ "Lluita contra la Sida" Foundation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, 08916 Barcelona, Spain

² Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³ Hospital Universitari Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

⁴ Statistics and Operations Research, Technical University of Catalunya, Barcelona, Spain

⁵ Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya, 08570 Barcelona, Spain

⁶ IrsiCaixa Foundation, Barcelona, Spain

Correspondence should be addressed to Patricia Echeverría; pecheverria@elsida.org

Received 1 April 2014; Revised 10 July 2014; Accepted 13 July 2014; Published 7 August 2014

Academic Editor: Dianne Langford

Copyright © 2014 Patricia Echeverría et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. There are conflicting data on the prevalence of coronary events and the quality of the management of modifiable cardiovascular risk factors (CVRF) in HIV-infected patients. **Methods.** We performed a retrospective descriptive study to determine the prevalence of coronary events and to evaluate the management of CVRF in a Mediterranean cohort of 3760 HIV-1-infected patients from April 1983 through June 2011. **Results.** We identified 81 patients with a history of a coronary event (prevalence 2.15%); 83% of them suffered an acute myocardial infarction. At the time of the coronary event, CVRF were highly prevalent (60.5% hypertension, 48% dyslipidemia, and 16% diabetes mellitus). Other CVRF, such as smoking, hypertension, lack of exercise, and body mass index, were not routinely assessed. After the coronary event, a significant decrease in total cholesterol ($P = 0.025$) and LDL-cholesterol ($P = 0.004$) was observed. However, the percentage of patients who maintained LDL-cholesterol > 100 mg/dL remained stable (from 46% to 41%, $P = 0.103$). Patients using protease inhibitors associated with a favorable lipid profile increased over time ($P = 0.028$). **Conclusions.** The prevalence of coronary events in our cohort is low. CVRF prevalence is high and their management is far from optimal. More aggressive interventions should be implemented to diminish cardiovascular risk in HIV-infected patients.

1. Introduction

The increased life expectancy of the HIV-1-infected population means that physicians are increasingly being faced with previously unrecognized comorbid conditions and antiretroviral-related complications. Atherosclerosis and cardiovascular events, loss of renal function, osteopenia/osteoporosis, and non-AIDS-defining cancers are some of the emerging conditions observed in large observational cohorts, and their incidence seems to be higher than in the general population [1–7]. In addition, not only is HIV infection

associated with AIDS-defining neurologic conditions with severe CD4 depletion, but also HIV-associated neurocognitive disorders seem more common in HIV-infected individuals despite achieving a successful immune recovery.

Several studies, including the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D.A.D.) study, have demonstrated an increased rate of premature cardiovascular events, including myocardial infarction, in HIV-1-infected individuals exposed to specific individual antiretroviral drugs [8–14]. Traditional cardiovascular risk factors (CVRF) have

at least a similar impact on cardiovascular disease (CVD) in this population as they do in the general population [15–17]. However, both HIV replication and antiretroviral therapy may contribute independently to an increased risk of CVD [4, 8–14, 18–20]. Several hypotheses have been formulated to explain a potential increase in the incidence of premature aging and coronary events in these patients [3, 4, 18–23]. Some mechanisms are related to antiretroviral therapy, such as the mitochondrial dysfunction and oxidative stress induced by thymidine analogues [10–12] or protease inhibitor (PI-) related dyslipemia [8, 9, 13, 14], while the virus itself contributes to increased cardiovascular risk by a chronic inflammatory effect or a direct effect on endothelial and other cells [4, 20, 21]. These factors, together with the increased incidence of traditional CVRF in HIV-1-infected patients, could pave the way to the development of coronary events [4, 8–14, 16, 19–24].

Encouraging data suggest that the incidence of ischemic heart disease in HIV-1-infected patients could be decreasing in recent years, probably due to the use of new antiretroviral regimens associated with higher suppression rates of HIV-1 replication and more favorable lipid profiles [25]. However, data on the excellence in the control of modifiable CVRF in HIV-infected individuals are scant.

We assessed the management of CVRF in the routine clinical practice in HIV-infected subjects already diagnosed for a coronary event.

2. Methods

2.1. Study Design and Population. We performed a retrospective descriptive study to identify all HIV-1-infected patients with a previous coronary event recorded in the database of the HIV unit, internal medicine and cardiology departments of two tertiary hospitals in Barcelona, Spain, from April 1983 through June 2011. The database contained information on 3,760 HIV-1-infected patients in routine follow-up. In addition, the causes of mortality in both cohorts during the period of study (from April 1983 to June 2011) have been checked to identify those related to a cardiovascular event.

A coronary event was defined as a definite or probable acute myocardial infarction or reinfarction, angina, percutaneous coronary angioplasty/stenting, coronary bypass surgery, target vessel revascularization for restenosis, stent thrombosis, and death from ischemic coronary disease according to the criteria of the World Health Organization Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease Project (MONICA) [26].

Cases of myocardial infarction were categorized as fatal or nonfatal.

2.2. Study Objectives and Endpoints. We determined the prevalence of coronary events by assessing the numbers of subjects per 1000 HIV-infected patients in a Mediterranean cohort to identify all HIV-1-infected patients with a previous coronary event recorded in the database from April 1983 until June 2011.

To evaluate changes in modifiable CVRF before and after the coronary event, we compared the prevalence of the modifiable CVRF in the clinic at three time points: before initiating antiretroviral therapy, at the time of the coronary event, and after the event (the last available visit until June 2011).

Finally, we compared the Framingham risk score at the time of the coronary event and at last follow-up visit.

2.3. Assessments. We recorded the following information: sociodemographic features (age, gender, and race); HIV-related data (time since HIV diagnosis, risk behavior, previous AIDS diagnosis defined according to the Centers for Disease Control and Prevention category C [27], time on antiretroviral therapy, time on HAAART, nadir CD4 T-cell count, and cumulative exposure to antiretroviral drugs such as nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors [NNRTI], the nucleoside reverse transcriptase inhibitor [NRTI] abacavir, and protease inhibitors (PIs)); personal and family history of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, previous cardiovascular events, nephropathy, hepatitis coinfection, use of concomitant therapy (treatment for dyslipidemia, hypertension, and diabetes mellitus); body mass index; the practice of regular exercise (at least 3 hours per week of cardiovascular exercise); consumption of drugs, coffee, alcohol, and tobacco.

In addition, at each of the three time points mentioned above, we recorded laboratory data performed after at least 8 hours of fasting (plasma HIV-1 RNA levels, lymphocyte CD4 T-cell count, total cholesterol, low-density lipoprotein [LDL] cholesterol, high-density lipoprotein [HDL] cholesterol, triglycerides, glomerular filtration rate, and glucose level) and the Framingham risk score. Glycosylated hemoglobin was not considered because it was not a routine laboratory parameter.

Cardiovascular risk was classified according to the Framingham score as low (<10%), moderate (10%–20%), or high (≥20%).

Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥140 mmHg, diastolic blood pressure ≥90 mmHg, or the need for antihypertensive drugs. Patients were considered to have dyslipidemia if they were taking lipid-lowering drugs or when the total cholesterol level was >200 mg/dL, LDL-cholesterol level was >100 mg/dL (criteria for HIV-infected patients according to the "European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice" [28]), and/or triglycerides were >200 mg/dL.

Antiretroviral drugs were classified according to their impact on lipid metabolism in two groups: those with a negative impact on triglyceride and cholesterol levels (lopinavir, indinavir, and fosamprenavir) and those with a neutral effect (atazanavir, saquinavir, darunavir, and NNRTIs).

2.4. Statistical Analysis. Demographic and clinical parameters were expressed as mean (SD), median (interquartile range, IQR), or frequency and percentage, as appropriate.

Continuous repeated measurements were compared using the *t*-test, Wilcoxon test, or Friedman test; proportions were compared using the McNemar test or Cochran test.

Univariate P values <0.05 were considered significant. All statistical analyses were performed using SPSS software, version 15.0.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

3. Results

We identified 81 HIV-1-infected patients with a previous coronary event in a cohort of 3760 patients. The prevalence of a coronary event was 2.15%.

3.1. Coronary Event. The most frequent event was acute myocardial infarction (67 patients, 82.7%), followed by unstable angina (10 patients, 12%), reinfarction, or angor following acute myocardial infarction (4 patients, 5.3%).

Coronary angiography was undertaken in 43 patients (53%) and revealed stenosis with single vessel involvement in 19 of them (41.9%) and 2 or more vessels in 25 (58.1%).

Forty-six patients (57%) received invasive treatment: 24 of them (30%) received a percutaneous angioplasty, 18 (22%) open bypass surgery, and 4 (5%) vessel revascularization for restenosis and stent thrombosis. The remaining 35 patients (43%) only required medical treatment.

The mortality rate registered in our cohort among subjects with previous coronary events at the end of study (June 2011) was 13.6% (11/81). Of these, 9 (11%) patients died due to noncardiovascular causes such as kidney failure, liver failure, opportunistic infections, brain subdural hematomas, respiratory infections, and others, and only two patients (2.5%) died as a result of a coronary event (one of them was related to illicit drug use, cocaine).

3.2. Patient Data at the Time of the Coronary Event. Table 1 shows the traditional CVRF and the epidemiologic and HIV-related characteristics of the patients at the time of the coronary event.

From 81 HIV-1-infected patients with a previous coronary event, overall 86% of them were males, the median age was 48 (40, 57) years, and 38% of patients were >50 years old.

As for CVRF, 60.5% of patients had a history of hypertension, 48% dyslipidaemia, and 16% diabetes mellitus; of them, 12.2%, 23.1%, and 11.4% required treatment for these conditions, respectively, but they did not receive it or this information was not available in the patient's records. Forty-four percent of patients were current smokers and 9.8% had a body mass index >25 . The information in the medical records revealed that only 3 patients (3.7%) were questioned about physical exercise.

At the time of the coronary event, the median follow-up since diagnosis of HIV infection was 14.9 (10.4; 19.2) years, the median time (IQR) from starting antiretroviral treatment until the coronary event and the median time from the coronary event until the last follow-up visit (June 2011) were 8 (5; 12) and 7 (4; 11) years, respectively, and the median time of receiving antiretroviral treatment was 12.7 (9.3, 16.2) years. Regarding antiretroviral treatment, 33 patients (41%) were receiving a PI-based regimen: 22 patients (67%) were receiving PI-based regimen with an unfavorable lipid profile and 11 (33%) a PI-based regimen with favorable lipid

profile; 26 (32%) were receiving a NNRTI-based regimen: 11 patients were on efavirenz (42%) and 15 on nevirapine (58%); 6 patients (7%) were receiving other regimens (integrase inhibitors, CCR5 antagonist) and 17 patients (20%) were not taking antiretroviral treatment.

At the time of the coronary event, the calculation of Framingham score was only possible in 12 patients (15%) due to the lack of some necessary parameters (mainly determination of HDL-cholesterol levels, tobacco, and blood pressure). Among those 12 patients, the CVR was classified as high in 1 patient (8%), moderate in 8 (67%) patients, and low in 3 (25%) patients.

3.3. Changes in Modifiable Cardiovascular Risk Factors at the Three Time Points. Changes among the three time points of the study in smoking habit, exercise, body mass index, use of lipid-lowering drugs, and antihypertensive and oral antidiabetic drugs/insulin were not routinely assessed or correctly registered in the routine follow-up (were not coded). This information was mainly available in the clinical record at the time of the coronary event, but not in other points in many patients. Similarly, in most cases, it was not possible to evaluate variations in Framingham score, due to the lack of necessary information to calculate it.

Metabolic parameters at the three time points are summarized in Table 2.

Levels of LDL-cholesterol and HDL-cholesterol were only determined in 18.5% of subjects at the baseline visit (previous antiretroviral therapy); 46% of them had an LDL-cholesterol level of >100 mg/dL. At the time of the coronary event, an LDL-cholesterol determination was available for 47% of patients, and it was >100 mg/dL in 45% of them. Finally, at the last available visit (after the coronary event), LDL-cholesterol determination was available for 73% of patients, and in 41% it was >100 mg/dL.

A significant decrease from the time of the coronary event to the last visit available was observed in total cholesterol [from 182 (152, 230) mg/dL to 174 (147, 205), $P = 0.025$] and LDL-cholesterol [from 104 (98, 194) mg/dL to 95 (86, 124), $P = 0.004$].

No significant differences among the three time points were observed in HDL-cholesterol, total/HDL-cholesterol ratio, triglyceride levels, and glycaemia.

The percentage of patients receiving PIs with an unfavorable lipid profile decreased from 67% during the coronary event to 37% at the last follow-up visit ($P = 0.028$), while change to PIs with better lipid profile was from 33% to 63% ($P = 0.028$) (Table 3).

The rate of patients with suppressed HIV-1 RNA viral load significantly increased after the coronary event ($P < 0.000$).

4. Discussion

The prevalence of coronary events in our cohort of HIV-1-infected subjects (2.15%) was lower than that observed by other groups [29, 30]. The most frequent coronary events were acute myocardial infarction and unstable angina, and 2.5% of them were fatal.

TABLE 1: Patient characteristics at the time of the coronary event.

Characteristics	HIV-infected patients (n = 81)
Age, years (median [IQR])	48 (40, 57)
Patients > 50 years (%)	38.3
Gender (male) (%)	86.1
Body mass index > 25 (%)	9.8
Men who have sex with men (%)	38.6
HCV coinfection (%)	4.9
HBV coinfection (%)	12.3
HIV-related characteristics	
Time since diagnosis of HIV-infection, years (median [IQR])	14.9 (10.4, 19.2)
Cumulative exposure to antiretrovirals (median [IQR])	12.7 (9.3, 16.2)
Cumulative exposure to PIs (median [IQR])	5 (0.7, 8)
Cumulative exposure to NNRTIs (median [IQR])	3 (0.1, 7)
Cumulative exposure to abacavir (median [IQR])	2 (0, 11)
CD4 cells count/ μ L (median [IQR])	224 (89, 422)
HIV-RNA \leq 400 copies/mL (median [IQR])	46 (56.8%)
Lipodystrophy (including lipotrophy) (%)	36.1
Cardiovascular risk factors	
Family history of coronary heart disease (%)	17 (20.5%)
Smoking (%)	36 (44%)
Cumulative exposure to tobacco smoke, years (mean [SD])	23 (9.4)
Hypertension (%)	49 (60.5)
*Use of antihypertensive treatment (%)	43 (87.8)
Diabetes mellitus (%)	13 (16)
*Use of antidiabetic treatment (%)	10 (76.9)
Dyslipidemia (%)	44 (48.1)
Serum total cholesterol, mg/dL (median [IQR])	182 (152, 230)
Serum HDL-cholesterol, mg/dL (median [IQR])	42 (35, 52)
Serum LDL-cholesterol, mg/dL (median [IQR])	104 (98, 194)
Serum triglycerides, mg/dL (median [IQR])	168 (106, 248)
*Use of lipid-lowering agents (%)	39 (88.6)

Data was reported as median and interquartile range [IQR].

*Percentages of patients using antihypertensive drugs, antidiabetic treatment or lipid-lowering agents were calculated considering the number of patients receiving that treatment with respect to those who required treatment (considering target parameters according to the guidelines).

Traditional CVRF were highly prevalent in patients with a history of coronary heart disease at the time of the event. The percentage of patients routinely undertaking fasting lipid profiles significantly increased after the coronary event and a decrease in total and LDL-cholesterol levels was observed after the event. Nevertheless, many patients (41%) did not achieve the recommended target in lipid parameters. Additionally, other CVRF such as smoking, lack of exercise, or hypertension were not regularly controlled.

HIV-1-infected individuals receiving HAART have a higher risk for ischemic heart disease than the general population [1, 8–14, 17, 19, 24, 31, 32]. Previous studies report incidence rates ranging from 1.53 to 6.01 cases per 1000 person-years in patients exposed to protease inhibitors [9] and a progressive increase associated with the prolonged exposure to antiretroviral therapy, particularly in patients on a PI-containing regimen [8, 9, 12–14].

A meta-analysis including 19 studies evaluating cardiovascular and cerebrovascular events in Spanish population showed that the prevalence of angina in Spain was about 7%, while it was 2.6% in men and 3.5% in women aged from 25 to 74 years in another cohort [33–36]. In our HIV-1-infected population, on the other hand, the prevalence of coronary events was slightly lower (2.15%). Although the search was exhaustive, it could be the possibility that not all cases were recorded due to the retrospective design of the study.

The pathogenic mechanism of premature atherosclerosis in HIV-1-infected individuals has not been clearly defined, although it is considered a multifactorial process. HIV infection and antiretroviral therapy might accelerate atherogenesis, as do traditional risk factors. First, a chronic systemic inflammatory state, endothelial dysfunction, and prothrombotic state caused by the virus itself contribute to the pathogenesis of coronary disease [4, 18–22]; therefore,

TABLE 2: Changes in modifiable cardiovascular risk factors and Framingham score at the three time points of the study in the 81 included patients.

Laboratory data	Before starting ARV	At the time of the coronary event ^a	Last observation ^b	^c P value (baseline to coronary event)	^d P value (event to present)
CD4, cell/ μ L (median [IQR])	224 (89, 422)	497 (384, 776)	559 (375, 767)	0.000	0.201
HIV-RNA, log (median [IQR])	4.6 (3.6, 5.3)	1.8 (1.4, 2.7)	1.4 (1.3, 1.7)	0.000	0.000
Serum total cholesterol, mg/dL (median [IQR])	185 (154, 213)	182 (152, 230)	174 (147, 205)	0.402	0.025
Serum HDL-cholesterol, mg/dL (median [IQR])	41 (30, 43)	42 (35, 52)	45 (33, 53)	0.155	0.974
Serum LDL-cholesterol, mg/dL (median [IQR])	102 (97, 189)	104 (98, 194)	95 (86, 124)	0.305	0.004
CT/HDL-cholesterol ratio mmol/L	4.3 (3.8, 5.6)	4.1 (3.1, 5.8)	4 (3.1, 5.2)	0.110	0.339
Serum triglycerides, mg/dL (median [IQR])	151 (106, 204)	168 (106, 248)	142 (95, 204)	0.778	0.111
Glycemia, mg/dL (median [IQR])	90 (85, 103)	97 (88, 108)	95 (88, 108)	0.140	0.299
Glomerular filtration rate, mL/min (median [IQR])	60 (60, 60)	60 (60, 60)	60 (60, 60)	0.317	0.317
Serum total cholesterol > 200 mg/dL (n, %)	18 (49)	29 (45)	25 (35.2)	0.265	0.738
Serum HDL-cholesterol < 40 mg/dL (n, %)	73 (90)	21 (44)	25 (39.7)	0.001	1.000
Serum LDL-cholesterol > 100 mg/dL (n, %)	7 (46)	17 (45)	25 (41%)	—	0.103
Serum triglycerides > 200 mg/dL (n, %)	15 (41)	30 (37)	26 (32.1)	0.022	0.238
Serum triglycerides > 500 mg/dL (n, %)	1 (2.7)	4 (6.3)	3 (4.1)	0.118	0.193
Glycemia > 110 mg/dL (n, %)	5 (15)	15 (23)	17 (24.3)	0.001	0.52
Framingham < 10% (low) (n, %)	2 (50)	3 (25)	11 (44)	—	—
Framingham 10%–20% (moderate) (n, %)	2 (50)	8 (67)	8 (32)	—	—
Framingham > 20% (high) (n, %)	—	1 (8)	6 (24)	—	—

^aMedian time (IQR) from starting antiretroviral treatment until the coronary event: 8 (5; 12) years; ^bmedian time (IQR) from the coronary event until the last follow-up visit (June 2011): 7 (4; 11) years.

^cP value denotes change from baseline to the time of the coronary event; ^dP value denotes change from the coronary event to the last follow-up visit.

CT: total cholesterol; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein.

TABLE 3: Current antiretroviral therapy during coronary event and at the last follow-up visit.

	Coronary event n (%)	Last follow-up visit ^a n (%)	P value ^b
Without treatment (n = 28)	17 (20)	11 (14)	0.3
PI-based regimen (n = 68)	33 (41)	35 (43)	0.87
PI (with an unfavorable lipid profile)	22 (67)	13 (37)	0.028
Indinavir/r	7 (21)	2 (6)	0.13
Lopinavir/r	15 (45)	10 (29)	0.23
Fosamprenavir/r	0	1 (3)	1
PI (with a favorable lipid profile)	11 (33)	22 (63)	0.028
Saquinavir/r	2 (6)	0	0.45
Atazanavir/r	6 (18)	11 (31)	0.33
Darunavir/r	3 (9)	11 (31)	0.048
NNRTI-based regimen (n = 57)	26 (32)	31 (38)	0.51
Nevirapine	15 (58)	14 (45)	0.5
Efavirenz	11 (42)	17 (55)	0.5
Other treatments (n = 10)	6 (7)	4 (5)	0.74
Without treatment	0	5 (33)	1
Nucleoside reverse transcriptase inhibitor			
Abacavir	15 (52)	14 (48)	1

^aMedian time (IQR) from the coronary event until the last follow-up visit (June 2011): 7 (4; 11) years.

^bP values express intragroup differences between coronary event time and last visit (after event).

PI: protease inhibitors; NNRTI: nonnucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors.

viral suppression should be maintained to reduce vascular damage [20, 37, 38]. The higher prevalence of coronary atherosclerosis in young asymptomatic men with long-standing HIV infection in comparison with non-HIV-1-infected subjects supports the role of the virus [4, 18, 19, 32]. In our group of patients, viral suppression was present in only half of them, at time of coronary event. Second, although seemingly paradoxical, antiretroviral therapy could also increase the risk of CVD [1, 8–14, 20], partly explained by PI-related metabolic and lipid changes [9, 39, 40]. Both HIV infection and antiretroviral therapy may contribute independently to the increase of the cardiovascular risk and acceleration of the pathogenesis of other conditions not related to AIDS. Thus, physicians must be more proactive with the management of HIV and interventions related to switching treatments to drugs with better profile to limit the potential cardiovascular damage.

Finally, traditional CVRF and smoking, cocaine use, or coinfection with hepatitis C virus (all of which are proatherogenic factors) are more common in HIV-1-infected individuals than in the general population, [15–17, 34, 41]. The very high rates of smoking, hypertension, dyslipidemia, and diabetes we observed in our group were consistent with those of other cohorts of HIV-1-infected patients with myocardial infarction [19, 31, 41, 42].

Fortunately, the incidence of cardiovascular events in the HIV-1-infected population has fallen in recent years. This is possibly as a result of more aggressive management of the risk of CVD, the use of drugs with better cardiovascular profile [25], and the viral suppression in almost all HIV-1-infected patients in our setting that has limited the damage of sustained viral replication in the vascular system. A higher proportion of our patients showed viral suppression in the last visit than at time of the coronary event. In addition, the percentage of patients in our cohort receiving antiretroviral drugs with a negative effect on lipid metabolism has decreased over time.

Surprisingly, in our cohort, the number of patients who were receiving treatment for concomitant conditions (lipid-lowering agents, antihypertensive drugs, or antidiabetic drugs) was extremely high. Similarly, LDL- and HDL-cholesterols were more frequently determined during recent years, indicating increased efforts in achieving a better control of lipid metabolism. However, treatment for dyslipidemia was suboptimal or poorly controlled in most cases. Lipid levels improved after the coronary event, although almost half (41%) of the patients maintained an LDL-cholesterol level > 100 mg/dL after the coronary event. Second, other CVRF, such as smoking, hypertension, lack of exercise, and body mass index, are not routinely assessed. These data were not available in the clinical histories of most of our patients, suggesting poor monitoring of these risk factors in our clinical practice.

The mortality rate registered in our cohort among subjects with previous coronary events was 2.5%, slightly lower than that observed by other groups (4.2%) [30]. Although our search was exhaustive, we cannot rule out (given the retrospective study design) the possibility that some cardiovascular-related deaths were not included in our

database or were attributed to "unknown causes" and have not been captured in the analysis.

The retrospective design of our study did not enable us to determine the real rate of some risk factors and thus evaluate changes. However, the study provides us a clear picture of real clinical practice. In addition, despite performing an exhaustive search, we cannot exclude the possibility of missed coronary events attended at other centers and not reported in our database. However, this rate would be low and is unlikely to drive a significant change in the study results.

In summary, the management of CVRF in our cohort was far from optimal, in subjects already diagnosed for prior CV major events. However, as this group is aging, we expect a progressive increase in the incidence of CVD paralleling the age group. Cardiovascular health plans are a priority if this increase is to be curbed and need to carefully monitor the CVRF to assess the effectiveness of such plans. Optimal selection of antiretroviral treatment, together with aggressive management of other modifiable risk factors, will diminish cardiovascular risk in HIV-1-infected patients.

Conflict of Interests

None of the authors has a financial or beneficial interest in concepts mentioned in the present paper. This is a statement that the paper has been presented as a poster in the 6th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment, and prevention from 17 to 20 July 2011 in Rome, Italy.

Acknowledgments

This paper was made possible through the collaboration of the staff of the AIDS care unit of Germans Trias i Pujol University Hospital and Santa Creu i Sant Pau University Hospital, Barcelona, Spain. This study was supported by the Spanish AIDS network "Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA" (RD06/0006) and the Gala contra la sida, Barcelona, 2011. P. Echeverría is a researcher from Fundació Lluita contra la SIDA, University Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain. All authors have contributed to the writing of the paper and approved the final, submitted version of the paper.

References

- [1] A. d'Arminio Monforte, C. A. Sabin, A. Phillips et al., "The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy," *Archives of Internal Medicine*, vol. 165, no. 4, pp. 416–423, 2005.
- [2] A. C. Justice, "HIV and aging: Time for a new paradigm," *Current HIV/AIDS Reports*, vol. 7, no. 2, pp. 69–76, 2010.
- [3] S. G. Deeks and A. N. Phillips, "HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity," *BMI*, vol. 338, no. 3172, 2009.
- [4] S. D. Fisher, T. L. Miller, and S. E. Lipshultz, "Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis," *Atherosclerosis*, vol. 185, no. 1, pp. 1–11, 2006.

- [5] S. K. Grinspoon, "Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus," *The American Journal of Medicine*, vol. 118, supplement 2, pp. 23-28, 2005.
- [6] S. Jones, D. Restrepo, A. Kasowitz et al., "Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly," *Osteoporosis International*, vol. 19, no. 7, pp. 913-918, 2008.
- [7] E. Negroso, P. Domingo, E. Ferrer, V. Estrada, and A. Curran, "Peak bone mass in young HIV-infected patients compared with healthy controls," *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 65, no. 2, pp. 207-212, 2014.
- [8] S. W. Worm, C. Sabin, R. Weber 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," *Journal of Infectious Diseases*, vol. 201, no. 3, pp. 318-330, 2010.
- [9] N. Friis-Møller, P. Reiss, C. A. Sabin et al., "Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction," *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 17, pp. 1723-1735, 2007.
- [10] R. J. Bedimo, A. O. Westfall, H. Drechsler, G. Vidiella, and P. Tebas, "Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 53, no. 1, pp. 84-91, 2011.
- [11] C. A. Sabin, S. W. Worm, R. Weber et al., "Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration," *The Lancet*, vol. 371, pp. 1417-1426, 2008.
- [12] S. Lang, M. Mary-Krause, L. Cotte et al., "Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French hospital database on HIV ANRS cohort CO4," *Archives of Internal Medicine*, vol. 170, no. 14, pp. 1228-1238, 2010.
- [13] S. D. Holmberg, A. C. Moorman, J. M. Williamson et al., "Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1," *The Lancet*, vol. 360, no. 9347, pp. 1747-1748, 2002.
- [14] C. Lefèvre, M. Auclair, F. Boccara et al., "Premature senescence of vascular cells is induced by HIV protease inhibitors: implication of prelamin A and reversion by statin," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 30, no. 12, pp. 2611-2620, 2010.
- [15] M. Sives, G. Chene, E. Ducimetiere et al., "French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP1) Study Group. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, pp. 292-299, 2003.
- [16] T. R. Glass, C. Ungsuehapan, M. Wolbers et al., "Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study," *HIV Medicine*, vol. 7, no. 6, pp. 404-410, 2006.
- [17] N. Obel, H. E. Thomsen, G. Kronborg et al., "Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, no. 12, pp. 1625-1631, 2007.
- [18] B. Dau and M. Holodniy, "The relationship between HIV infection and cardiovascular disease," *Current Cardiology Reviews*, vol. 4, no. 3, pp. 203-218, 2008.
- [19] V. A. Triant, "HIV infection and coronary heart disease: an intersection of epidemics," *Journal of Infectious Diseases*, vol. 205, supplement 3, pp. S355-S361, 2012.
- [20] V. A. Triant, S. Regan, H. Lee, P. E. Sax, J. B. Meigs, and S. K. Grinspoon, "Association of immunologic and virologic factors with myocardial infarction rates in a US healthcare system," *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 55, no. 5, pp. 615-619, 2010.
- [21] L. H. Kuller, R. P. Tracy, J. Shaten, and E. N. Meilahn, "Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study," *The American Journal of Epidemiology*, vol. 144, no. 6, pp. 537-547, 1996.
- [22] C. Falcão Mda, J. C. Zirpoli, V. M. Albuquerque, B. Markman Filho, and N. A. Araújo, "Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV," *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 99, no. 5, pp. 971-978, 2012.
- [23] D. Gómez-Garre, V. Estrada, A. Ortega-Hernández et al., "Association of HIV-infection and antiretroviral therapy with levels of endothelial progenitor cells and subclinical atherosclerosis," *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 62, pp. e23-e25, 2013.
- [24] V. A. Triant, H. Lee, C. Hadigan, and S. K. Grinspoon, "Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 92, no. 7, pp. 2506-2512, 2007.
- [25] D. Klein, W. A. Leyden, C. R. Chao et al., "No difference in incidence of myocardial infarction for HIV+ and HIV- individuals in recent years," in *Proceedings of the 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI '14)*, abstract 737, Boston, Mass, USA, March 2014.
- [26] H. Tunstall-Pedoe, K. Kuulasmaa, P. Amouyel, D. Arveiler, A. M. Rajakangas, and A. Pajak, "Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project: Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents," *Circulation*, vol. 90, no. 1, pp. 583-612, 1994.
- [27] Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents, 2013, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- [28] J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke et al., "European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)," *European Heart Journal*, vol. 33, no. 13, pp. 1635-1701, 2012.
- [29] L. Lorigis, J. Cottinet, G. Molins et al., "Outcomes after acute myocardial infarction in HIV-infected patients: analysis of Data from a french nationwide hospital medical information database," *Circulation*, vol. 127, no. 17, pp. 1767-1774, 2013.
- [30] S. Esser, G. Gelbrich, N. Brockmeyer et al., "Prevalence of cardiovascular diseases in HIV-infected outpatients: results from a prospective, multicenter cohort study," *Clinical Research in Cardiology*, vol. 102, no. 3, pp. 203-213, 2013.
- [31] S. Lang, M. Mary-Krause, L. Cotte et al., "Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population," *AIDS*, vol. 24, no. 8, pp. 1228-1230, 2010.
- [32] M. S. Freiberg, C. H. Chang, L. H. Kuller et al., "HIV infection and the risk of acute myocardial infarction," *JAMA Internal Medicine*, vol. 173, no. 8, pp. 614-622, 2013.

- [33] M. J. M. Albero, R. B. Martínez, E. C. Crespín, and M. R. Santa-Pau, "Incidence and prevalence of ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Spain: a systematic review of the literature," *Revista Española de Salud Pública*, vol. 80, no. 1, pp. 5-15, 2006.
- [34] M. Grau, V. Bongard, M. Fito et al., "Prevalence of cardiovascular risk factors in men with stable coronary heart disease in France and Spain," *Archives of Cardiovascular Diseases*, vol. 103, no. 2, pp. 80-89, 2010.
- [35] I. R. Dégano, R. Elosua, and J. Marrugat, "Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049," *Revista Española de Cardiología*, vol. 66, no. 6, pp. 472-481, 2013.
- [36] J. Marrugat, R. Elosua, and H. Martí, "Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España : estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005," *Revista Española de Cardiología*, vol. 55, pp. 337-346, 2002.
- [37] J. S. Currier, A. Taylor, F. Boyd et al., "Coronary heart disease in HIV-infected individuals," *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 33, no. 4, pp. 506-512, 2003.
- [38] S. E. van Lelyveld, I. Gras, A. Kesselring et al., "Long-term complications in patients with poor immunological recovery despite virological successful HAART in Dutch ATHENA cohort," *AIDS*, vol. 26, no. 4, pp. 465-474, 2012.
- [39] D. P. Kotler, "HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients," *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 49, supplement 2, pp. S79-S85, 2008.
- [40] G. Guaraldi, C. Stentarelli, S. Zona et al., "Lipodystrophy and anti-retroviral therapy as predictors of sub-clinical atherosclerosis in human immunodeficiency virus infected subjects," *Atherosclerosis*, vol. 208, no. 1, pp. 222-227, 2010.
- [41] C. Jericó, H. Knobel, M. L. Sorli et al., "Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH," *Revista Clínica Española*, vol. 206, no. 11, pp. 556-556, 2006.
- [42] R. Perelló, M. Calvo, O. Miró et al., "Presentation of acute coronary syndrome in HIV infected adults: a retrospective analysis of a prospectively collected cohort," *European Journal of Internal Medicine*, vol. 22, no. 5, pp. 485-488, 2011.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Está ampliamente aceptado que los pacientes infectados por el VIH tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que la población general. Los factores tradicionales de riesgo predicen la mayor parte del riesgo cardiovascular en la población no infectada por el VIH. Sin embargo, en la población VIH el mecanismo subyacente es más complejo, interviniendo los factores comunes a la población general, como los genéticos y los ambientales, y otros factores propios de la infección, como el tratamiento antirretroviral, la acción directa del propio VIH y la inflamación sistémica que acompaña a la infección en cualquiera de sus fases.

Entendiendo que éste es un tema de extrema actualidad que merece una especial atención en la población infectada por el VIH, nuestro grupo de trabajo ha llevado a cabo distintos estudios al respecto. Los trabajos que se presentan y que conforman esta tesis doctoral están dirigidos a analizar diferentes aspectos de esta problemática. Pretenden evaluar aspectos básicos (desde el ámbito genético), al terreno más clínico del diagnóstico y manejo.

Esta tesis, como su título refleja, tiene como objetivo global el estudio metabólico y cardiovascular de una cohorte de pacientes infectados por el VIH, a través de: 1) el análisis de determinados genes involucrados en el desarrollo de dislipemia aterógena; 2) el estudio de las técnicas de detección temprana de aterosclerosis subclínica a través de la determinación de la rigidez arterial; y 3) desde un punto de vista más clínico, calcular la prevalencia de eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria) en nuestro medio y determinar el manejo de los factores de riesgo tradicionales, como control de

calidad de nuestra práctica clínica, con el objetivo de identificar los factores de riesgo modificables mal controlados.

Con ello pretendemos aumentar el conocimiento de esta patología en diferentes ámbitos y mejorar el diagnóstico, manejo y pronóstico de esta población con respecto al riesgo cardiovascular.

El primer artículo presentado (**Artículo 1**) fue diseñado con el propósito de comprobar si un análisis combinado de diversas variantes genéticas en algunos de los genes responsables de las alteraciones lipídicas ayudan a discriminar a los pacientes infectados por el VIH con triglicéridos altos y bajos niveles de colesterol-HDL (pacientes con un perfil aterogénico), marcador claro de riesgo cardiovascular.

Se llevó a cabo la caracterización metabólica y genética de 321 pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral, a través de la determinación del perfil lipídico, determinación de las partículas remanentes de colesterol y la determinación de genes implicados tanto en la formación, como en la eliminación de partículas remanentes de la circulación. Se identificaron varios genes como responsables de la modulación de los parámetros lipídicos en esta población, en concreto con la presencia de hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol-HDL (dislipemia aterógena). Esta correlación no había sido estudiada previamente.

En concreto, se identificaron 13 polimorfismos en nueve genes (seleccionados por su papel clave en el desarrollo de la dislipemia aterógena: ApoA5, ApoC3, LPL, ApoE, CETP, LRP5,

VLDLR, LH, y MTP) en una población infectada por el VIH con dislipemia.

Considerando las variantes genéticas de forma individual, los polimorfismos genéticos rs1800588 en la LH y rs708272 en la CETP fueron un 10% más frecuentes, en ambos casos, entre los pacientes infectados por el VIH normolipémicos, en comparación con los que presentaban dislipemia aterógena; este porcentaje aumentó a 40% para la variante rs328 en LPL.

Cuando se consideró la presencia de alguno de los 3 polimorfismos, los pacientes normolipémicos contaban con alguno de ellos en un 65% más, respecto a los pacientes que presentaban dislipemia aterógena.

Esta cifra sugiere que estas variantes genéticas parecen tener un papel protector contra la dislipemia aterógena, lo que fue posteriormente confirmado al estudiar su asociación con los lípidos de forma individual. La combinación de los tres polimorfismos se asoció, en mayor medida, a un descenso de los niveles circulantes de triglicéridos y lipoproteínas transportadoras de partículas remanentes y un ascenso de los niveles circulantes de colesterol-HDL. Hasta ahora, éste ha sido el primer estudio diseñado para analizar el efecto acumulativo de las variantes genéticas en genes seleccionados por su participación en el desarrollo de dislipemia aterógena, en pacientes infectados por el VIH.

Los mecanismos a través de los cuales estos genes protegen contra la dislipemia aterógena son múltiples. Las proteínas codificadas por estos genes son elementos clave en el metabolismo lipídico, especialmente en la modificación de las partículas de colesterol-HDL.

La LH es una enzima lipolítica que hidroliza triglicéridos y fosfolípidos en fracciones de lipoproteínas, con especial

afinidad para partículas de colesterol-HDL enriquecidas con triglicéridos.

La CETP es una proteína plasmática que facilita el transporte de triglicéridos de las partículas de VLDL o colesterol-LDL y el posterior intercambio por ésteres de colesterol desde las partículas de colesterol-HDL, induciendo cambios tanto en el contenido de lípidos, como en el número y/o tamaño de las partículas de colesterol-HDL y colesterol-LDL.

En consecuencia, variantes en estos genes, tales como las detectadas en nuestro estudio, pueden modular los niveles de colesterol-HDL. (259, 260)

La LPL está ligada al endotelio vascular, donde su función principal es la hidrólisis de los triglicéridos contenidos en las lipoproteínas. Su actividad es inducida por la acción conjunta de la ApoC2 y la ApoA5 e inhibida por la ApoC3.

Las tres variantes genéticas afectan la transcripción genética por los siguientes mecanismos:

a) la reducción de la actividad enzimática (variante rs1800588 en HL) (261, 262)

b) la inducción de una mutación silenciosa (rs708272 en CETP) (263)

c) la generación de un codón de parada prematuro en la secuencia de las proteínas (rs328 variante en la LPL), que conduce a un aumento del colesterol-HDL que a veces va acompañado de una disminución en los niveles de triglicéridos. (264)

Este estudio demostró también, que pacientes infectados por el VIH, portadores de polimorfismos en ApoA5 y LRP5, presentaban un perfil más aterogénico debido a un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, disminución del

colesterol-HDL y un aumento de las partículas remanentes, lo cual se considera un factor de riesgo cardiovascular. (265)

En referencia a las variantes genéticas en ApoA5, nuestros resultados son similares a los reportados en estudios previos, en los cuales se analizó el efecto de un polimorfismo promotor en ApoA5. (265-267) Los pacientes infectados por el VIH con variantes en ApoA5 y que recibían terapia antirretroviral basada en inhibidores de la proteasa, presentaban un aumento significativo de los triglicéridos y un descenso de los niveles del colesterol-HDL, en comparación con los pacientes que no presentaban esta variante. (268-272)

Referente al polimorfismo en la LRP5 rs7116604, observamos, que los pacientes portadores de este alelo raro tenían los niveles circulantes de colesterol plasmático y partículas remanentes más altos. Este resultado se corresponde con los resultados reportados por un estudio previo que demuestra que otro miembro de las proteínas relacionadas con la LDLR, la LRP1, está involucrada en el clearance de partículas remanentes de quilomicrones de la circulación sanguínea. (273) Igualmente, otros autores han descrito una nueva asociación genética con la dislipemia aterógena, el receptor ligado a la vía de señalización Wnt (LRP5), que desempeña un papel clave en el metabolismo de la glucosa. Los ratones que carecen de LRP5, (274) desarrollan intolerancia a la glucosa y presentan un aumento de los niveles de colesterol. (275)

La hipertrigliceridemia es una condición compleja que está influenciada por las interacciones entre diversos factores genéticos y ambientales. El análisis del efecto de la genética en la aparición de la dislipemia asociada al tratamiento antirretroviral indica que varios genes juegan un papel importante en la modulación de los parámetros lipídicos. (276)

A pesar del efecto negativo, bien definido, de algunos antirretrovirales en el desarrollo de dislipemia (definido en el apartado 2.2.a), algunos pacientes infectados por el VIH presentan niveles normales de lípidos, lo que indica que los factores genéticos están involucrados. Un estudio de la asociación del genoma publicado en 2009 reportó que la presencia de polimorfismos en un solo nucleótido seleccionado (SNP) inducía variación en los lípidos de pacientes infectados por el VIH en una proporción del 6-7%, efecto que fue similar o incluso mayor al atribuido a la terapia antirretroviral. (277) Estos datos sugieren que la carga genética debería ser considerada a la hora de seleccionar el tratamiento antirretroviral, y que el mismo debe ser adaptado a cada paciente.

Este estudio aporta información distinta a la previamente publicada, al distinguirse en 3 puntos:

1. Evalúa el impacto de la asociación de varios polimorfismos relacionados con alteraciones lipídicas, y no de polimorfismos aislados.
2. Los genes evaluados son los considerados de mayor relevancia en la formación y eliminación de las partículas remanentes de la circulación, altamente asociadas a un mayor riesgo cardiovascular
3. Los pacientes han sido estratificados según la presencia o no de dislipemia aterógena, considerada en la actualidad un marcador claro de riesgo metabólico y cardiovascular, en lugar de considerar los parámetros lipídicos aislados.

Sin embargo, el diseño transversal de nuestro estudio y el pequeño tamaño muestral no permite sacar conclusiones definitivas sobre la asociación entre los polimorfismos en genes asociados con el metabolismo de los lípidos y los trastornos

lipídicos en pacientes infectados por el VIH, pero proporciona datos relevantes, suficientemente sólidos como para animar a llevar a cabo otros estudios prospectivos y de mayor tamaño muestral, con el mismo objetivo.

En definitiva, este estudio permite concluir que dado que algunas variantes genéticas son predictores de cambios en los parámetros lipídicos, la información genética podría ayudar a los médicos a individualizar el manejo de los pacientes y, por lo tanto, a reducir el riesgo cardiovascular, por lo que debería ser incorporado en la práctica clínica. Sin embargo hay que tener en cuenta el coste relacionado con la determinación de las mismas y la aplicabilidad clínica en estos procesos.

El segundo artículo presentado (**Artículo 2**) fue diseñado con el objetivo de identificar a los pacientes infectados por el VIH con aterosclerosis subclínica.

La rigidez arterial es el primer estadio de la aterosclerosis, precedente a la formación de la placa aterosclerótica. En términos clínicos, la rigidez arterial significa que es necesaria una mayor presión para expandir los vasos sanguíneos, lo que conduce a la hipertrofia ventricular y al fallo ventricular izquierdo. (278) La detección de esta alteración, antes de que progrese a fases más avanzadas y una correcta actuación, puede evitar la progresión clínica y la aparición de eventos cardiovasculares. El uso de técnicas no invasivas para el diagnóstico de las alteraciones de la elasticidad arterial, puede ser, por tanto, de gran utilidad para el diagnóstico temprano de aterosclerosis subclínica y el manejo adecuado de la misma.

La detección de rigidez arterial, midiendo la elasticidad arterial en las arterias carótidas y femorales a través de la determinación de la velocidad de la onda de pulso, ha resultado

ser un método simple y reproducible. La rigidez arterial es un proceso complejo que resulta de cambios funcionales y estructurales en la pared arterial. La estabilidad de la pared vascular depende del equilibrio entre 2 proteínas principales: colágeno y elastina. La no regulación de este equilibrio, principalmente por estimulación de un estado inflamatorio, conduce a la sobreproducción de colágeno, mientras que la elastina está en menores cantidades de lo normal. Estos cambios conducen a una alteración de la elasticidad. (278, 279) Estudios vasculares revelan que estos cambios moleculares duplican o triplican el espesor de la íntima media entre los 20 y los 90 años e inducen una hipertrofia de la capa del músculo liso vascular.

Aunque estos cambios ocurren durante el envejecimiento normal, varias condiciones pueden acelerar su desarrollo. (278-280) Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales estimulan la producción excesiva de colágeno, incrementando la presión intraluminal (o hipertensión). (278-282) Los procesos que inducen inflamación crónica también se asocian a una rigidez arterial y disfunción endotelial, (283) al promover cambios estructurales. (278-280) Es por ello que nuestra hipótesis inicial sustentaba que los pacientes con infección por el VIH tendrían mayor rigidez arterial que los controles no infectados. Sin embargo, no fue así.

Una proporción significativa de nuestros pacientes (casi 20%) mostró disminución de la elasticidad de la arterial. La inflamación crónica resultante de la infección por VIH puede explicar la alta prevalencia de disfunción endotelial descrita en pacientes infectados por el VIH, como es el caso de otras enfermedades inflamatorias crónicas, tales como artritis reumatoide. (282, 283) Adicionalmente, el hecho de que la mayoría de los participantes tuvieran menos de 50 años de

edad (sólo el 9% eran mayor de 60 años) podría apoyar la hipótesis del envejecimiento prematuro descrito en esta población.

No obstante, este estudio mostró una prevalencia de rigidez arterial, determinada a través de la medición de la velocidad de la onda de pulso, similar entre nuestros pacientes infectados por el VIH, virológicamente suprimidos, y los sujetos control, no infectados por el VIH. Algunos trabajos muestran resultados en esta misma dirección. (284-286) Otros estudios, en cambio, han demostrado disminución de la elasticidad arterial en pacientes con infección crónica por el VIH, alteraciones de la elasticidad arterial con valores más altos de lo esperado en la determinación de la velocidad de la onda de pulso. (18, 22, 148, 149, 165, 288).

Nuestros resultados no mostraron diferencias entre ambos grupos, en contra de lo esperado, incluso teniendo en cuenta la mayor prevalencia de algunos factores de riesgo cardiovascular en los sujetos infectados por el VIH y que la mayoría de nuestros pacientes mostraron una prolongada exposición a la infección por el VIH (un promedio de 13 años).

Las discrepancias entre los distintos estudios podrían explicarse por los diferentes métodos utilizados para evaluar la elasticidad arterial o bien por las diferencias de la población estudiada. Casi todos nuestros pacientes estaban recibiendo tratamiento antirretroviral y un 90% mostraba una supresión de la replicación viral en el momento de la determinación de la velocidad de la onda de pulso. La falta de replicación viral en el momento de la exploración podría llevar a un nivel inferior de inflamación sistémica y explicar los resultados similares obtenidos entre los sujetos infectados y no infectados por el VIH. Estudios publicados previamente, sugieren que la

replicación viral no controlada y su efecto sobre los biomarcadores de inflamación se asocian con disfunción endotelial. (287) En este sentido, pacientes infectados por el VIH sin tratamiento antirretroviral previo mostraron una mayor prevalencia de rigidez arterial en comparación con los pacientes tratados, probablemente debido a que la infección por el VIH reduce el compliance a nivel de las carótidas. (287)

Aunque nuestra población de estudio no era lo suficientemente grande como para evaluar las diferencias en la elasticidad arterial por grupo de fármacos antirretrovirales, algunas variaciones sobre la elasticidad arterial han sido reportadas en la literatura, referentes al efecto de diferentes fármacos antirretrovirales. (24, 25, 38, 149, 286).

Varios estudios describen que los determinantes independientes más frecuentes de rigidez arterial en sujetos con infección por el VIH son la edad, hipertensión, niveles altos de colesterol, y un nadir de linfocitos T CD4+ <350 células por mm³. (15, 284, 286, 287, 290, 291) En concordancia con estos datos, en nuestro estudio, la presión arterial diastólica alta y los niveles altos de triglicéridos en suero se asociaron con alteración de la elasticidad arterial o rigidez arterial en la población infectada por el VIH, mientras que otras característica relacionadas con el VIH u otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales no fueron predictores independientes de la rigidez arterial. Estos datos son similares a otros observados en estudios publicados recientemente y podrían atribuirse, tal y como ya se ha mencionado, al buen control virológico e inmunológico de los pacientes estudiados. (286)

Las principales limitaciones del estudio fueron la ausencia de una muestra adecuada en los grupos de edades extremas

(menores de 40 años y mayores de 60 años) y la baja proporción de mujeres en la población de estudio, lo que nos impiden la comparación de las diferencias en la rigidez arterial por género y edad. La supresión viral plasmática en la mayor parte del grupo de pacientes estudiados también limita evaluar el impacto de la replicación viral sobre la función endotelial. Además no han sido analizadas mediciones funcionales como la determinación del grosor de la intima-media de la carótida por eco-doppler, ni marcadores de inflamación sistémica, que pudieran completar el estudio.

Este artículo aporta información distinta a otros previamente publicados, ya que muestra la prevalencia de rigidez arterial comparando una población infectada por el VIH, virológicamente suprimida en tratamiento antirretroviral, con otra no infectada.

Todo ello nos permite concluir que la supresión virológica y un manejo óptimo de los factores de riesgo tradicionales, a menudo presentes en la población infectada por el VIH en nuestro medio, son esenciales para reducir la alteración de la elasticidad arterial.

El tercer artículo presentado (**Artículo 3**) fue diseñado con el objetivo inicial de determinar la prevalencia de eventos coronarios en una cohorte mediterránea de pacientes infectados por el VIH.

Desde el advenimiento de las terapias antirretrovirales eficaces y el aumento de la expectativa de vida de esta población en los países occidentales, se ha observado un mayor riesgo de infarto de miocardio en pacientes infectados por el VIH, en comparación con la población general. (34, 37, 117, 291, 292)

La fisiopatología de este proceso aterosclerótico acelerado, es compleja y multifactorial, tal y como hemos descrito previamente.

Los individuos infectados por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral tienen un mayor riesgo de cardiopatía isquémica que la población general. (18, 34, 37, 117, 291-293) Estudios previos reportan unas tasas de incidencia que van desde 1,53 hasta 6,01 casos por 1.000 personas-año en los pacientes expuestos a inhibidores de la proteasa (37) y un aumento progresivo asociado con la exposición prolongada al tratamiento antirretroviral, especialmente en pacientes en un régimen que contiene inhibidores de la proteasa. (34, 37, 112, 294, 295)

Si comparamos con la población no infectada, un meta-análisis que incluyó 19 estudios para evaluar la prevalencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en la población general española, mostró que la prevalencia de angina en España era cerca de 7%.) Otra cohorte reportó una prevalencia de eventos coronarios de sólo el 2,6% en hombres y 3,5% en mujeres de edades comprendidas entre 25 y 74 años.

En nuestra población de pacientes infectados por el VIH, la prevalencia de eventos coronarios fue discretamente más baja, un 2,15%. Existen diferentes explicaciones al respecto.

En primer lugar, aunque la búsqueda de casos con eventos coronarios fue exhaustiva, podría darse la posibilidad de que no todos los casos fueran registrados e incluidos en el análisis, debido al diseño retrospectivo del estudio.

La tasa de mortalidad registrada en nuestra cohorte de pacientes infectados por el VIH con eventos coronarios fue de 2,5%, ligeramente menor que la observada por otros grupos (4,2%). (299) La posibilidad de que algunas muertes de origen

cardiovascular no se incluyeran en nuestra base de datos o fueran atribuidas a "Causas Desconocidas" podría explicar que algunos casos no hubieran sido incluidos en el análisis. Tampoco podemos descartar la posibilidad de que algunos pacientes fueran atendidos por eventos coronarios en otros centros y no tuviéramos constancia en nuestra base de datos. Sin embargo, creemos que estas pérdidas serían pocas y es poco probable que condujeran a un cambio significativo en los resultados del estudio.

Una segunda explicación posible a la baja prevalencia detectada, hace referencia al estado inflamatorio crónico, la disfunción endotelial y el estado protrombótico causado por el virus en sí. Todos ellos contribuyen a la patogenia de la enfermedad coronaria, tal y como se ha explicado previamente en este documento. (300, 301-304) Por lo tanto, la supresión viral ayuda a reducir el daño vascular.

Aunque no disponemos de la carga viral del resto de la cohorte de pacientes que no presentaron evento cardiovascular, es muy probable que un elevado porcentaje de ellos presentara una carga viral indetectable, especialmente en la última década, reduciendo la inflamación y, por tanto, el riesgo cardiovascular. Por el contrario, solo la mitad de los pacientes con evento coronario estaba con supresión virológica en el momento del evento.

Sin embargo, aunque parezca paradójico, el tratamiento antirretroviral, necesario para conseguir la supresión viral, aumentaba el riesgo de enfermedades cardiovasculares. (18, 34, 37, 117, 291, 292) Esto fue especialmente evidente con los inhibidores de la proteasa de primera generación, debido principalmente a los cambios metabólicos. (145, 305, 306) Afortunadamente, la incidencia de eventos cardiovasculares en

la población infectada por el VIH se ha reducido en los últimos años. Esto es posiblemente resultado de un manejo más agresivo de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, el uso de fármacos antirretrovirales con mejor perfil metabólico, (307) y la supresión virológica lograda en casi todos los individuos infectados por el VIH en nuestro medio. La mayor parte de nuestros pacientes estaban suprimidos virológicamente durante la última visita, en comparación con la proporción de pacientes que lo estaban al momento del evento coronario.

Como tercera posible explicación, estaría la relativamente baja edad media de nuestra población infectada por el VIH. Es bien conocido que la prevalencia de enfermedad cardiovascular aumenta con la edad y, por tanto, sería esperable una baja prevalencia en sujetos jóvenes, como es esta población. Sin embargo, los eventos cardiovasculares podrían aparecer de forma más precoz en estos sujetos, según datos recientes.

La menor edad media a la que los síndromes coronarios agudos se presentan en los pacientes infectados por el VIH, debería hacer cambiar la prevención cardiovascular para incluir pacientes menores de 45 años de edad. Tal y como se ha mencionado con anterioridad, las ecuaciones para la determinación del riesgo cardiovascular disponibles para la población en general no serían óptimas para los pacientes jóvenes infectados por el VIH. Los nuevos factores de riesgo vasculares identificados en la infección por el VIH, como la inflamación crónica, la activación inmune, y algunos agentes antirretrovirales, no son considerados en las ecuaciones disponibles para la determinación del riesgo cardiovascular, lo que lleva a una subestimación del riesgo en esta población. Se requieren nuevas herramientas para evaluar este mayor riesgo

y de estudios para determinar si la prevención primaria es suficiente o es preciso una actitud más agresiva ante los pacientes de moderado/alto riesgo.

En este sentido, este estudio intenta, como objetivo secundario, evaluar los cambios en los factores de riesgo cardiovascular modificables antes y después del evento coronario y determinar si el manejo de estos factores de riesgo fue adecuado en la práctica clínica, una vez identificados.

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, el tabaquismo, el consumo de cocaína o la coinfección por el VHC (todos considerados factores proaterogénicos) son más comunes en los individuos infectados por el VIH que en la población general. (293, 308-310) En nuestro estudio, una alta proporción de pacientes presentaban factores de riesgo importantes como tabaquismo, hipertensión, dislipidemia y diabetes, similar a los hallazgos descritos en otras cohortes de pacientes infectados por el VIH con infarto de miocardio. (302, 310)

Tras la evaluación de estos factores de riesgo a lo largo del tiempo, destacan distintos puntos que se citan a continuación:

- La determinación del perfil lipídico con la inclusión de la determinación del colesterol-LDL y colesterol-HDL se incorporó en la práctica clínica en los últimos años, lo que refleja un aumento en los esfuerzos para lograr un mejor control. El porcentaje de pacientes a los que se les realizó rutinariamente la determinación del perfil lipídico en ayunas aumentó significativamente después del evento coronario.
- Se observó una disminución en los niveles de colesterol total y del colesterol-LDL después del evento coronario. Sorprendentemente, el número de pacientes que estaban

recibiendo tratamiento para condiciones concomitantes (agentes hipolipemiantes, antihipertensivos o antidiabéticos) era extremadamente alto posterior al evento coronario. A pesar de ello, el tratamiento para el manejo de la dislipidemia fue subóptimo en la mayoría de los casos. Muchos pacientes (41%) no alcanzaron el objetivo recomendado en los parámetros lipídicos.

- Adicionalmente, otros factores de riesgo, como el tabaquismo, la práctica de ejercicio, o la medición de la tensión arterial y del índice de masa corporal, no fueron controlados regularmente por el personal sanitario durante las visitas médicas. Estos datos no estaban disponibles en las historias clínicas de la mayor parte de nuestros pacientes, lo que sugiere un mal seguimiento de estos factores de riesgo en nuestra práctica clínica.

- Además, el porcentaje de pacientes de nuestra cohorte que recibía tratamientos antirretrovirales con un impacto negativo sobre el metabolismo lipídico disminuyó significativamente con el tiempo.

De todo este análisis observacional, destacan 2 puntos positivos respecto al manejo de estos pacientes. Por un lado, la determinación de un perfil lipídico completo ha ido en aumento en los últimos años, como parte de la rutina clínica. Por otro lado, es evidente el mejor uso de los antirretrovirales, prescribiéndose aquellos con un mejor perfil metabólico. Sin embargo, preocupan otros 2 puntos negativos: el bajo porcentaje de pacientes con niveles óptimos en los parámetros lipídicos después del evento coronario y el mal control de los factores de riesgo no lipídicos. Aunque es probable que ambos aspectos hayan mejorado en los últimos años, reflejándose en el descenso de la mortalidad por eventos cardiovasculares en la

población infectada, deberíamos hacer énfasis especial en ellos para disminuir aún más el riesgo cardiovascular de estos pacientes, que sin duda irá en aumento, al aumentar su edad.

El diseño retrospectivo de este estudio no nos permite determinar la tasa real de algunos factores de riesgo y por lo tanto evaluar cambios en el tiempo. Sin embargo, nos proporciona una imagen clara de la práctica clínica real y nos ha dado a conocer las deficiencias en este contexto.

Este estudio pretendía evaluar la prevalencia de eventos coronarios en nuestro medio y hacer una autocrítica sobre el manejo de los factores de riesgo modificables, para identificar de esta manera, los puntos a mejorar. Los resultados nos permiten concluir que debemos ser más proactivos en el diagnóstico, manejo y seguimiento de estos factores de riesgo en la población infectada por el VIH y que los planes de salud cardiovascular son una prioridad para implementar y asegurar el correcto control de los factores de riesgo cardiovascular en estos sujetos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Las conclusiones de los trabajos que comprenden esta tesis doctoral son:

Respecto al Artículo 1:

1. Distintas variantes genéticas en los genes LPL, CETP, y LH parecen tener un papel protector contra la dislipemia aterógena (definida como hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol-HDL), lo que fue posteriormente confirmado al estudiar su asociación con los lípidos en particular.
2. Otros polimorfismos en genes como la ApoA5 y LRP5 se asociaron a un peor perfil lipídico, especialmente hipertrigliceridemia.

Respecto al Artículo 2:

1. La elasticidad arterial fue elevada en un 20% de los pacientes infectados por el VIH.
2. La medición de la elasticidad arterial, a través de la determinación de la velocidad de onda de pulso, fue similar entre los pacientes infectados por el VIH, virológicamente suprimidos, y los pacientes no infectados por el VIH (grupo control).
3. Las condiciones relacionadas con el VIH no se asociaron a alteraciones de la elasticidad arterial, probablemente a causa del buen control inmunológico y virológico de este grupo de pacientes, gracias al uso de antirretrovirales.
4. El aumento de la presión arterial diastólica en el momento de la determinación de la velocidad de la onda de pulso, junto a los niveles altos de triglicéridos, fueron factores predictores de la alteración de la elasticidad de la pared arterial.

Respecto al Artículo 3:

1. La prevalencia de eventos coronarios en una cohorte mediterránea de pacientes infectados por el VIH de dos hospitales universitarios de Barcelona fue baja, un 2.1%.

2. La evaluación de los cambios en los factores de riesgo cardiovascular modificables antes y después del evento coronario indican, que el manejo de los factores de riesgo cardiovascular en nuestra cohorte era subóptimo en sujetos infectados por el VIH con antecedentes previos de eventos coronarios.

3. Aunque la determinación de los niveles plasmáticos de colesterol total y sus fracciones y los niveles de triglicéridos ha aumentado a lo largo de los últimos años, y que el uso de tratamiento concomitante para el tratamiento de dislipemia es común entre los pacientes con evento coronario, solo un 59% de los pacientes presenta niveles óptimos en los parámetros lipídicos.

6. El control de la tensión arterial, peso, hábito tabáquico, actividad física, etc., no fueron controlados regularmente en las visitas médicas de rutina,

Con este trabajo hemos identificado los puntos a mejorar en nuestra práctica clínica para poder reducir el riesgo cardiovascular de nuestra población infectada por el VIH.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. UNAIDS. AIDSinfo Database. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2013.
<http://www.aidsinfoonline.org/devinfo/libraries/aspx/Home.aspx>.
2. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, *et al.* Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 1005-70.
3. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, *et al.* Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA*. 2008; 300: 51-9.
4. Martinez E, Milinkovic A, Buirra E, *et al.* Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Medicine*. 2007; 8: 251-8.
5. Lewden C, May T, Rosenthal E, *et al.* Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the "Mortalité 2000 and 2005" surveys (ANRS EN 19 and Mortavic. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 48: 590-8.
6. Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, *et al.* Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med*. 2006; 145 (6): 397-406.
7. Palella FJ, Jr, Baker RK, Moorman AC, *et al.* HIV Outpatient Study Investigators Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43: 27-34.
8. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, *et al.* EuroSIDA Study Group Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55: 262-270.

Referencias

9. Morlat P, Roussillon C, Henard S, *et al.* ANRS EN20 Mortalité 2010 Study Group Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014; 28: 1181-1191.
10. French AL, Gawel SH, Hershov R, *et al.* Trends in mortality and causes of death among women with HIV in the United States: a 10-year study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51: 399-406.
11. Berry SA, Fleishman JA, Moore RD, Gebo KA. HIV Research Network Trends in reasons for hospitalization in a multisite United States cohort of persons living with HIV, 2001–2008. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 59: 368-375.
12. Engsig FN, Hansen AB, Gerstoft J, *et al.* Inpatient admissions and outpatient visits in persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2007. *AIDS*. 2010; 24: 457-461.
13. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, *et al.* Swiss HIV Cohort Study Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 1130-1139.
14. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009; 338: a3172.
15. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011; 62: 141-155.
16. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, *et al.* Working Group 2 Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation*. 2008; 118: e29-e35.
17. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, *et al.* Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS*. 2010; 24: 1228-1230.
18. 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; 92: 2506-2512.

Referencias

19. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2012; 13: 453-468.
20. Currier JS, Taylor A, Boyd F, *et al.* Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 33: 506-512.
21. Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, *et al.* Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008; 24: 1043-1046.
22. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, *et al.* Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intim-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation.* 2004; 109: 1603-8.
23. Mercie P, Thiebaut R, Aurillac-Lavignolle V, *et al.* Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Medicine.* 2005; 6: 380-7.
24. Lekakis J, Tsiodras S, Ikonomidis I, *et al.* HIV-positive patients treated with PI have vascular changes resembling those observed in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clinical Science.* 2008; 115: 189-96.
25. Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, *et al.* Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008; 196: 720-726.
26. Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Muñoz A, *et al.* Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS.* 2008; 22: 1589-1599.
27. Periard D, Cavassini M, Taffé P, *et al.* Swiss HIV Cohort Study High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 761-767.

Referencias

28. Carr A, Grund B, Neuhaus J, *et al.* SMART Study Investigators. Asymptomatic myocardial ischaemia in HIV-infected adults. *AIDS*. 2008; 22: 257-267.
29. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, *et al.* Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 1325-1332.
30. Melendez MM, McNurlan MA, Mynarcik DC, *et al.* Endothelial adhesion molecules are associated with inflammation in subjects with HIV disease. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 775-780.
31. Sen S, Rabinstein AA, Elkind MS, Powers WJ. Recent developments regarding human immunodeficiency virus infection and stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 33: 209-218.
32. Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology*. 2011; 76: 444-450.
33. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, *et al.* Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1993-2003.
34. Worm SW, Sabin C, Weber R, *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* 2010; 201: 318-330.
35. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, *et al.* Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002; 360: 1747-1748.
36. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, *et al.* Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration. *Lancet*. 2008; 371: 1417-1426.

Referencias

37. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, *et al.* Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1723-1735.
38. Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, *et al.* Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 2381-2385.
39. De Castro S, d'Amati G, Gallo P, *et al.* Frequency of development of acute global left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 1018-1024.
40. Vallecillo G, Mojal S, Roquer A, *et al.* Risk of QTc prolongation in a cohort of opioid-dependent HIV-infected patients on methadone maintenance therapy. *Clin Infect Dis.* 2013; 57: 1189-1194.
41. Moyers BS, Secemsky EA, Vittinghoff E, *et al.* Effect of left ventricular dysfunction and viral load on risk of sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol.* 2014; 113(7): 1260-1265.
42. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, *et al.* Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2283-2296.
43. Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006; 185: 1-11.
44. Mu H, Chai H, Lin PH, Yao Q, Chen C. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. *World J Surg.* 2007; 31: 632-643.
45. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, *et al.* Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 569-76.

Referencias

46. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, *et al.* Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension*. 2008; 52: 308-313.
47. Eugenin EA, Morgello S, Klotman ME, *et al.* Human immunodeficiency virus (HIV) infects human arterial smooth muscle cells in vivo and in vitro: implications for the pathogenesis of HIV-mediated vascular disease. *Am J Pathol*. 2008; 172: 1100-1111.
48. Oshima T, Flores SC, Vaitaitis G, *et al.* HIV-1 Tat increases endothelial solute permeability through tyrosine kinase and mitogen-activated protein kinase-dependent pathways. *AIDS*. 2000; 14: 475-482.
49. Jia H, Lohr M, Jezequel S, *et al.* Cysteine-rich and basic domain HIV-1 Tat peptides inhibit angiogenesis and induce endothelial cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 283: 469-479.
50. Huang MB, Khan M, Garcia-Barrio M, *et al.* Apoptotic effects in primary human umbilical vein endothelial cell cultures caused by exposure to virion-associated and cell membrane-associated HIV-1 gp120. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27: 213-221.
51. Dhawan S, Puri RK, Kumar A, *et al.* Human immunodeficiency virus-1-tat protein induces the cell surface expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 in human endothelial cells. *Blood*. 1997; 90: 1535-1544.
52. Ren Z, Yao Q, Chen C. HIV-1 envelope glycoprotein 120 increases intercellular adhesion molecule-1 expression by human endothelial cells. *Lab Invest*. 2002; 82: 245-255.
53. Sandler NG, Sereti I. Can early therapy reduce inflammation? *Curr Opin HIV AIDS*. 2014; 9: 72-79.
54. Liovat AS, Rey-Cuillé MA, Lécuroux C, *et al.* Acute plasma biomarkers of T cell activation set-point levels and of disease progression in HIV-1 infection. *PLoS One*. 2012; 7: e46143.

Referencias

55. Burdo TH, Soulas C, Orzechowski K, *et al.* Increased monocyte turnover from bone marrow correlates with severity of SIV encephalitis and CD163 levels in plasma. *PLoS Pathog.* 2010; 6: e1000842.
56. Hearps AC, Maisa A, Cheng WJ, *et al.* HIV infection induces age-related changes to monocytes and innate immune activation in young men that persist despite combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2012; 26: 843-853.
57. Martin GE, Gouillou M, Hearps AC, *et al.* Age-associated changes in monocyte and innate immune activation markers occur more rapidly in HIV infected women. *PLoS One.* 2013; 8: e55279.
58. Armah KA, McGinnis K, Baker J, *et al.* HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin Infect Dis.* 2012; 55: 126–136.
59. Crowe SM, Westhorpe CL, Mukhamedova N, *et al.* The macrophage: the intersection between HIV infection and atherosclerosis. *J Leukoc Biol.* 2010; 87: 589-598.
60. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, *et al.* Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol.* 2006; 4: e365.
61. Funderburg NT. Markers of coagulation and inflammation often remain elevated in ART-treated HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014; 9: 80-86.
62. Aukrust P, Luna L, Ueland T, *et al.* Impaired base excision repair and accumulation of oxidative base lesions in CD4+ T cells of HIV-infected patients. *Blood.* 2005; 105: 4730-4735.
63. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, *et al.* Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 1045-1052.

Referencias

64. Rose H, Hoy J, Woolley I, *et al.* HIV infection and high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis*. 2008; 199: 79-86.
65. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 787-796.
66. Norata GD, Pirillo A, Catapano AL. HDLs, immunity, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2011; 22: 410-416.
67. D'Ascenzo F, Cerrato E, Appleton D, *et al.* Percutaneous coronary intervention and surgical revascularization in HIV Database (PHD) Study Investigators Prognostic indicators for recurrent thrombotic events in HIV-infected patients with acute coronary syndromes: use of registry data from 12 sites in Europe, South Africa and the United States. *Thromb Res*. 2014; 134: 558-564.
68. Matetzky S, Domingo M, Kar S, *et al.* Acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 457-460.
69. Segev A, Cantor WJ, Strauss BH. Outcome of percutaneous coronary intervention in HIV-infected patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006; 68: 879-881.
70. Boccara F, Teiger E, Cohen A, *et al.* Percutaneous coronary intervention in HIV infected patients: immediate results and long term prognosis. *Heart*. 2006; 92: 543-544.
71. Badr S, Minha S, Kitabata H, *et al.* Safety and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with human immunodeficiency virus. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014; 85: 192-8.
72. Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Sprinz E, *et al.* Dietary intervention prevents dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 979-988.

Referencias

73. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, *et al.* Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 130-139.
74. Henry K, Melroe H, Huebsch J, *et al.* Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet.* 1998; 351(9112): 1328.
75. Gallet B, Pulik M, Genet P, *et al.* Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet.* 1998; 351(9120): 1958-1959.
76. Conklin B, Fu W, Lin P, *et al.* HIV protease inhibitor ritonavir induces endothelial dysfunction in porcine arteries. *J Surg Res.* 2003; 114: 249.
77. Shankar SS, Dubé MP, Gorski JC, *et al.* Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J.* 2005; 150: 933.
78. Lagathu C, Eustace B, Prot M, *et al.* Some HIV antiretrovirals increase oxidative stress and alter chemokine, cytokine or adiponectin production in human adipocytes and macrophages. *Antivir Ther.* 2007; 12: 489-500.
79. Lefèvre C, Auclair M, Boccarda F, *et al.* Premature senescence of vascular cells is induced by HIV protease inhibitors: implication of prelamin A and reversion by statin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 2611-2620.
80. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, *et al.* Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2007; 21: 685-692.
81. Mildvan D, Machado SG, Wilets I, Grossberg SE. Endogenous interferon and triglyceride concentrations to assess response to zidovudine in AIDS and advanced AIDS-related complex. *Lancet* 1992; 339: 453-6.
82. Behrens G, Maserati R, Rieger A, *et al.* Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antivir Ther.* 2012; 17: 1011-20.
83. Santos JR, Saumoy M, Curran A, TULIP Study Group, *et al.* The Lipid-Lowering Effect of Tenofovir/Emtricitabine: A Randomized, Crossover,

Referencias

Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1; 61: 403-8.

84. Saag MS. New and investigational antiretroviral drugs for HIV infection: mechanisms of action and early research findings. *Top Antivir Med*. 2012 Dec; 20: 162-7.

85. Gaffney MM, Belliveau PP, Spooner LM. Apricitabine: a nucleoside reverse transcriptase inhibitor for HIV infection. *Ann Pharmacother*. 2009 Oct; 43: 1676-83.

86. Callebaut C, Stepan G, Tian Y, Miller MD. *Vitro Virology Profile of Tenofovir Alafenamide, a Novel Oral Prodrug of Tenofovir with Improved Antiviral Activity Compared to Tenofovir Disoproxil Fumarate*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Jul 6.: AAC.01152-15.

87. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, *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; 189: 1056-1074.

88. Barreiro P, García-Benayas T, Soriano V, Gallant J. Simplification of antiretroviral treatment--how to sustain success, reduce toxicity and ensure adherence avoiding PI use. *AIDS Rev*. 2002; 4: 233-41.

89. Llibre JM, Bravo I, Ornelas A, *et al*. Effectiveness of a Treatment Switch to Nevirapine plus Tenofovir and Emtricitabine (or Lamivudine) in Adults with HIV-1 Suppressed Viremia. *PLoS One*. 2015 Jun 24; 10: e0128131.

90. Young J, Weber R, Rickenbach M, *et al*. Lipid profiles for antiretroviral-naïve patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther*. 2005; 10: 585-91.

91. Negredo E, Paredes R, Bonjoch A, *et al*. Benefit of switching from a protease inhibitor (PI) to nevirapine in PI-experienced patients suffering acquired HIV-related lipodystrophy syndrome (AHL): interim analysis at 3 months of follow-up. *Antivir Ther*. 1999; 4 Suppl 3: 23-8.

Referencias

92. Negrodo E, Cruz L, Paredes R, *et al.* Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 504-10.
93. Negrodo E, Ribalta J, Ferré R, *et al.* Efavirenz induces a striking and generalized increase of HDL Cholesterol in HIV Infected Patients. *AIDS* 2004 ; 18 : 819-821.
94. Van Leth F, Phanuphak P, Stoes E, *et al.* Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med.* 2004; 1: e73.
95. Casado JL, de Los Santos I, Del Palacio M, *et al.* Lipid-lowering effect and efficacy after switching to etravirine in HIV-infected patients with intolerance to suppressive HAART. *HIV Clin Trials.* 2013; 14: 1-9.
96. Pérez-Hernández IA, Palacios R, Mayorga M, *et al.* Lipid changes in HIV-patients switching to the coformulated single tablet FTC/RPV/TDF (Eviplera®). Efficacy and safety analysis. GeSida Study 8114. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17(4 Suppl 3): 19795.
97. Anderson MS, Gilmartin J, Cilissen C, *et al.* Safety, tolerability and pharmacokinetics of doravirine, a novel HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, after single and multiple doses in healthy subjects. *Antivir Ther.* 2015; 20: 397-405.
98. Carpentier A, Patterson BW, Uffelman KD, *et al.* Mechanism of highly active anti-retroviral therapy induced hyperlipidemia in HIV-infected individuals. *Atherosclerosis* 2005; 178: 165-172.
99. Ginsberg HN: New perspectives on atherogenesis: Role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 2002; 106: 2137-2142.
100. Moyle G: Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45(Suppl 1): S19-26.

Referencias

101. Calza L, Manfredi R and Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J. Antimicrob Chemother.* 2004; 53: 10-14
102. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, *et al.* Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet.* 2002; 360: 1747-1748.
103. Arathoon E, Schneider S, Baraldi E, *et al.* Effects of once daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir on metabolic parameters in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 96: ARTEMIS. *Int J STD AIDS* 2013; 24: 12-17.
104. Calvo M and Martinez E: Update on metabolic issues in HIV patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2014; 9: 332-339.
105. Martinez E, Gonzalez-Cordon A, Ferrer E, *et al.* Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir. *HIV Med* 2014; 15: 330-8.
106. Santos JR, Molto´ J, Llibre JM, *et al.* Antiretroviral simplification with darunavir/ritonavir monotherapy in routine clinical practice: Safety, effectiveness, and impact on lipid profile. *PLoS One* 2012; 7: e37442.
107. Quercia R, Roberts J, Martin-Carpenter L, *et al.* Comparative changes of lipid levels in treatment-naïve, HIV-1-infected adults treated with dolutegravir vs. efavirenz, raltegravir, and ritonavir-boosted darunavir-based regimens over 48 weeks. *Clin Drug Investig.* 2015; 35: 211-9.
108. Alalla J, Del Arco A, de la Torre J, *et al.* Raltegravir in HIV-infected patients with high vascular risk. *Med Clin (Barc).* 2012; 138: 107-9.
109. Lee FJ, Carr A. Tolerability of HIV integrase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012; 7: 422-8.
110. Rivero A, Domingo P. Safety profile of dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33: 9-13.

Referencias

111. Ribaud HJ, Benson CA, Zheng Y, *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* 2011; 52: 929-940.
112. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, *et al.* Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *AIDS* 2011; 25: 1993-2004.
113. Desai M, Joyce V, Bendavid E, *et al.* Risk of Cardiovascular Events Associated With Current Exposure to HIV Antiretroviral Therapies in a US Veteran Population. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: 445-52.
114. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, *et al.* No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61: 441-447.
115. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, *et al.* Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 20-28.
116. Palella F, Althoff K, Zhang J, *et al.* Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction in the NA-ACCORD. In: CROI 2015. February 23-26, 2015 | Seattle, Washington #749LB.
117. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, *et al.* Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 84-91.
118. Jong E, Meijers JC, van Gorp EC, *et al.* Markers of inflammation and coagulation indicate a prothrombotic state in HIV-infected patients with long-term use of antiretroviral therapy with or without abacavir. *AIDS Res Ther.* 2010; 7: 9.

Referencias

119. Martin A, Amin J, Cooper DA, *et al.* Abacavir does not affect circulation levels of inflammatory or coagulopathic biomarkers in suppressed HIV: a randomized clinical trial. *AIDS*. 2010; 24: 2657-63.
120. Lundgren J, Reiss P, Worm S, *et al.* Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: the D:A:D study. 16th Conference of Retroviruses and opportunistic Infections, february 8-11, Montreal. Abstract 44LB.
121. Savès M, Chêne G, Ducimetière P, *et al.* French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 292-298.
122. Kaplan R, Kingsley L.A, Sharrett A.R, *et al.* Ten year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1074-1081.
123. Jericó C, Knobel H, Sorli ML, *et al.* Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. *Rev Clin Esp*. 2006; 206: 556-9.
125. Smith CJ, Levy I, Sabin CA, *et al.* Cardiovascular disease risk factors and antiretroviral therapy in an HIV-positive UK population. *HIV Med*. 2004; 5: 88-92.
126. Santos J, Palacios R, González M, *et al.* Atherogenic lipid profile and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients (Nétar Study) *Int J STD AIDS*. 2005; 16: 677-680.
127. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, *et al.* Swiss HIV Cohort Study Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2006; 7: 404-410.
128. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, *et al.* Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1074-1081.

Referencias

129. Masiá M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, *et al.* Grupo de estudio de riesgo cardiovascular de CoRIS Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIS cohort, 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30: 517-527.
130. Boccarda F, Mary-Krause M, Teiger E, *et al.* Prognosis of Acute Coronary Syndrome in HIV-infected patients (PACS) Investigators. Acute coronary syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients: characteristics and 1 year prognosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 41-50.
131. Guaraldi G, Scaglioni R, Zona S, *et al.* Epicardial adipose tissue is an independent marker of cardiovascular risk in HIV-infected patients. *AIDS* 2011; 25: 1199-205.
132. Joy T, Keogh HM, Hadigan C, *et al.* Dietary fat intake and relationship to serum lipid levels in HIV-infected patients with metabolic abnormalities in the HAART era. *AIDS* 2007; 21: 1591-1600.
133. Arathoon E, Schneider S, Baraldi E, *et al.* Effects of oncedaily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir on metabolic parameters in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 96: ARTEMIS. *Int J STD AIDS* 2013; 24: 12-17.
134. Calvo M and Martinez E: Update on metabolic issues in HIV patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2014; 9: 332-339.
135. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, *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; 189: 1056-1074.
136. Martinez E, Gonzalez-Cordon A, Ferrer E, *et al.* Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir. *HIV Med* 2014; 15: 330-8.
137. Santos JR, Moltó J, Llibre JM, *et al.* Antiretroviral simplification with darunavir/ritonavir monotherapy in routine clinical practice: Safety, effectiveness, and impact on lipid profile. *PLoS One* 2012; 7: e37442.

Referencias

138. Moyle G: Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45 (Suppl 1): S19-26.
139. Subramanian S and Chait A: Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 819-825.
140. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841: 919-33.
141. Williams KJ and Chen K: Recent insights into factors affecting remnant lipoprotein uptake. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 218-228.
142. Clay MA, Newnham HH, Forte TM, and Barter PI: Cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase activity promote shedding of apo A-I from HDL and subsequent formation of discoidal HDL. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1124: 52-58.
143. Sacks FM: The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: Expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002; 90: 139-143.
144. Mondy K, Overton ET, Grubb J, *et al.* Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 726-734.
145. Guaraldi G, Stentarelli C, Zona S, *et al.* Lipodystrophy and anti-retroviral therapy as predictors of sub-clinical atherosclerosis in human immunodeficiency virus infected subjects. *Atherosclerosis* 2010; 208: 222-227.
146. Palacios R, Santos J, González M, *et al.* 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; 18: 184-187.
147. Dillon DG, Gurdasani D, Riha J, *et al.* African Partnership for Chronic Disease Research (APCDR) Association of HIV and ART with cardiometabolic

traits in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2013; 42: 1754-1771.

148. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, *et al.* Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension.* 2008; 52: 308-313.

149. Lekakis J, Ikonomidis I, Palios J, *et al.* Association of highly active antiretroviral therapy with increased arterial stiffness in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Hypertens.* 2009; 22: 828-834.

150. Echeverría P, Bonjoch A, Moltó J, *et al.* Pulse wave velocity as index of arterial stiffness in HIV-infected patients compared with a healthy population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 65: 50-56.

151. Adinolf LE, Restivo L, Zampino R, *et al.* Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis.* 2012; 221: 496-502.

152. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014; 35: 1373-1381.

153. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, *et al.* Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet.* 2002; 359: 133-135.

154. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, *et al.* Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified Reardon severity score system. *Circ J.* 2008; 72: 1960-1965.

155. Vassalle C, Masini S, Bianchi F, *et al.* Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart.* 2004; 90: 565-566.

156. Lee MH, Yang HI, Wang CH, *et al.* Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2010; 41: 2894-2900.

Referencias

157. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, *et al.* Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 647-652.
158. Hsu YH, Muo CH, Liu CY, *et al.* Hepatitis C virus infection increases the risk of Developing peripheral arterial disease: a 9-year population-based cohort study. *J Hepatol.* 2015; 62: 519-25.
159. Sosner P, Wangermez M, Chagneau-Derrode C, *et al.* Atherosclerosis risk in HIV-infected patients: the influence of hepatitis C virus co-infection. *Atherosclerosis.* 2012; 222: 274-277.
160. Bedimo R, Westfall AO, Mugavero M, *et al.* Hepatitis C virus coinfection and the risk of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *HIV Med.* 2010; 11: 462-468.
161. Gillis J, Smieja M, Cescon A, *et al.* OHTN Cohort Study Group Risk of cardiovascular disease associated with HCV and HBV coinfection among antiretroviral-treated HIV-infected individuals. *Antivir Ther.* 2014; 19: 309-317.
162. Sutherland MR, Raynor CM, Leenknecht H, *et al.* Coagulation initiated on herpesviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94: 13510-13514.
163. Sun Y, Pei W, Wu Y, *et al.* Herpes simplex virus type 2 infection is a risk factor for hypertension. *Hypertens Res.* 2004; 27: 541-544.
164. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, *et al.* AtheroGene Investigators Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 15-21.
165. Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, *et al.* Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS.* 2006; 20: 2275-2283.
166. Parrinello CM, Sinclair E, Landay AL, *et al.* Cytomegalovirus immunoglobulin G antibody is associated with subclinical carotid artery disease among HIV-infected women. *J Infect Dis.* 2012; 205: 1788-1796.

Referencias

167. Hechter RC, Budoff M, Hodis HN, *et al.* Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) as a coronary atherosclerosis risk factor in HIV-infected men: multicenter AIDS cohort study. *Atherosclerosis*. 2012; 22: 433-436.
168. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012; 12 :234.
169. Maggi P, Bartolozzi D, Bonfanti P, *et al.* Renal complications in HIV disease: between present and future. *AIDS Rev*. 2012; 14: 37-53.
170. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, *et al.* Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS*. 2008; 22: 481-487.
171. Choi AI, Shlipak MG, Hunt PW, *et al.* HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretro-viral therapy. *AIDS*. 2009; 23: 2143-2149.
172. Kalayjian RC, Lau B, Mechezano RN, *et al.* Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS*. 2012; 26: 1907-1915.
173. Neuhaus J, Jacobs DR, Baker JV, *et al.* Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010; 201: 1788-1795.
174. Calza L, Pocaterra D, Pavoni M, *et al.* Plasma levels of VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin, and P-Selectin in 99 HIV-positive patients versus 51 HIV-negative healthy controls. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50: 430-432.
175. Melendez MM, McNurlan MA, Mynarcik DC, *et al.* Endothelial adhesion molecules are associated with inflammation in subjects with HIV disease. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 775-780.
176. Hileman CO, Carman TL, Longenecker CT, *et al.* Rate and predictors of carotid artery intima media thickness progression in antiretroviral-naive HIV-

Referencias

infected and uninfected adults: a 48-week matched prospective cohort study. *Antivir Ther.* 2013; 18: 921-929.

177. Kurz K, Teerlink T, Sarcletti M, *et al.* Plasma concentrations of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine (ADMA) are increased in patients with HIV-1 infection and correlate with immune activation markers. *Pharmacol Res.* 2009; 60: 508-514.

178. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 51: 268-273.

179. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, *et al.* INSIGHT SMART Study Group Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008; 5: e203.

180. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, *et al.* INSIGHT SMART Study Group Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One.* 2012; 7: e44454.

181. Nordell AD, McKenna M, Borges ÁH, Duprez D, Neuhaus J, Neaton JD, INSIGHT SMART, ESPRIT Study Groups. SILCAAT Scientific Committee. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3: e000844.

182. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, *et al.* Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis.* 2014; 210: 1248-1259.

183. Longenecker CT, Funderburg NT, Jiang Y, *et al.* Markers of inflammation and CD8 T-cell activation, but not monocyte activation, are associated with subclinical carotid artery disease in HIV-infected individuals. *HIV Med.* 2013; 14: 385-390.

184. Ross AC, Rizk N, O'Riordan MA, *et al.* Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-

Referencias

media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1119-1127.

185. Jang JJ, Berkheimer SB, Merchant M, Krishnaswami A. Asymmetric dimethylarginine and coronary artery calcium scores are increased in patients infected with human immunodeficiency virus. *Atherosclerosis.* 2011; 217: 514-517.

186. Burdo TH, Lentz MR, Autissier P, *et al.* Soluble CD163 made by monocyte/macrophages is a novel marker of HIV activity in early and chronic infection prior to and after anti-retroviral therapy. *J Infect Dis.* 2011; 204: 154-163.

187. Beltrán LM, Muñoz Hernández R, de Pablo Bernal RS, *et al.* Reduced sTWEAK and increased sCD163 levels in HIV-infected patients: modulation by antiretroviral treatment, HIV replication and HCV co-infection. *PLoS One.* 2014; 9: e90541.

188. Burdo TH, Lo J, Abbara S, *et al.* Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2011; 204: 1227-1236.

189. Fitch KV, Srinivasa S, Abbara S, *et al.* Noncalcified coronary atherosclerotic plaque and immune activation in HIV-infected women. *J Infect Dis.* 2013; 208: 1737-1746.

190. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, *et al.* Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA.* 2012; 308: 379-386.

191. Longenecker CT, Jiang Y, Orringer CE, *et al.* Soluble CD14 is independently associated with coronary calcification and extent of subclinical vascular disease in treated HIV infection. *AIDS.* 2014; 28: 969-977.

192. Baker JV, Hullsiek KH, Singh A, *et al.* CDC SUN Study Investigators. Immunologic predictors of coronary artery calcium progression in a contemporary HIV cohort. *AIDS.* 2014; 28: 831-840.

Referencias

193. Kristoffersen US, Kofoed K, Kronborg G, *et al.* Reduction in circulating markers of endothelial dysfunction in HIV-infected patients during antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009; 10: 79-87.
194. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, *et al.* Inflammation markers after randomization to abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with efavirenz or atazanavir/ritonavir. *AIDS.* 2012; 26: 1371-1385.
195. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, *et al.* STACCATO Study Group. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS.* 2009; 23: 929-939.
196. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, Erb P, Battegay M, Swiss HIV Cohort Study Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 2002; 185: 456-462.
197. Kurz K, Teerlink T, Sarcelletti M, *et al.* Asymmetric dimethylarginine concentrations decrease in patients with HIV infection under antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2012; 17: 1021-1027.
198. Baker JV, Neuhaus J, Duprez D, *et al.* INSIGHT SMART Study Group HIV replication, inflammation, and the effect of starting antiretroviral therapy on plasma asymmetric dimethylarginine, a novel marker of endothelial dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 60: 128-134.
199. Jaworowski A, Ellery P, Maslin CL, *et al.* Normal CD16 expression and phagocytosis of *Mycobacterium avium* complex by monocytes from a current cohort of HIV-1-infected patients. *J Infect Dis.* 2006; 193: 693-697.
200. Kamat A, Misra V, Cassol E, *et al.* A plasma biomarker signature of immune activation in HIV patients on antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2012; 7: e30881.
201. Malherbe G, Steel HC, Cassol S, *et al.* Circulating biomarkers of immune activation distinguish viral suppression from nonsuppression in HAART-treated patients with advanced HIV-1 subtype C infection. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 198413.

202. Hatano H, Yukl SA, Ferre AL, *et al.* Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers. *PLoS Pathog.* 2013; 9: e1003691.
203. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, *et al.* Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS.* 2009; 23: 1059-1067.
204. Pereyra F, Lo J, Triant VA, *et al.* Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS.* 2012; 26: 2409-2412.
205. Ho JE, Scherzer R, Hecht FM, *et al.* The association of CD4+ T-cell counts and cardiovascular risk in treated HIV disease. *AIDS.* 2012; 26: 1115-1120.
206. van Lelyveld SF, Gras L, Kesselring A, *et al.* ATHENA national observational cohort study Long-term complications in patients with poor immunological recovery despite virological successful HAART in Dutch ATHENA cohort. *AIDS.* 2012; 26: 465-474.
207. Grant PM, Kitch D, McComsey GA, *et al.* Low baseline CD4+ count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation. *Clin Infect Dis.* 2013; 57: 1483-1488.
208. Chevalier MF, Petitjean G, Dunyach-Rémy C, *et al.* The Th17/Treg ratio, IL-1RA and sCD14 levels in primary HIV infection predict the T-cell activation set point in the absence of systemic microbial translocation. *PLoS Pathog.* 2013; 9: e1003453.
209. Vinikoor MJ, Cope A, Gay CL, *et al.* Antiretroviral therapy initiated during acute HIV infection fails to prevent persistent T-cell activation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 62: 505-508.
210. Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, *et al.* Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *J Infect Dis.* 2013; 208: 1202-1211.

Referencias

211. Wilkin TJ, Lalama CM, McKinnon J, *et al.* A pilot trial of adding maraviroc to suppressive antiretroviral therapy for suboptimal CD4+ T-cell recovery despite sustained virologic suppression: ACTG A5256. *J Infect Dis.* 2012; 206: 534-542.
212. Hunt PW, Shulman NS, Hayes TL, *et al.* The immunologic effects of maraviroc intensification in treated HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T-cell recovery: a randomized trial. *Blood.* 2013; 121: 4635-4646.
213. Massanella M, Negredo E, Puig J, *et al.* Raltegravir intensification shows differing effects on CD8 and CD4 T cells in HIV-infected HAART-suppressed individuals with poor CD4 T-cell recovery. *AIDS.* 2012; 26: 2285-2293.
214. Hatano H, Scherzer R, Wu Y, *et al.* A randomized controlled trial assessing the effects of raltegravir intensification on endothelial function in treated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 61: 317-325.
215. Hatano H, Strain MC, Scherzer R, *et al.* Increase in 2-long terminal repeat circles and decrease in D-dimer after raltegravir intensification in patients with treated HIV infection: a randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2013; 208: 1436-1442.
216. Silva EF, Charreau I, Gourmel B, *et al.* ANRS 138 EASIER Study Group Decreases in inflammatory and coagulation biomarkers levels in HIV-infected patients switching from enfuvirtide to raltegravir: ANRS 138 substudy. *J Infect Dis.* 2013; 208: 892-897.
217. Martínez E, D'Albuquerque PM, Llibre JM, *et al.* SPIRAL Trial Group Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS.* 2012; 26: 2315-2326.
218. Masiá M, Martínez E, Padilla S, *et al.* Endothelial function in HIV-infected patients switching from a boosted protease inhibitor-based regimen to raltegravir: a substudy of the SPIRAL study. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 409-413.

Referencias

219. Raymund R. Antiviral Drugs for Viruses Other Than Human Immunodeficiency Virus. *Mayo Clin Proc.* 2011 Oct; 86: 1009-1026.
220. Klatt NR, Funderburg NT, Brenchley JM. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends Microbiol.* 2013; 21: 6-13.
221. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, *et al.* Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006; 12: 1365-1371.
222. Wilson EM, Sereti I. Immune restoration after antiretroviral therapy: the pitfalls of hasty or incomplete repairs. *Immunol Rev.* 2013; 254: 343-354.
223. Novati S, Sacchi P, Cima S, *et al.* General issues on microbial translocation in HIV-infected patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19: 866-78.
224. Vyboh K, Jenabian MA, Mehraj V, Routy JP. HIV and the gut microbiota, partners in crime: breaking the vicious cycle to unearth new therapeutic targets. *Immunol Res.* 2015; 2015: 614127.
225. Vázquez-Castellanos JF, Serrano-Villar S, Latorre A, *et al.* Altered metabolism of gut microbiota contributes to chronic immune activation in HIV-infected individuals. *Mucosal Immunol.* 2015; 8: 760-72.
226. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, *et al.* Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med.* 2004; 200: 761-770.
227. Mavigner M, Cazabat M, Dubois M, *et al.* Altered CD4+ T cell homing to the gut impairs mucosal immune reconstitution in treated HIV-infected individuals. *J Clin Invest.* 2012; 122: 62-69.
228. Villar-García J, Hernández JJ, Güerri-Fernández R, *et al.* Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and

Referencias

inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68: 256-63.

229. Kim CJ, Kovacs C, Chun TW, *et al*. Antiretroviral therapy in HIV-infected elite controllers: impact on gut immunology, microbial translocation, and biomarkers of serious non-AIDS conditions. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 ; 67: 514-8.

230. Nozza S, Bossolasco S, Bigoloni A, *et al*. Use of statins and risk of AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-1 infected patients on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014 Oct 23; 28: 2407-15.

231. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, *et al*. Rosuvastatin treatment reduces markers of monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 588-595.

232. Eckard AR, Jiang Y, Debanne SM, *et al*. Effect of 24 weeks of statin therapy on systemic and vascular inflammation in HIV-infected subjects receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2014; 209: 1156-1164.

233. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, *et al*. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336: 973-979.

234. Rasmussen LD, Kronborg G, Larsen CS, *et al*. Statin therapy and mortality in HIV-infected individuals; a Danish nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2013; 8: e52828.

235. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, *et al*. Rosuvastatin treatment reduces markers of monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 588-595.

236. Eckard AR, Jiang Y, Debanne SM, *et al*. Effect of 24 weeks of statin therapy on systemic and vascular inflammation in HIV-infected subjects receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2014; 209: 1156-1164.

Referencias

237. Lang S, Lacombe JM, Mary-Krause M, *et al.* French Hospital Database on HIV. Is Impact of Statin Therapy on All-Cause Mortality Different in HIV-Infected Individuals Compared to General Population? Results from the FHDH-ANRS CO4 Cohort. *PLoS One.* 2015; 10: e0133358.
238. Krsak M, Kent DM, Terrin N, *et al.* Infarction, Stroke, and Mortality in cART-Treated HIV Patients on Statins. *AIDS Patient Care STDS.* 2015; 29: 307-13.
239. Moore RD, Bartlett JG, Gallant JE. Association between use of HMG CoA reductase inhibitors and mortality in HIV-infected patients. *PLoS One.* 2011; 6: e21843.
240. Legein B, Temmerman L, Biessen EA, *et al.* Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2013, 708209. 3847-69.
241. Friis-Moller N, Thiebaut R, Reiss P, *et al.* Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2010; 17: 491-501
242. Schambelan M, Wilson PW, Yarasheski KE, *et al.* Development of appropriate coronary heart disease risk prediction models in HIV-infected patients. *Circulation* 2008; 118: e48-53.
243. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, *et al.* The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV medicine* 2006; 7: 218-30.
245. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2006; 113: 388-93.

Referencias

246. Salas D, Olalla J, Del Arco A, *et al.* [Factors associated with an abnormal ankle-brachial index in a cohort of patients with HIV-1 infection]. *Medicina clinica* 2010; 135: 533-6.
247. Gutierrez F, Bernal E, Padilla S, *et al.* Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22: 1369-71.
248. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, *et al.* Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 1325-1332.
249. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, *et al.* Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS.* 2004; 18: 1037-1041.
250. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, *et al.* Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006; 113: 664-670.
251. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001; 37 1236-1241.
252. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, *et al.* Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation.* 2004; 109: 184-189.
252. Baker JV, Henry WK, Patel P, *et al.* Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011; 53: 826-35.
254. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, *et al.* Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography official publication of the American Society of Echocardiography* 2008; 21: 93-111; quiz 189-90.

Referencias

255. Van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, *et al.* Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1117-1123.
256. Seaberg EC, Benning L, Sharrett AR, *et al.* Association between human immunodeficiency virus infection and stiffness of the common carotid artery. *Stroke.* 2010; 41: 2163-2170.
257. Chan W, Dart AM. Vascular stiffness and aging in HIV. *Sex Health.* 2011; 8: 474-484.
258. Lekakis J, Ikonomidis I, Palios J, *et al.* Association of highly active antiretroviral therapy with increased arterial stiffness in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Hypertens.* 2009; 22: 828-834.
259. Humphries SE, Berglund L, Isasi CR, *et al.* Loci for CETP, LPL, LIPC, and APOC3 affect plasma lipoprotein size and sub-population distribution in Hispanic and non-Hispanic white subjects: The Columbia University BioMarkers Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12: 163-172.
260. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, *et al.* Polymorphisms in four genes related to triglyceride and HDL-cholesterol levels in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 240-250.
261. Hodoglugil U, Williamson DW, and Mahley RW: Polymorphisms in the hepatic lipase gene affect plasma HDL-cholesterol levels in a Turkish population. *J Lipid Res* 2010; 51: 422-430.
262. Liu Y, Zhou D, Zhang Z, *et al.* Effects of genetic variants on lipid parameters and dyslipidemia in a Chinese population. *J Lipid Res* 2011; 52: 354-360.
263. Freeman DJ, Griffin BA, Holmes AP, *et al.*: Regulation of plasma HDL cholesterol and subfraction distribution by genetic and environmental factors. Associations between the TaqI B RFLP in the CETP gene and smoking and obesity. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 336-344.
264. Clee SM: A role for MMP-3 genetic variation in atherosclerosis susceptibility? *Atherosclerosis* 2010; 208: 30-31.

Referencias

265. Anuurad E, Thomas-Geevarghese A, Devaraj S, *et al.* Increased lipoprotein remnant cholesterol levels in HIVpositive patients during antiretroviral therapy. *Atherosclerosis* 2008; 198: 192-197.
266. Sotos-Prieto M, Frances F, and Corella D: Impact of apolipoprotein A5 on cardiovascular risk. Genetic and environmental modulation. *Rev Med Chil* 2010; 138: 868-680.
267. Razzaghi H, Aston CE, Hamman RF, and Kamboh MI: Genetic screening of the lipoprotein lipase gene for mutations associated with high triglyceride/low HDL-cholesterol levels. *Hum Genet* 2000; 107: 257-267.
268. Lee KW, Ayyobi AF, Frohlich JJ, and Hill JS: APOA5 gene polymorphism modulates levels of triglyceride, HDL cholesterol and FERHDL but is not a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004; 176: 165-172.
269. Elosua R, Ordovas JM, Cupples LA, *et al.* Variants at the APOA5 locus, association with carotid atherosclerosis, and modification by obesity: The Framingham Study. *J Lipid Res* 2006; 47: 990-996.
270. Hsu LA, Ko YL, Chang CJ, *et al.* Genetic variations of apolipoprotein A5 gene is associated with the risk of coronary artery disease among Chinese in Taiwan. *Atherosclerosis* 2006; 185: 143-149.
271. Guardiola M, Ferre R, Salazar J, *et al.* Protease inhibitor associated dyslipidemia in HIV-infected patients is strongly influenced by the APOA5-1131T->C gene variation. *Clin Chem* 2006; 52: 1914-1919.
272. Arnedo M, Taffe' P, Sahli R, *et al.* Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 755-764.
273. Fujino T, Asaba H, Kang MJ, *et al.* Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 229-234.

Referencias

274. Magoori K, Kang MJ, Ito MR, *et al.* Severe hypercholesterolemia, impaired fat tolerance, and advanced atherosclerosis in mice lacking both low density lipoprotein receptor-related protein 5 and apolipoprotein E. *J Biol Chem* 2003; 278: 11331-11336.
275. Laatsch A, Merkel M, Talmud PJ, *et al.* Insulin stimulates hepatic low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) to increase postprandial lipoprotein clearance. *Atherosclerosis* 2009; 204: 205-111.
276. Veloso S, Peraire J, Vilades C, *et al.* Pharmacogenetics of the metabolic disturbances and atherosclerosis associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 3379-3389.
277. Liu Y, Ordovas JM, Gao G, *et al.* Pharmacogenetic association of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and lipid responses to fenofibrate: The genetics of lipid-lowering drugs and diet network study. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 161-169.
278. Papita AM, Albu A, Fodor D, *et al.* Markers of preclinical vascular disease and left ventricular diastolic dysfunction in patients with HIV infection. *Med Ultrason.* 2012; 14: 10-18.
279. Robert L. Aging of the vascular wall and atherogenesis: role of the elastin-laminin receptor. *Atherosclerosis.* 1996; 123: 169-196.
280. Bizbiz L, Alperovitch A, Robert L. Aging of the vascular wall: serum concentration of elastin peptides and elastase inhibitors in relation to cardiovascular risk factors. The EVA study. *Atherosclerosis.* 1997; 131: 73-78.
281. Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, *et al.* Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 165-171.
282. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, *et al.* Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13: 90-97.

Referencias

283. Gillessen T, Gillessen F, Sieberth H, *et al.* Age-related changes in the elastic properties of the aortic tree in normotensive patients: investigation by intravascular ultrasound. *Eur J Med Res.* 1995; 1: 144-148.
284. McEniery CM, Wilkinson IB. Large artery stiffness and inflammation. *J Hum Hypertens.* 2005; 19: 507–509.
285. Monteiro P, Miranda-Filho D.B, Bandeira F, *et al.* Is arterial stiffness in HIV-infected individuals associated with HIV-related factors? *Braz J Med Biol Res.* 2012; 45: 818-826.
286. Ferraioli G, Tinelli C, Maggi P, *et al.* Arterial stiffness evaluation in HIV positive patients: a multicenter matched control study. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 197: 1258-1262.
287. Van Vonderen MGA, Smulders Y, Danner SA, *et al.* Carotid intimamedia thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 153-161.
288. Papita A, Albu A, Fodor D, *et al.* Arterial stiffness and carotid intima media thickness in HIV infected patients. *Med Ultrason.* 2011; 13: 127-134.
289. Zeng Y, Ye YC, Luo L, *et al.* Premature atherosclerosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chin Med J.* 2010;23:3396–3399.
290. Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, *et al.* Low CD4+T cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS.* 2008; 22: 1615-1624.
291. Ho JE, Deeks SG, Hecht FM, *et al.* Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4+ T-cell counts is associated with reduced arterial stiffness in HIV-infected individuals. *AIDS.* 2010; 24: 1897-1905.
292. d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, *et al.* The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 416-23.

Referencias

293. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, *et al.* Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1228-38.
294. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, *et al.* Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1625-31.
295. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360: 1747–1748.
296. Lefevre C, Auclair M, Capel E, *et al.* Premature senescence of vascular cells is induced by HIV protease inhibitors: implication of prelamin A and reversion by statin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 2611-20.
297. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, *et al.* Incidence and prevalence of ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Spain: a systematic review of the literature. *Rev Esp Salud Publica* v.80 n.1 Madrid. Ene-Feb 2006.
298. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013 Jun; 66: 472-81.
299. Triant VA. HIV infection and coronary heart disease: an intersection of epidemics. *J Infect Dis.* 2012; 205 Suppl 3: S355-61.
300. Esser S, Gelbrich G, Brockmeyer H, *et al.* Prevalence of cardiovascular diseases in HIV-infected outpatients: results from a prospective, multicenter cohort study. *Clinical Research in Cardiology.* 2013; 102: 203-213.

Referencias

301. Fisher S.D., Miller T.L., and Lipshultz S.E. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 185: 1-11.
302. Dau B and Holodniy M. The relationship between HIV infection and cardiovascular disease. *Current Cardiology Reviews*. 2008; 4: 203-218.
303. Triant V.A. HIV infection and coronary heart disease: an intersection of epidemics. *Journal of Infectious Diseases*. 2012; 205: S355-S361.
304. Triant V.A, Regan S, Lee H. *et al*. Association of immunologic and virologic factors with myocardial infarction rates in a US healthcare system. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010; 55: 615-619.
305. Kuller L.H., Tracy R.P., Shaten J, *et al*. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *The American Journal of Epidemiology* 1996; 144: 537-547.
306. Currier J, Taylor A, Boyd F, *et al*. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003; 33: 506-512.
307. Kotler D. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected Patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2008; 49: S79-S85.
308. Klein D, Leyden W, Chao C, *et al*. No difference in incidence of myocardial infarction for HIV+ and HIV individuals in recent years. In *Proceedings of the 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI '14)*, abstract 737, Boston, Mass, USA, March 2014.
309. M. Saves, G. Chene, P. Ducimetiere *et al*. French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clinical Infectious Disease* 2003; 37: 292-299.

Referencias

310. Glass T, Ungsedhapand C, Wolbers M, *et al.* Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* 2006; 7: 404-410.
311. Grau M, Bongard V, Fito M, *et al.* Prevalence of cardiovascular risk factors in men with stable coronary heart disease in France and Spain. *Arch of Cardiovascular Diseases* 2010; 103: 80-89.
312. Jericó H, Knobel H, Sorli M, *et al.* Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. *Revista Clínica Española* 2006; 206: 556–556.

ANEXOS

ANEXOS

Publicaciones del autor (indexadas en PubMed)

1. Guardiola M, **Echeverría P**, González M, Vallve JC, Puig J, Clotet B, Ribalta J, Negrodo E. Polymorphisms in LPL, CETP, and HL protect HIV-infected patients from atherogenic dyslipidemia in an allele-dose-dependent manner. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015; 31(9): 882-8. doi: 10.1089/AID.2015.0061. Epub 2015 Jul 20.
2. Negrodo E, Bonjoch A, Puig J, **Echeverría P**, Estany C, Santos JR, Moltó J, Pérez-Álvarez N, Ornelas A, Clotet B. Long-term changes in bone mineral density after switching to a protease inhibitor monotherapy in HIV-infected subject. *New Microbiol*. 2015 Apr; 38(2): 193-9.
3. Negrodo E, Diez-Pérez A, Bonjoch A, Domingo P, Pérez-Álvarez N, Gutierrez M, Mateo G, Puig J, **Echeverría P**, Escrig R, Clotet B. Switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: changes in bone turnover markers and circulating sclerostin levels. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul; 70(7): 2104-7.
4. Negrodo E, Puig J, Ornelas A, **Echeverría P**, Bonjoch A, Estany C, Higuera C, Gonzalez-Mestre V, Clotet B. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015 ug;31(8):817-21.

5. Negredo E, Pérez Álvarez-A, Bonjoch, N, 6 A, Puig J, Smith C , del Ríó L, di Gregorio S, **Echeverría P**, Dimple P. Biennial Administration of Zoledronate to Treat Osteoporosis in HIV-Infected Patients: A Randomized Comparative Study. HIV Medicine 2015, in press.

6. **Echeverria P**, Guardiola M, González M, Vallvé JC, Bonjoch A, Puig J, Clotet B, Ribalta J, Negredo E. Association between polymorphisms in genes involved in lipid metabolism and immunological status in chronically HIV-infected patients. Antiviral Res. 2015 Feb; 114: 48-52.

7. Bonjoch A, Juega J, Puig J, Pérez-Alvarez N, Aiestarán A, **Echeverría P**, Pérez V, Clotet B, Romero R, Bonet J, Negredo E. High prevalence of signs of renal damage despite normal renal function in a cohort of HIV-infected patients: evaluation of associated factors. AIDS Patient Care STDS. 2014 Oct; 28(10): 524-9.

8. **Echeverría P**, Domingo P, Llibre JM, Gutierrez M, Mateo G, Puig J, Bonjoch A, Pérez-Alvarez N, Sirera G, Clotet B, Negredo E. 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; 2014: 823058.

9. Negredo E, Domingo P, Pérez-Álvarez N, Gutiérrez M, Mateo G, Puig J, Escrig R, **Echeverría P**, Bonjoch A, Clotet B. Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study). J Antimicrob Chemother. 2014 Dec; 69(12): 3368-71.

10. **Echeverría P**, Bonjoch A, Puig J, Moltó J, Paredes R, Sirera G, Ornelas A, Pérez-Álvarez N, Clotet B, Negredo E. Randomised study to assess the efficacy and safety of once-daily etravirine-based regimen as a switching strategy in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing regimen. Etraswitch study. PLoS One. 2014 Feb 4; 9(2): e84676.
11. Negredo E, Domingo P, Ferrer E, Estrada V, Curran A, Navarro A, Isernia V, Rosales J, Pérez-Álvarez N, Puig J, Bonjoch A, **Echeverría P**, Podzamczar D, Clotet B. Peak Bone Mass in Young HIV-Infected Patients Compared With Healthy Controls. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Feb 1; 65(2): 207-12.
12. Negredo E, Massanella M, Puertas MC, Buzón MJ, Puig J, Pérez-Álvarez N, Pérez-Santiago J, Bonjoch A, Moltó J, Jou A, **Echeverría P**, Llibre JM, Martínez-Picado J, Clotet B, Blanco J. Early but limited effects of raltegravir intensification on CD4 T cell reconstitution in HIV-infected patients with an immunodiscordant response to antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother. 2013 Oct; 68(10): 2358-62.
13. **Echeverría P**, Bonjoch A, Moltó J, Jou A, Puig J, Ornelas A, Pérez-Álvarez N, Clotet B, Negredo E. Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in HIV-Infected Patients Compared With a Healthy Population. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Jan 1; 65(1): 50-6.
14. Bonjoch A, **Echeverría P**, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Clotet B, Negredo E. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. Antiviral Res. 2012 Oct; 96(1): 65-9.

15. E. Negrodo, J. Puig, N. Pérez-Alvárez, A. Bonjoch, **P. Echeverría**, C. Estany, MC. Pastor, ML. Granada, Bonaventura Clotet. Similarly high prevalence of hypovitaminosis D in HIV-infected patients with and without low mineral density. *Future Virol* 2012; 7: 1127-1134.

16. **Echeverría P**, Negrodo E, Carosi G, Gálvez J, Gómez JL, Ocampo A, Portilla J, Prieto A, López JC, Rubio R, Mariño A, Pedrol E, Viladés C, del Arco A, Moreno A, Bravo I, López-Blazquez R, Pérez-Alvarez N, Clotet B. Similar antiviral efficacy and tolerability between efavirenz and lopinavir/ritonavir, administered with abacavir/lamivudine (Kivexa), in antiretroviral-naïve patients: a 48-week, multicentre, randomized study (Lake Study). *Antiviral Res.* 2010 Feb; 85(2) 403-8.

17. **Echeverría P**, Domingo P, Gutierrez M, Gracia M, Fuster M, Molto J, Puig J, Perez-Alvarez N, Clotet B, Negrodo E. Saquinavir/ritonavir monotherapy as a new nucleoside-sparing maintenance strategy in long-term virologically suppressed HIV-infected patients. *Curr HIV Res.* 2010 Sep 1; 8(6): 467-70.

Publicaciones/colaboraciones en otros grupos de estudio:

1. Martínez E, Larrousse M, Podzamczar D, Pérez I, Gutiérrez F, Loncá M, Barragán P, Deulofeu R, Casamitjana R, Mallolas J, Pich J, Gatell JM; **BICOMBO Study Team**. Abacavir-based therapy does not affect biological mechanisms associated with cardiovascular dysfunction. *AIDS.* 2010 Jan 28; 24(3): F1-9.

2. Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, Loncá M, Sanz J, Barragán P, Ribera E, Knobel H, Roca V, Gutiérrez F, Blanco JL, Mallolas J, Llibre JM, Clotet B, Dalmau D, Segura F, Arribas JR, Cosín J, Barrufet P, Casas E, Ferrer E, Curran A, González A, Pich J, Cruceta A, Arnaiz JA, Miró JM, Gatell JM; **BICOMBO Study Team**. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Jul 1; 51(3): 290-7.

3. Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, Ribera E, Gutiérrez F, Knobel H, Cosin J, Ferrer E, Arranz JA, Roca V, Vidal F, Murillas J, Pich J, Pedrol E, Llibre JM, Dalmau D, García I, Aranda M, Cruceta A, Martínez E, Blanco JL, Lazzari Ed, Gatell JM; **ATAZIP Study Group**. Efficacy and Safety of switching from boosted Lopinavir to boosted Atazanavir in Patients with Virological Suppression receiving a LPV/r-containing HAART: THE ATAZIP STUDY. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 May 1; 51(1): 29-36.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por guiarme en los momentos más importantes de mi vida, por apoyarme en las decisiones (erradas o certeras), por haberme enseñado el valor de la palabra, de las personas, de las acciones y haberme entregado en vida la mejor herencia que uno puede dejarle a sus hijos, la educación. A mi madre, por apoyarnos siempre incondicionalmente y a mi padre, por creer siempre en mí y haberme enseñado que no hay nada mejor en la vida que ser siempre uno mismo y que la honestidad debe ser siempre nuestra carta de presentación.

A José María, por haber llegado a mi vida en el momento indicado, por haberme apoyado incondicionalmente en ese duro y difícil volver a comenzar, por haberme impulsado a coger nuevamente las riendas y reiniciar lo que había dejado a un lado, por hacerme ver lo hermosa que es la vida junto a la persona que amas, por ayudarme a construir nuestra hermosa familia y acompañarme siempre de forma incondicional en los buenos y malos momentos. Gracias por ser tú.

A mis hijas, que junto a su padre son el motor que mueve mi vida.

Gracias Paula, porque en los momentos difíciles de mi vida fuiste tú, sin saberlo, quien me dio la fuerza para seguir adelante y gracias Patty porque tu llegada vino cargada de alegría, emociones y nuevos retos. Tú y tu hermana fueron, son y seguirán siendo la razón principal para nunca caer.....y si caigo, serán el motor necesario para levantarme y seguir adelante una y mil veces más.

Agradecimientos

A Carmen Bermúdez y a Gloria Raigosa, quienes han sido mi apoyo incondicional en los buenos y malos momentos porque han estado allí siempre protegiendo y cuidando de mis hijas cuando lo he necesitado.

A mis suegros por su apoyo y cariño incondicional.

A la Dra Eugenia Negrodo y al Dr Bonaventura Clotet, por haber colaborado en la dirección de este trabajo y haberme dado la oportunidad de desarrollar éste proyecto, poniendo a mi alcance los medios necesarios.

Al Dr Clotet, porque sin conocerme me dio la oportunidad de formar parte de su equipo y me abrió las puertas para un cambio profesional y personal fuera de mi país. Motivo suficiente para estar “eternamente agradecida”.

A Eugenia en especial por ser una jefa **“inmejorable”**, por su infinita paciencia, su invaluable trabajo y su valiosa asesoría en la realización de los proyectos y artículos que formaron parte de este proyecto y en la revisión de la tesis doctoral. Mil gracias por haber confiado en mí personal y profesionalmente y por apoyarme en todo momento.

A Albert Tuldrá, por haber confiado y haberme apoyado en las diferentes etapas personales y profesionales por las que he pasado para llegar hasta aquí. Por su calidad humana y ayuda incondicional en los momentos difíciles de mi vida.

A la Dra. Ana Carreres, que me abrió las puertas en momentos difíciles y siempre ha estado allí para ayudarme no solo a nivel laboral, sino a nivel personal.

Agradecimientos

Al Dr. Jordi Tor por su asesoría como tutor y por su disposición para ayudarme cuando lo he requerido.

A los integrantes de mi línea de trabajo: Jordi Puig, Anna Bonjoch y Carla Estany, por formar parte de una “**super línea**”, demostrando ser mucho más que simples compañeros de trabajo, demostrando ser “**amigos incondicionales**”.

A Pepe Moltó por su invaluable ayuda para la edición de la tesis, por su paciencia y por estar siempre dispuesto a colaborar. Mil gracias.

A Moncho, por haberse tomado la molestia de leer la tesis, darme su opinión y realizar las correcciones oportunas, por demostrar su amistad sincera, pero sobre todo por mantener el clamor criollo a pesar de lo lejos que estamos de nuestro país y no permitir que se olviden las expresiones venezolanas.

A Cristina Miranda, por demostrarme su amistad sincera y estar siempre en los buenos y malos momentos.

A Sandra y a Maite, por haber estado todos estos meses ayudándome en la reprogramación de la agenda y colaborando para que encontrara en Perejil, la paz que necesitaba para poder concentrarme. Sin sus filtros, hubiera sido imposible lograr redactar la tesis en tiempo record.

A toda la gran familia “Lluita” por haberme acogido desde un primer momento, por hacerme sentir una más y por la ayuda profesional y humana que constantemente entregan. Realmente siempre ha sido mi segundo hogar.

Agradecimientos

A los coautores de los artículos que componen la presente tesis doctoral, por su colaboración tanto en el desarrollo de los estudios, como en la elaboración de los manuscritos incluidos en la misma.

Al Doctor Cortesía, del que estaré eternamente agradecida por considerarlo mi mentor y por haberme apoyado durante mi paso por el postgrado de Enfermedades Infecciosas del Hospital Vargas. Gracias a sus conocimientos, a su motivación y a su integridad profesional.

Finalmente, me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a los pacientes que han participado en los estudios que componen esta tesis, por su colaboración desinteresada. Es a ellos a quien realmente va dirigido este trabajo, ya que sin su colaboración, esta tesis no hubiera sido posible.

