

Grosor de la íntima-media de las carótidas en pacientes con VIH

Thickness of the carotid arteries intima-media in patients with HIV

ARIEL BELLO, ARISTIDES SOTOMAYOR, ROBERTO ELJAEIK,
CLAUDIA DÍAZ • CARTAGENA

Resumen

Objetivo: los pacientes con VIH pueden tener mayor riesgo de enfermedad coronaria. El propósito del presente estudio fue determinar el grosor de la íntima-media (GIM) de la arteria carótida común como marcador de aterosclerosis temprana en pacientes con VIH, en comparación con sujetos sanos sin infección por VIH.

Métodos: se realizó un estudio de casos y controles donde se hizo medición del GIM en las arterias carótidas a 25 pacientes con VIH y 31 pacientes sanos. Al grupo de pacientes con VIH se les realizó medición de glucemia, perfil lipídico, carga viral y recuento de CD4; se subdividieron en dos grupos, pacientes que recibían o no inhibidores de proteasa (IP), y se compararon los resultados obtenidos.

Resultados: el GIM fue de 0,76 mm en los pacientes con VIH y 0,79 mm en los sanos ($p=0,24$). En los pacientes con VIH, el GIM de los que recibieron o no IP fue: 0,76 y 0,75 mm respectivamente $p=0,79$. Los pacientes que recibieron IP tenían más frecuencia de dislipidemia, principalmente disminución de las HDL-colesterol (12 pacientes, contra cinco pacientes en el grupo que no los recibía; $p=0,04$).

Conclusiones: estos datos sugieren que no hay mayor riesgo de aterosclerosis en los pacientes con infección por VIH, aunque se necesitan estudios longitudinales para establecer con claridad. El hallazgo de mayor frecuencia de dislipidemia en los que reciben IP puede ser debido a la terapia o a niveles previos al inicio del tratamiento, los cuales no fueron medidos en este estudio. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 111-115*)

Palabras clave: *infección por VIH, grosor íntima-media, aterosclerosis, inhibidor de proteasa, dislipidemia.*

Abstract

Aim: the patients with HIV may be at higher risk of coronary disease. The purpose of this study was to determine the thickness of the intima media (IMT) of the common carotid artery as a marker of early atherosclerosis in patients with HIV, as compared to healthy subjects without HIV infection.

Methods: a case study and controls was carried out taking measurements of the (IMT) in the carotid arteries in 25 patients with HIV and 31 healthy patients. Glycemia, lipids profile, virus load and CD4 count were measured in HIV patients: they were divided into two groups, patients receiving or not protease inhibitors (PI), and the results obtained were compared.

Results: the IMT was 0,76 mm in patients with HIV and 0,79 mm in healthy patients ($p=0,24$). In patients with HIV, the IMT, regardless if they received PI or not was: 0,76 and 0,75 mm respectively $p=0,79$. The patients that received PI had dislipidemia more frequently, mainly a decrease of HDL cholesterol (12 patients against 5 in the group that did received them; $p=0,04$).

Conclusions: these data suggest that there is no high risk of atherosclerosis in patients with HIV, although longitudinal studies will be needed for further clarification. Higher frequency of dislipidemia in those receiving PI may be due to the therapy or to high levels before the treatment and that were

Dr. Ariel Bello Espinosa: Docente de Medicina Interna, Universidad de Cartagena; Dr. Aristides Sotomayor Herazo: Cardiólogo, Universidad de Cartagena; Dr. Roberto Eljaiek Urzola: Director Centro Cardiovascular Santa Lucía, Cartagena; Dra. Claudia Díaz Bossa: Médico Internista Universidad de Cartagena, Cartagena.

Correspondencia: Roberto Eljaiek

E-mail: robertoeljaiek@yahoo.com

Recibido: 14/III/07 Aceptado: 25/VII/07

not measured in this study. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 111-115*)

Key words: *HIV infection, intima media thickness, atherosclerosis, protease inhibitor, dyslipidemia.*

Introducción

Desde el primer caso reportado de infección por VIH en 1981, ha habido un aumento en la supervivencia de los pacientes que se hizo más notoria desde 1995 con la aparición de los inhibidores de proteasa (IP), hasta el punto que en la actualidad, más de 85% de los pacientes tienen una supervivencia mayor de 10 años (1). Sin embargo, el beneficio de la terapia antirretroviral se ha visto empañada por las alteraciones metabólicas inducidas por los IP, principalmente la lipodistrofia y la resistencia a la insulina (2-6), lo cual puede aumentar el riesgo cardiovascular y la aparición de aterosclerosis temprana en estos pacientes (7). La detección de aterosclerosis mediante la medición del grosor íntima-media (GIM) por ultrasonido en las arterias carótidas o femorales se ha utilizado como marcador de aterosclerosis coronaria (8-10), cuya importancia principal es hacer un reconocimiento temprano y tratamiento precoz, para así poder disminuir los eventos cardiovasculares.

El objetivo del presente estudio fue determinar el grosor de la íntima-media de la arteria carótida común como un marcador de aterosclerosis temprana en pacientes con infección por VIH, con o sin tratamiento con IP en comparación con sujetos sanos.

Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles, se escogieron pacientes mayores de 18 años que hacen parte del programa de prevención, detección y tratamiento de la infección por VIH de varios centros asistenciales de la ciudad de Cartagena y para el grupo control se escogieron pacientes sanos sin infección por VIH igualmente mayores de 18 años.

Se excluyeron pacientes con antecedente de enfermedad coronaria, vascular periférica, cerebrovascular conocida, diabetes mellitus, hipertensión arterial no controlada, uso de medicamentos hipolipemiantes dentro de las seis semanas previas al inicio del estudio así como el uso de esteroides sistémicos o inhalados en los 30 días previos a la realización del estudio. Todos los pacientes respondieron un cuestionario detallado enfocado a detectar factores de riesgo cardiovascular y fueron sometidos a un examen físico completo. Los participantes dieron por escrito su consentimiento informado y el protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Cartagena.

A los pacientes del grupo de infección por VIH se les realizaron las siguientes mediciones: colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, glucemia en ayunas, recuento de CD4 y carga viral. A todos los pacientes se les realizó medición del grosor íntima-media; dicho procedimiento fue ejecutado por un cardiólogo miembro del equipo de investigación;

se utilizó un ultrasonido marca Esaote Biomédica AU3 con transductor de 7,5 Mhz. La medición de la carótida izquierda se realizó con el cuello en hiperextensión del mentón a 45° con la cabeza girada a la derecha; se trazó una línea imaginaria, que va desde la horquilla esternal al lóbulo de la oreja del mismo lado; se colocó el transductor sobre esta línea para ubicar la arteria carótida común, se buscó un trayecto común de la arteria en diástole, a un centímetro por debajo del bulbo carotídeo y se marcó tres puntos con 1 cm de distancia entre cada uno, sobre los cuales se procede a realizar la medición. Para la medición de la carótida derecha se realizó el mismo procedimiento en el lado derecho con la cabeza girada a la izquierda. El valor normal superior del grosor íntima-media de la carótida fue definido como 1,0 mm (11, 12).

Análisis estadístico

La comparación de variables se hizo mediante la prueba de ANOVA y la prueba exacta de Fisher. Se consideró una *p* significativa como < 0,05. Todos los cálculos fueron ejecutados por el programa EPI Info 2002.

Resultados

Un total de 56 pacientes fueron estudiados. Se compararon 25 pacientes infectados por VIH, con edad de $37,0 \pm 9,3$ años (media \pm DS), con 31 pacientes sanos sin historia de infección por VIH, con edad de $37,1 \pm 10,1$ años (*p* = 0,97). Entre los individuos infectados por VIH, 14 pacientes (56%) recibían IP; la duración media del tratamiento fue de 22,3 meses y 11 pacientes (44%) no recibieron tratamiento con IP. Ambos grupos tuvieron características clínicas similares, aunque el único hallazgo que tuvo significancia estadística fue la presencia de sedentarismo, siete casos en el grupo de pacientes sanos y ningún caso en los pacientes con VIH (*p* 0,005) (Tabla 1).

No hubo diferencia estadísticamente significativa en el grosor de la íntima-media de las carótidas entre los pacientes con o sin infección por VIH. Sólo uno (3,2%) de los pacientes del grupo control presentó engrosamiento de la íntima media mayor de 1,0 mm y ninguno en el grupo con VIH (*p* = 0,55). La media del GIM de la arteria carótida común derecha en los paciente con infección por VIH fue de $0,75 \pm 0,08$ mm y de $0,78 \pm 0,11$ en el grupo control (*p* = 0,25); en la arteria carótida común izquierda en los paciente con infección por VIH fue de $0,78 \pm 0,08$ mm y de $0,82 \pm 0,10$ en el grupo control (*p* = 0,19); la media del GIM de forma bilateral fue de $0,76 \pm 0,08$ en los pacientes VIH positivo y de $0,79 \pm 0,11$ en el grupo control (*p* = 0,24). Tabla 2

Tabla 1. Característica de los pacientes.

Variables	Pacientes con VIH n = 25	Pacientes sin VIH n = 31	p
Sexo			
• Masculino (%)	21 (84%)	10 (32,3%)	
• Femenino (%)	4 (16%)	21(67,7%)	
Edad (años)	37 ± 9,37	37 ± 10,18	0,9756
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26,47 ± 15,75	22,75 ± 2,85	0,20
PAS (mmHg)	111,6 ± 11,52	116,45 ± 10,18	0,10
PAD (mmHg)	77 ± 8,0	73,87 ± 9,3	0,19
Relación cintura-cadera	0,92 ± 0,68	86,61 ± 8,69	0,35
Factores de riesgo cardiovascular			
• Tabaquismo	2 (8%)	5 (16,1%)	0,20
• Sedentarismo	0 (0%)	7 (22,6%)	0,005
• Dislipidemia	1 (4,2%)	0 (0%)	0,21
*PAS: Presión arterial sistólica, †PAD: Presión arterial diastólica			

El grupo de pacientes VIH positivos se dividió para su análisis en dos subgrupos, los pacientes que recibieron tratamiento con IP y los que no recibieron dicho tratamiento. Se compararon las siguientes características clínicas: presión arterial sistólica y diastólica, peso, talla, índice de masa corporal, relación cintura-cadera. Ambos grupos presentaron resultados similares, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Al comparar los resultados de laboratorio según el tipo de tratamiento antirretroviral recibido, no hubo diferencia en la media de los valores de glucemia, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, carga viral y recuento de CD4 (Tabla 4). Sin embargo, se encontró que en el subgrupo de los que recibían tratamiento con IP, hubo mayor número de pacientes con alteración en el perfil lipídico, aunque sólo fue significativa la reducción de los niveles de HDL-colesterol; 12 pacientes en el grupo IP (85,7%) y cinco pacientes en el grupo que no recibían IP (45,4%) (p = 0,04) (Tabla 5).

La media del GIM en el grupo de pacientes con VIH, analizados de acuerdo a si recibían o no inhibidores de la proteasa, mostró que no había diferencia estadísticamente significativa entre ambos subgrupos; la media del GIM de la arteria carótida común derecha en los pacientes que recibían IP fue de 0,76 ± 0,08 mm y de 0,74 ± 0,08 en el grupo que no recibía IP (p = 0,58); en la arteria carótida común izquierda en los pacientes que recibían IP fue de 0,81 ± 0,08 mm y de 0,77 ± 0,07 en el grupo que no recibían IP (p = 0,22); la media del GIM en forma bilateral fue de 0,77 ± 0,08 en los pacientes que recibían IP y de 0,75 ± 0,08 en el que no recibía IP (p= 0,61) (Tabla 6).

Tabla 2. Media del grosor de la íntima-media.

Variables	Pacientes con VIH n = 25	Pacientes sin VIH n = 31	p
GIM* carótida derecha (mm)	0,78 ± 0,11	0,75 ± 0,08	0,25
GIM* carótida izquierda (mm)	0,82 ± 0,10	0,79 ± 0,08	0,19
GIM* bilateral (mm)	0,79 ± 0,11	0,76 ± 0,08	0,24
*GIM: Grosor de la íntima-media.			

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con infección por VIH.

Variable	Pacientes que reciben IP* n = 14	Pacientes que no reciben IP* n = 11	p
Sexo			
• Masculino (%)	13 (92,9%)	3 (27,3%)	
• Femenino (%)	1 (7,1%)	8 (72,7%)	
Edad (años)	39,6 ± 9,30	33,8 ± 8,79	0,12
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,4 ± 20,4	25,3 ± 6,91	0,74
PAS [†] (mmHg)	113,53 ± 11,5	109,09 ± 11,5	0,34
PAD [‡] (mmHg)	79,28 ± 7,03	74,09 ± 8,6	0,11
Relación cintura-cadera	0,93 ± 0,6	0,91 ± 0,07	0,39
*IP: Inhibidores de proteasa, †presión arterial sistólica-‡presión arterial diastólica			

Tabla 4. Exámenes de laboratorio de los pacientes con VIH.

Variable	Pacientes que reciben IP* n = 14	Pacientes que no reciben IP* n = 11	p
Glucemia (mg/dL)	86,73 ± 9,62	83,50 ± 7,11	0,37
Colesterol total (mg/dL)	206,70 ± 79,54	179,50 ± 38,04	0,32
HDL-colesterol (mg/dL)	35,33 ± 6,29	38,00 ± 12,08	0,51
LDL-colesterol (mg/dL)	123,46 ± 56,83	106,50 ± 37,20	0,41
Triglicéridos (mg/dL)	396,33 ± 607	187,50 ± 76	0,28
Carga viral (copias/ml)	25144 ± 29642	19318 ± 17632	0,58
Recuento CD4 (x 10 ⁶ células/L)	373,64 ± 341	250,33 ± 122	0,28
*IP: Inhibidor de proteasa			

Tabla 5. Pacientes con VIH que presentan alteración en el perfil lipídico.

Variable	Pacientes que reciben IP* n = 14	Pacientes que no reciben IP* n = 11	p
Colesterol total 200 mg/dL	5 (35,7%)	2 (18,2%)	0,4
LDL-colesterol 160 mg/dL	5 (35,7%)	1 (9,1%)	0,14
HDL-colesterol 40 mg/dL	12 (85,7%)	5 (45,4%)	0,04
Triglicéridos 150 mg/dL	10 (71,4%)	6 (54,5%)	0,32
*IP: Inhibidor de proteasa			

Tabla 6. Media del grosor de la íntima-media en pacientes con VIH.

Variable	Pacientes que reciben IP* n = 14	Pacientes que no reciben IP* n = 11	p
GIM [†] carótida derecha (mm)	0,76 ± 0,08	0,75 ± 0,08	0,77
GIM [†] carótida izquierda (mm)	0,80 ± 0,08	0,78 ± 0,07	0,44
GIM [†] bilateral (mm)	0,76 ± 0,08	0,75 ± 0,08	0,79

*IP: Inhibidores de proteasa, [†]GIM: Grosor de la íntima-media.

Discusión

Para establecer el riesgo cardiovascular se han utilizado diferentes métodos como son el índice de estratificación de riesgo de Framinhan, el índice tobillo-brazo, puntaje de calcio y en la última década el GIM de la carótida, se ha encontrado que existe una relación con estas pruebas, haciendo énfasis en la presencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, un puntaje alto de calcio y la medición del índice tobillo brazo < 0,9 está relacionado con aumento del GIM en enfermedad carotídea temprana, la presencia de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y claudicación respectivamente (13). En el presente estudio utilizamos una tecnología de imagen por ultrasonido, para evaluar si los pacientes con VIH presentaban engrosamiento del GIM en las arterias carótidas como signo de aterosclerosis temprana en comparación con sujetos sanos, como se ha realizado en estudios previos (14-15). Nuestros datos revelaron que no hubo alteración en el GIM en los pacientes con VIH en relación con los sujetos sanos, de igual manera no se observó diferencia entre los paciente que recibían o no IP, lo cual contrasta con lo publicado en la literatura, donde se han reportado alteraciones en el GIM como signo de aterosclerosis en los individuos con infección por VIH, sobre todo en los que reciben tratamiento con IP, y presencia de los factores de riesgo cardiovasculares como sexo masculino, aumento de índice de masa corporal, aumento de presión arterial sistólica, tabaquismo, alteraciones de la glicemia y homocisteína. Iacobellis et al, demostraron una relación directa entre el GIM y la grasa epicárdica en los pacientes que presentaban lipodistrofia como consecuencia de la ingestión de IP (17-19). Es de anotar que dentro del grupo de pacientes sanos hubo mayor prevalencia de sedentarismo como factor de riesgo predisponente para enfermedades cardiovasculares, lo cual pudo haber influido en los resultados finales, sin embargo, nuestro estudio no se diseñó con el objetivo de evaluar los factores de riesgos cardiovasculares de manera independiente con el grosor de la íntima-media.

Así mismo, encontramos que los resultados del análisis de los subgrupos de pacientes con VIH, de acuerdo con el tratamiento antirretroviral, no mostró alteración del GIM en los pacientes que estaban recibiendo IP, en contraste a lo publicado en la literatura médica, donde se ha demostrado que este tipo de medicamentos produce lipodistrofia, con

alteración del perfil lipídico, lo cual podría predisponer a la aparición de enfermedad aterosclerótica de manera temprana. Consideramos que la explicación de este resultado puede ser la pobre adherencia al tratamiento en nuestro medio, ya que los pacientes tenían cargas virales altas, debido probablemente a problemas en el sistema de salud con relación al suministro de los medicamentos o al poco tiempo de tratamiento con IP. Con respecto al perfil lipídico, el análisis de la media no mostró diferencias entre los dos grupos; sin embargo, encontramos que los pacientes que recibieron tratamiento con IP tenían mayor frecuencia de dislipidemia, en especial disminución de las HDL-colesterol, a diferencia de lo reportado en estudios previos donde se ha observado que la hipertrigliceridemia es la alteración más común en este grupo de pacientes (20-23).

El presente es un estudio de mucho valor en nuestro medio porque nos permite comprender y conocer el comportamiento de las enfermedades cardiovasculares en nuestros pacientes con infección por VIH. Consideramos necesario realizar estudios adicionales con mayor número de pacientes teniendo en cuenta la adherencia al tratamiento y la evolución en el tiempo del GIM, en este orden de ideas, el estudio por ultrasonido del GIM se constituiría en una herramienta útil para la detección e intervención terapéutica temprana en arterosclerosis en los pacientes con VIH.

Referencias

1. Sepkowitz KA. AIDS-the first 20 years. *N Engl J Med*. 2001; **344**: 1764-72.
2. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998; **351**: 1881-3.
3. Martínez E, Gatell J. Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. *Lancet* 1998; **352**: 821-2.
4. Yanovski JA, Miller KD, Kino T, Friedman TC, Chrousos GP, Tsigos C, et al. Endocrine and metabolic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients with evidence of protease inhibitor-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 1925-31.
5. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; **353**: 2093-9.
6. Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **38**: 115-23.
7. Constans J, Marchand J, Conri C, Peuchant E, Seigneur M, Rispal P, et al. Asymptomatic atherosclerosis in HIV-positive patients: a case-control ultrasound study. *Ann Med* 1995; **27**: 683-5.
8. Crouse JR, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; **92**: 1141-7.
9. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; **340**: 14-22.
10. Kablak-Ziemicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004; **90**: 1286-90.
11. Mancini GB, Dahlöf B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation* 2004; **109** suppl1: IV22-30.
12. Bisoendial R, Hovingh G, de Groot E, Kastelein J, Lansberg P, Stroes E. Measurement of subclinical atherosclerosis: beyond risk factor assessment. *Curr Opin Lipidol* 2002; **13**: 595-603.
13. Allison MA, Laughlin GA, Barrett-Connor E. Association between the ankle-brachial index and carotid intimal medial thickness in the rancho bernardo study. *Am J cardiol* 2006; **98**: 1105-9.

14. **Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J.** Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; **20**: 159-69.
15. **Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave J, et al.** Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals – focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; **15**: 329-34.
16. **Chironi G, Escaut L, Garipey J, Cogny A, Monsuez J, Levenson J, et al.** Brief report: carotid intima-media thickness in heavily pretreated HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **32**: 490-3.
17. **Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, et al.** Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000; **14**: F123-8.
18. **Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, et al.** Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis* 2002; **162**: 433-8.
19. **Iacobellis G, Sharma AM, Pellicelli AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G.** Epicardial adipose tissue is related to carotid intima-media thickness and visceral adiposity in HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome. *Curr HIV Res* 2007; **5**: 275-9.
20. **Périard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux J, Halfon P, Reymond MJ, et al.** Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV cohort study. *Circulation* 1999; **100**: 700-5.
21. **Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, Pradier C, et al.** Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Result from the DAD study. *AIDS* 2003; **17**: 1179-93.
22. **Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al.** Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1993-2003.
23. **Mercié P, Thiébaud R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, et al.** Evaluation of cardiovascular risk factor in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002; **34**: 55-63.