

*Universidad de Granada*  
*Facultad de Farmacia*  
*Máster Oficial en Atención Farmacéutica (EUROPHARMNES)*

# **Terapia Antirretroviral y Riesgo Cardiovascular en Pacientes Mayores**



***Elza Aparecida Machado Domingues***

***Tutora***

***Dra Mónica Ferrit Martín***

**Granada – España**

*“Porque de Él,  
por Él y  
para Él  
son todas las cosas.”*

*Romanos 11:36*

## *Agradecimientos*

*A los que están cerca y a los que están lejos,*

*A los de la familia de la sangre y de la fe,*

*A los nuevos amigos y los de toda la vida,*

*A los compañeros de trabajo y a los compañeros de estudios,*

*A los maestros y tutores,*

*A todos vosotros que de una manera u otra*

*Apoyaron, animaron o participaron de la realización*

*De este trabajo,*

*A todos vosotros mis más sinceros agradecimientos.*

**INDICE**

I. ABREVIATURAS	IV
II. ÍNDICE DE TABLAS	VII
III. ÍNDICE DE FIGURAS	IX
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Tratamiento Antirretroviral</b>	<b>8</b>
1.2.1. <i>Fármacos Antirretrovirales</i>	9
1.2.2. <i>Esquemas terapéuticos antirretrovirales actuales</i>	12
1.2.3. <i>Reacciones adversas</i>	12
<b>1.3. Enfermedades cardiovasculares en pacientes VIH</b>	<b>16</b>
1.3.1. <i>Patogénesis de la ECV en pacientes VIH</i>	18
1.3.2. <i>Factores de riesgo cardiovasculares</i>	18
1.3.3. <i>Riesgo cardiovascular</i>	19
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>25</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>26</b>
<b>3.1. Objetivo principal</b>	<b>26</b>
<b>3.2. Objetivos secundarios</b>	<b>26</b>
<b>4. DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>27</b>
<b>4.1. Tipo de estudio</b>	<b>27</b>
<b>4.2. Población, ámbito y periodo de estudio</b>	<b>27</b>
<b>4.3. Criterios de inclusión</b>	<b>27</b>
<b>4.4. Criterios de exclusión</b>	<b>27</b>
<b>4.5. Tamaño muestral</b>	<b>28</b>
<b>4.6. Definición de las variables</b>	<b>28</b>
4.6.1. <i>Variables dependientes</i>	28
4.6.2. <i>Variables independientes</i>	30
4.6.2.1. <i>Variables sociodemográficas</i>	30
4.6.2.2. <i>Variables clínicas</i>	30
4.6.2.3. <i>Variables farmacológicas</i>	33
4.6.2.4. <i>Variables relacionadas con el riesgo cardiovascular</i>	35

<b>4.7. Fuentes de información</b>	36
<b>4.8. Procedimiento analítico</b>	37
<b>4.9. Análisis estadístico</b>	37
<b>4.10. Cuestiones éticas</b>	38
<b>5. RESULTADOS</b>	39
<b>5.1. Características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de los pacientes VIH</b>	39
5.1.1. <i>Descripción de las características sociodemográficas</i>	39
5.1.2. <i>Descripción de las características clínicas</i>	40
5.1.3. <i>Descripción de las características farmacológicas</i>	44
<b>5.2. Factores de riesgo cardiovasculares tradicionales</b>	46
5.2.1. <i>Hábito tabáquico</i>	46
5.2.2. <i>Antecedentes personales</i>	47
5.2.3. <i>Perfil lipídico</i>	47
5.2.4. <i>Tensión arterial</i>	48
5.2.5. <i>Glucemia</i>	49
5.2.6. <i>Proteína C reactiva</i>	49
<b>5.3. Riesgo cardiovascular</b>	50
5.3.1. <i>Riesgo cardiovascular Framingham</i>	50
5.3.2. <i>Riesgo cardiovascular SCORE</i>	50
5.3.3. <i>Riesgo cardiovascular PROCAM</i>	51
5.3.4. <i>Riesgo cardiovascular REGICOR</i>	51
<b>5.4. Relación del riesgo cardiovascular con las características sociodemográficas de los pacientes VIH</b>	52
<b>5.5. Relación del riesgo cardiovascular con las características clínicas de los pacientes VIH</b>	54
<b>5.6. Relación del riesgo cardiovascular con las características farmacológicas de los pacientes VIH</b>	54
<b>5.7. Relación del riesgo cardiovascular con los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales</b>	55
<b>6. DISCUSIÓN</b>	60
<b>7. CONCLUSIÓN</b>	67

<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	68
Anexo I – Tabla de Framingham de Riesgo Cardiovascular	75
Anexo II – Tabla SCORE de Riesgo Cardiovascular	77
Anexo III – Tabla PROCAM de Riesgo Cardiovascular	78
Anexo IV – Tabla REGICOR de Riesgo Cardiovascular	80
Anexo V – Hoja de recogida de datos	82

## I.- ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CDC	<i>Centres for Disease Control and Prevention</i>
CT	Colesterol total
CV	Carga viral
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DM	Diabetes mellitus
DRV	Darunavir
ECV	Enfermedad cardiovascular
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirina
FPV	Fosamprenavir
FR	Factor de riesgo
FRCV	Factores de riesgo cardiovasculares
FRS	Framingham Risk Score
FTC	Emtricitabina
HDL-c	Lipoproteína de alta densidad
IAM	Infarto agudo de miocardio
IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de fusión
InInt	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa

IP/r	Inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir
ITB	Índice tobillo-brazo
ITI	Inhibidor de la transcriptasa inversa
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
LDL-c	Lipoproteína de baja densidad
LPV	Lopinavir
MAPA	Monitorización ambulatoria de la presión arterial
MVC	Maraviroc
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Organización de las Naciones Unidas contra el SIDA
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C reactiva
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Heart Study
RAL	Raltegravir
RAM	Reacción adversa a medicamento
RC	Riesgo coronario
RCV	Riesgo cardiovascular
REGICOR	Registre Gironí del Cor
RTV	Ritonavir
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
SQV	Saquinavir
T-20	Enfuvirtida

TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TARV	Terapia antirretroviral
TDF	Tenofovir
TG	Triglicéridos
TPV	Tipranavir
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad

**II.- INDICE DE TABLAS**

Tabla 1 - Categorías clínicas para la clasificación del CDC en personas infectadas por el VIH.	3
Tabla 2 - Categorías inmunológicas de los pacientes en VIH/SIDA.	3
Tabla 3 - Clasificación mixta (clínica e inmunológica) de los pacientes en VIH/SIDA.	4
Tabla 4 - Recomendaciones para el inicio de la terapia antirretroviral en España, EE. UU., Brasil y Reino Unido.	8
Tabla 5 - Fármacos Antirretrovirales.	10
Tabla 6 - Efectos adversos medicamentos antirretrovirales.	13
Tabla 7 - Distribución de la población según la carga viral del VIH.	42
Tabla 8 - Antecedentes de otras enfermedades en la población de estudio.	43
Tabla 9 - Distribución de la población según el esquema terapéutico.	45
Tabla 10 - Terapia medicamentosa para otras enfermedades.	46
Tabla 11 – Antecedentes de ECV e historia familiar de IAM.	47
Tabla 12 – Perfil lipídico de la población de estudio.	48
Tabla 13 – Medida de tensión arterial de la población de estudio.	48
Tabla 14 – Valores de glucemia en la población.	49
Tabla 15 – Valores de proteína C reactiva en la población.	50
Tabla 16 – Riesgo cardiovascular según la ecuación de Framingham.	50
Tabla 17 – Riesgo cardiovascular según la ecuación SCORE.	51
Tabla 18 – Riesgo cardiovascular según el modelo PROCAM.	51
Tabla 19 – Riesgo cardiovascular según la ecuación REGICOR.	52
Tabla 20 – Relación entre el sexo y el RCV durante el seguimiento.	52
Tabla 21 – Relación entre la edad y el RCV durante el seguimiento.	53
Tabla 22 – Relación entre la coinfección VIH/VHC y el RCV durante el seguimiento.	54
Tabla 23 – Relación entre el esquema antirretroviral y el RCV durante el seguimiento.	55
Tabla 24 – Relación entre el hábito tabáquico y el RCV durante el	56

seguimiento.

Tabla 25 – Relación entre el LDL-c y el RCV durante el seguimiento. 56

Tabla 26 – Relación entre el HDL-c y el RCV durante el seguimiento. 57

Tabla 27 – Relación entre el triglicéridos y el RCV durante el seguimiento. 57

Tabla 28 – Relación entre el colesterol total y el RCV durante el seguimiento. 58

Tabla 29 – Relación entre la presión arterial sistólica y el RCV durante el seguimiento. 58

Tabla 30 – Relación entre la presión arterial diastólica y el RCV durante el seguimiento. 59

Tabla 31 – Relación entre la glucemia y el RCV durante el seguimiento. 59

### III.- INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mediana del recuento de CD4 y porcentaje de individuos con CD4 $\geq$ 350 células/mm <sup>3</sup> en la primera atención para VIH.	5
Figura 2. Patogénesis de la enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH.	18
Figura 3. Distribución de la población según la edad.	40
Figura 4. Distribución de la población según el sexo.	40
Figura 5. Distribución de la población según el tiempo de infección.	41
Figura 6. Distribución de la población según el recuento de CD4 <i>naive</i> .	41
Figura 7. Distribución de la población según el recuento de linfocitos CD4.	42
Figura 8. Presencia de antecedentes de enfermedad cardiovascular.	43
Figura 9. Distribución de la población según los antecedentes de otras enfermedades y el sexo.	44
Figura 10. Distribución de los pacientes según el tiempo de TARV.	44
Figura 11. Distribución de la población según el esquema terapéutico.	45
Figura 12. Distribución del tabaquismo según edad y sexo.	47
Figura 13. Distribución según PAS>140mmHg y el uso de antihipertensivo.	49

## **1.- INTRODUCCIÓN**

### **1.1.- Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue identificado como el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 1983. Han transcurrido 30 años, en los que la infección por el VIH ha dejado de ser una enfermedad fatal para convertirse en una enfermedad crónica que puede mantenerse bajo control. La introducción en 1996 del “tratamiento antirretroviral de gran actividad” (TARGA) fue el responsable de esta revolución en el tratamiento.

La Organización de las Naciones Unidas contra el SIDA (ONUSIDA) y la Organización mundial de la Salud (OMS) estiman que 33,3 millones de personas viven con VIH/SIDA, de los cuales 30,8 millones son adultos.<sup>1</sup> En 2011, se estima que se diagnosticaron en España 1.162 nuevos casos de VIH/SIDA.<sup>2</sup> Las tasas de mortalidad presentan tendencia descendente, pero del total de 1079 defunciones por VIH/SIDA en 2009, 261 defunciones son de pacientes mayores de 50 años.<sup>3</sup> Este dato está justificado por el diagnóstico tardío que aumenta de forma importante con la edad, pasando de un 21% en el grupo de 15 a 19 años, hasta un 64% en los mayores de 49 años. En EE.UU. los casos de adultos con más de 50 años pasó de 16.288 (1990) a 90.513 (2001) y en 2004, 23% de las personas viviendo con VIH/SIDA tenía más de 50 años.

El aumento en la expectativa de vida de los pacientes con VIH, el descenso del número de muertes debido al SIDA, el aumento del comportamiento de riesgo entre los ancianos, escasas campañas de prevención del VIH dirigida hacia los mayores y otros factores están asociados al aumento proporcional del número de pacientes mayores que viven con VIH/SIDA. Por lo tanto, pacientes de edad avanzada infectados por el VIH son una categoría de pacientes emergentes en los países industrializados.

En el contexto de la epidemiología VIH/SIDA, los términos mayores o ancianos se refieren normalmente a los adultos mayores de 50 años de edad. En esto se basa en un informe del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de EEUU ("*Centres for Disease Control and Prevention*" (CDC)) de las características del SIDA entre las personas mayores de 50 años o más. Sin embargo, en estudios de farmacología geriátrica general, los términos mayores y ancianos se refieren normalmente a las personas mayores de 65 años de edad, que es la definición más tradicional de ancianos en los Estados Unidos.

El CDC clasifica a la infección por el VIH según los datos clínicos (categoría clínica) y el número de linfocitos CD4 (categoría inmunológica) en diferentes categorías. No se considera la carga viral, a pesar de ser un parámetro importante tanto para el pronóstico, como para el inicio y seguimiento del tratamiento antirretroviral. La tabla 1 presenta las categorías clínicas, la tabla 2, las categorías inmunológicas y la tabla 3, la clasificación mixta siendo la más utilizada. Se considera afectos de SIDA a los pacientes incluidos en las categorías C1, C2 y C3. Las categorías A3 y B3 no han sido aceptadas por la OMS para Europa como SIDA.

Tabla 1 - Categorías clínicas para la clasificación del CDC en personas infectadas por el VIH	
<p><b>Categoría A</b>                      Infección asintomática por HIV                      Infección aguda (primaria) por HIV con enfermedad acompañante o con historia de infección aguda por HIV                      Linfadenopatía persistente generalizada</p>	<p><b>Categoría C</b> . enfermedades que define al SIDA **                      Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones                      Candidiasis esofágica                      Cáncer cervical invasivo *                      Coccidioidomicosis diseminada o extra pulmonar                      Criptococosis extra pulmonar                      Criptosporidiosis crónica intestinal (de duración mayor a 1 mes)                      Enfermedad por citomegalovirus (distinta a la del hígado, bazo o ganglios)                      Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión)                      Encefalopatía relacionada con el HIV                      Herpes simple: úlcera(s) crónica(s) (de duración mayor a 1 mes) o bronquitis, pneumonitis o esofagitis                      Histoplasmosis, diseminada o extra pulmonar                      Isosporiasis, crónica intestinal (de duración mayor a 1 mes)                      Sarcoma de Kaposi                      Linfoma de Burkitt (o el término equivalente)                      Linfoma inmunoblástico (o equivalente)                      Linfoma primario de cerebro                      Complejo microbacteriano avium o M. kansasii diseminado o extra pulmonar                      Mycobacterium tuberculosis, en cualquier sitio (pulmonar o extra pulmonar)                      Mycobacterium, otras especies, o especies no identificadas, diseminado o extra pulmonar                      Pneumocystis pneumonia                      Pneumonia recurrente*                      Leucoencefalopatía progresiva multifocal                      Septicemia recurrente por Salmonella                      Toxoplasmosis cerebral                      Síndrome de desgaste por HIV</p>
<p><b>Categoría B</b>                      Las condiciones sintomáticas* que no están incluidas entre las condiciones de la categoría clínica C. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a:                      Angiomatosis bacilar                      Candidiasis orofaríngea (COF, . muguet.)                      Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o de poca respuesta a la terapia                      Displasia cervical (moderada o severa)/ carcinoma cervical <i>in situ</i>                      Síntomas generales, tales como la fiebre (38.5° C) o la diarrea de duración mayor a 1 mes                      Leucoplasia vellosa oral                      Herpes zoster (culebrilla), que implique al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma                      Púrpura trombocitopénico idiopático                      Listeriosis                      Enfermedad inflamatoria pélvica, particularmente si se complica por el absceso tubo ovárico                      Neuropatía periférica</p>	

\* Estas condiciones deben cumplir con al menos uno de los siguientes criterios: a) las condiciones se atribuyen a la infección por VIH o indican un defecto en la inmunidad mediada por células, o b) los médicos consideran que las condiciones tienen un curso clínico o requieren de tratamiento que se complica por la infección por VIH.

\*\* Una vez que se presenta una condición de la categoría C, la persona permanecerá en la categoría C.

Tabla 2. Categorías inmunológicas de los pacientes en VIH/SIDA	
Categorías inmunológicas	
<b>Categoría 1</b>	Linfocitos CD4 mayor o igual a 500/mm <sup>3</sup> en número absoluto o bien CD4 mayor o igual al 29%
<b>Categoría 2</b>	Linfocitos CD4 entre 200 y 499/mm <sup>3</sup> o bien entre 14-28%.
<b>Categoría 3</b>	Linfocitos CD4 menor de 200/mm <sup>3</sup> o bien CD4 menor del 14%

<b>Tabla 3. Clasificación mixta (clínica e inmunológica) de los pacientes en VIH/SIDA</b>			
<b>Categorías inmunológicas</b>	<b>Categorías Clínicas</b>		
	A	B	C
<b>1. CD4 &gt; 500 o CD4 &gt; 29%</b>	A1	B1	C1
<b>2. 499 &gt; CD4 &gt; 200 o CD4 14-28%</b>	A2	B2	C2
<b>3. CD4 &lt; 200 o CD4 &lt; 14%</b>	A3	B3	C3

El inicio del tratamiento es una decisión clave para el éxito de la terapia, determinante de un mejor o peor pronóstico. En general, esta decisión está basada en la carga viral plasmática (copias/ml), en el recuento de linfocitos CD4 en la sangre periférica y en la presencia de enfermedades definidoras del SIDA. Sin embargo, el riesgo/beneficio de la toxicidad a medio-largo plazo de los fármacos antirretrovirales, los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida, son factores que pueden postergar el inicio.

Según el "*Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents*"<sup>4</sup>, el TARGA está indicado en todos los pacientes sintomáticos, es decir, en los estadios correspondientes a las categorías clínicas B o C. En pacientes asintomáticos el inicio sigue siendo un campo de amplias discusiones, en general, depende de la cifra de linfocitos CD4, la carga viral plasmática (CV) y de las características individuales del paciente y/o la presencia de algunas comorbilidades. Con valores de CD4 entre 350 y 500 células/mm<sup>3</sup>, existen evidencias que basen el inicio precoz del tratamiento. Sin embargo, los expertos difieren de opinión cuando las cifras de CD4 son superiores a 500 células/mm<sup>3</sup>, 50% son favorables a iniciar cuando la enfermedad está en los estadios iniciales y 50% están en contra.

Un estudio con pacientes americanos y canadienses entre los años de 1996 y 2005 encontró que en los pacientes con cifras de CD4 entre un 351 y 500, el diferimiento de la terapia antirretroviral se asoció con un aumento en el riesgo de muerte del 69%, en comparación con el inicio temprano de la terapia. Entre los

pacientes con CD4 más que 500 células/mm<sup>3</sup> diferir la terapia se asoció con un aumento en el riesgo de muerte del 94%.<sup>5</sup>

La figura 1 demuestra los hallazgos de la corte norteamericana, NA-ACCORD<sup>6</sup> que analizó el recuento de CD4 y la edad de los pacientes en el inicio de la TARGA, entre enero de 1997 y diciembre de 2007. Estos concluyen que la proporción de individuos que en el inicio de la atención tienen más de 50 años ha aumentado en los últimos 11 años; las personas mayores en la primera atención presentan un menor recuento de CD4 en comparación con los individuos más jóvenes y que las personas mayores en la primera presentación pueden presentar comorbilidades previas que pueden complicar las decisiones de tratamiento de la infección por VIH.

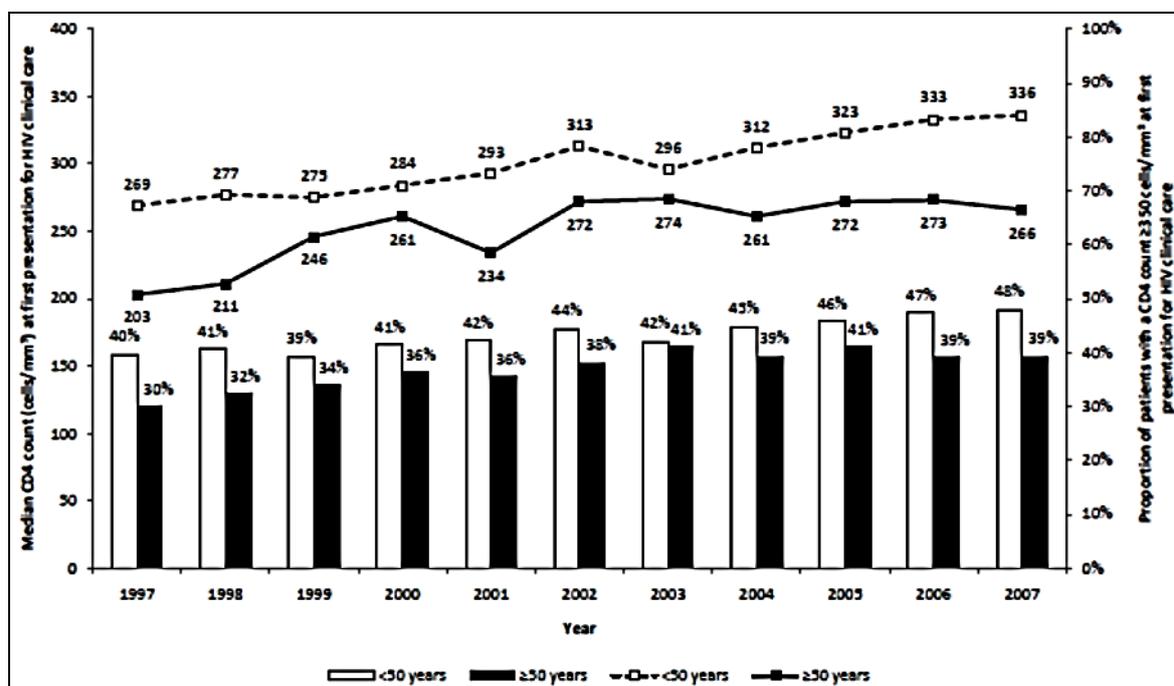


Figura 1 - Mediana del recuento de CD4 y porcentaje de individuos con CD4 ≥ 350 células/mm<sup>3</sup> en la primera atención para VIH.<sup>6</sup>

Al igual que en la historia del uso de drogas inyectables y la presencia de infección por el virus de la hepatitis C (VHC), una mayor edad al inicio de la terapia antirretroviral es un factor de riesgo independiente para muerte.<sup>7, 8</sup>

La disminución de la función del timo es una de las hipótesis que explica porque con el envejecimiento la reconstitución del sistema inmune no es efectiva.<sup>9</sup> Con el envejecimiento, se produce involución del timo y el volumen resultante es significativamente menor en las personas con más de 45 años, en comparación con las más jóvenes. Por otra parte, la producción de células T *naïve* disminuye con la edad y la producción en el timo es mínima después de los 55 años. El envejecimiento está además asociado a la disminución de la funcionalidad de las células T, reducción de poblaciones de células T de memoria, y un menor número de linfocitos CD8 citotóxicos funcionales. Estos factores pueden explicar por qué personas mayores son más propensas a infecciones y demuestran una respuesta inferior a las vacunas.<sup>10</sup>

La infección por VIH puede agravar, o ser sinérgica con los efectos del envejecimiento sobre el sistema inmunológico humano. La progresión rápida al SIDA y la disminución de la supervivencia en mayores infectados por el VIH ha sido confirmada en algunas cohortes.<sup>11, 12</sup>

Nogueras *et al* encontraron que los pacientes mayores de 50 años mostraron perfiles paralelos en cuanto al incremento del número de células CD4 y la reducción de la carga viral desde sus valores iniciales en comparación con el grupo de menores de 50 años. Sin embargo, la población mayor tenía mayor CV y menores recuentos de CD4 ( $180 \pm 231$  versus  $367 \pm 295$  células/mm<sup>3</sup>) en el inicio del estudio y no alcanzaron la misma cifra de CD4 que las personas más jóvenes ( $373 \pm 76$  versus  $484 \pm 335$  células/mm<sup>3</sup>). Curiosamente, los pacientes mayores han logrado cargas virales más bajas que el grupo más joven, probablemente debido a una mejor adherencia al tratamiento. En términos de la progresión clínica, se observó que el grupo de mayores de 50 años presentaba una menor supervivencia y unas tasas más elevadas de evolución a SIDA, lo que se atribuye a un retraso en el diagnóstico y por lo tanto menores recuentos de CD4 al inicio del estudio.<sup>11</sup>

En otro estudio, en el cual 5090 pacientes VIH/SIDA fueron seguidos por 10 años, Silverberg *et al* observaron que el incremento de células CD4 fue mayor en el grupo de pacientes de 18 a 39 años ( $131,8$  células/mm<sup>3</sup>/año), que en los de 40

a 49 años (121,3 células/mm<sup>3</sup>/año) y que en los mayores de 50 años (111,8 células/mm<sup>3</sup>/año) en el primer año de seguimiento. Sin embargo, entre el segundo y el sexto año de estudio el incremento fue más lento, y al tercer año no se observó diferencias en las cifras de CD4 relacionadas con la edad, igualmente pudo ser debido a una mejor adherencia entre los pacientes mayores.<sup>13</sup>

Los beneficios del inicio temprano de la terapia antirretroviral deben ser sopesados frente a los posibles efectos adversos del tratamiento. Las nuevas terapias antirretrovirales son más potentes, presentan menos efectos secundarios, tienen menor frecuencia de tomas, mejoran el cumplimiento y mantienen la supresión viral a niveles más bajos que hizo los regímenes anteriores, lo que disminuye el riesgo de resistencia a los medicamentos.

Algunos países recomiendan que el inicio de la terapia antirretroviral sea considerada en adultos con edad superior a 55 años y CD4 entre 350 y 500 células/mm<sup>3</sup>, otros lo recomiendan en pacientes que presentan CD4>500.<sup>14, 15</sup>

La tabla 4 presenta una comparación entre las recomendaciones para el inicio de la terapia en algunos países, según el recuento de linfocitos CD4 y parámetros clínicos.

<b>Tabla 4 – Recomendaciones para el inicio de la terapia antirretroviral en España<sup>15</sup>, EE. UU.<sup>4</sup>, Brasil<sup>14</sup> y Reino Unido<sup>16</sup>.</b>			
España	EE.UU.	Brasil	Reino Unido
<b>Sintomático</b>			
Recomendar	Recomendar (AI)	Recomendar	Tratar
<b>Asintomático - CD4&lt;350</b>			
Recomendar	Recomendar (AI)	Recomendar	Tratar
<b>Asintomático - 350&lt;CD4&lt;500</b>			
Recomendar salvo: -CD4 estable, -CV baja, -poca predisposición del paciente	Recomendar (A/B-II)	Considerar en: -nefropatía VIH, -edad> 55 años, -co-infección VHB y VHC, -riesgo cardiovascular elevado, -CVP>10 <sup>5</sup> copias/ml	Tratar en situaciones de alto riesgo de evolución
<b>Asintomático - CD4&gt;500</b>			
Diferir en general. Considerar en: -cirrosis hepática, -hepatitis crónica por VHC, -hepatitis B que requiera tratamiento, -CV > 10 <sup>5</sup> copias/ml, -proporción de CD4 <14%, -edad >55 años, -riesgo cardiovascular elevado, -nefropatía VIH, -parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión	No hay consenso: -50% recomiendan (B), -50% opinan que es opcional (C)	Tratar si CD4 no disponible y linfocitos<1200mm <sup>3</sup> (o declino anual >33%) y hemoglobina<10g/dl	
<b>Asintomático - Independiente del recuento de CD4</b>			
	Considerar en: -nefropatía VIH (AII), -hepatitis B que requiera tratamiento (AIII),		

## 1.2.- Tratamiento Antirretroviral

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) tiene por objetivo: reducir la morbimortalidad asociada al VIH; mejorar la calidad de vida del paciente; restaurar y preservar el sistema inmunológico; disminuir la carga vírica a niveles indetectables y disminuir la transmisión del VIH.

### 1.2.1.- Fármacos antirretrovirales

En la actualidad se dispone de 23 fármacos antirretrovirales (tabla 5) que pertenecen a una de las siguientes familias:

1. *Inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI)*: que actúan bloqueando la enzima transcriptasa inversa con lo que impiden la transcripción del ARN del virus a ADN y su incorporación posterior al ADN de la célula infectada. Dentro de ellos se distinguen tres grupos: análogos de los nucleósidos (ITIAN), análogos de los nucleótidos (ITIAN) y no análogos de los nucleósidos (ITINN).
2. *Inhibidores de la proteasa (IP)*: evitan la multiplicación del virus al bloquear dicha enzima.
3. *Inhibidores de la fusión (IF)*: se unen a la proteína gp41 de la envoltura evitando los cambios estructurales necesarios para que el virus se una al linfocito CD4, así evita la penetración, infección y duplicación dentro del mismo.
4. *Inhibidores de la integrasa (InInt)*: bloquean esta enzima, que cataliza el proceso de integración del ADN proviral en el genoma de la célula infectada uniendo los extremos del ADN viral al ADN de la célula, impidiendo la replicación viral.
5. *Antagonistas del correceptor CCR5*: bloquean este receptor, impidiendo la entrada del VIH en la célula.

<b>Tabla 5. Fármacos Antirretrovirales</b>	
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos</b>	
	Abacavir (ABC)
	Didanosina (ddl)
	Emtricitabina (FTC)
	Estavudina (d4T)
	Lamivudina (3TC)
	Zidovudina (AZT o ZDV)
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos</b>	
	Efavirenz (EFV)
	Etravirina (ETV)
	Nevirapina (NVP)
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos</b>	
	Tenofovir (TDF)
<b>Inhibidores de la proteasa</b>	
	Atazanavir (ATV)
	Darunavir (DRV)
	Fosamprenavir (FPV)
	Indinavir (IDV)
	Lopinavir/ritonavir (LPV)
	Ritonavir (RTV)
	Saquinavir (SQV)
	Tripranavir (TPV)
<b>Inhibidores de la fusión</b>	
	Enfuvirtida (T-20 o ENF)
<b>Inhibidores de la integrasa</b>	
	Raltegravir (RAL)
<b>Inhibidores del correceptor CCR5</b>	
	Maraviroc (MVC)
<b>Asociaciones</b>	
	AZT 300 mg + 3TC 150 mg (Combivir®)
	AZT 300 mg + 3TC 150 mg + ABC 300 mg (Trizivir®)
	3TC 300 mg + ABC 600 mg (Kivexa®)
	FTC 200 mg + TDF 300 mg (Truvada®)
	TDF 300 mg + FTC 200 mg + EFV 600 mg (Atripla®)

### *Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN)*

En España están comercializados 6 análogos de nucleósidos: zidovudina (AZT), didanosina (ddl), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC). También se dispone de un análogo de nucleótido, tenofovir (TDF). En la actualidad se consideran como combinaciones de ITIAN de elección las formadas por TDF/FTC y por ABC/3TC y combinaciones alternativas a TDF+3TC, ddl+3TC, AZT/3TC, ddl+FTC, AZT+ddl. Las combinaciones TDF/FTC, ABC/3TC y ddl+3TC pueden administrarse una vez al día; de ellas las dos primeras se presentan en un solo comprimido.

### *Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)*

Hay 3 ITINN comercializados en España: nevirapina, efavirenz y etravirina. Son inductores de algunas isoenzimas del citocromo P450 pudiendo interactuar con otros fármacos. EFV puede producir mareos, trastornos de la concentración y somnolencia. La NVP puede producir exantema cutáneo, con o sin fiebre y síntomas pseudogripales y reacción de hipersensibilidad hepática grave que puede ser fatal durante las primeras semanas de tratamiento.

### *Inhibidores de la proteasa (IP)*

Los IP disponibles para tratamiento en España son 9: saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV) que se ha sustituido por su profármaco fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV), tipranavir (TPV) y darunavir (DRV). Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450 y frecuentemente pueden originar interacciones farmacocinéticas. Las características farmacodinámicas de los IP se potencian si se administran con una dosis mínima de RTV. El RTV tiene un potente efecto inhibidor del citocromo P450 que inhibe el metabolismo del segundo IP mejorando su perfil farmacocinético, reduciendo el riesgo de aparición de resistencias y mejorando la adherencia.

### *Inhibidores del correceptor CCR5*

Los inhibidores del correceptor CCR5 actúan bloqueando la entrada de VIH-1 en el linfocito CD4. Estos fármacos son activos solamente si el virus tiene tropismo R5. MVC es el inhibidor del correceptor CCR5 que ha sido aprobado para tratamientos en pacientes pretratados con tropismo R5.

### *Inhibidores de la integrasa (InInt)*

Los inhibidores de la integrasa actúan alterando la integrasa viral que no pueden unir los extremos reactivos del ADN viral al ADN celular.

### 1.2.2.- Esquemas terapéuticos antirretrovirales actuales.

Actualmente la terapia antirretroviral con combinación de al menos tres fármacos constituye el tratamiento de elección de la infección por VIH ya que contribuye a retrasar la progresión clínica, a disminuir los ingresos hospitalarios y los costes asociados y a aumentar significativamente la supervivencia.

Hay diversas pautas de TARGA similares en cuanto a potencia antirretroviral, y la elección entre ellas dependerá de las preferencias del médico o paciente, los efectos secundarios, la tolerancia y la adherencia, los tratamientos previos y la posibilidad de resistencias cruzadas, interacciones farmacológicas, de los costes y de la disponibilidad.

El tratamiento de elección de la infección por VIH constituye una combinación de al menos tres fármacos que incluya 2 ITIAN asociado a 1 IP potenciado con ritonavir (IP/r), 1 ITINN o 1 InInt. Con estas combinaciones se consigue CV<50 copias/ml en más de 70% de los casos a las 48 semanas.<sup>15</sup> Esta cifra de CV<50 copias/ml se considera el objetivo del tratamiento, ya que con ella se ha comprobado que no se seleccionan mutaciones y la duración de la respuesta virológica es mucho mayor.

### 1.2.3.-Reacciones adversas

Los pacientes que se encuentran en tratamiento con fármacos antirretrovirales por lo general padecen efectos adversos secundarios. Esto hace que el balance entre los beneficios de una supresión viral duradera y las toxicidades asociadas a los fármacos, sea difícil. Alrededor del 25% de los pacientes suspenden el tratamiento durante el primer año debido a los efectos adversos. Además, un porcentaje similar de pacientes no toman las dosis adecuadas de sus medicamentos ya que temen padecer sus efectos adversos.

Los efectos secundarios y la toxicidad a la TARGA ocurren más frecuentemente en pacientes de edad avanzada que ya tienen otras comorbilidades y así un mayor riesgo de interacciones farmacológicas.<sup>7</sup> Además de los cambios fisiológicos debidos al envejecimiento, otros factores, como polifarmacia, pueden contribuir aún más al incremento de eventos adversos.

Los efectos adversos gastrointestinales son los más comunes en casi todos los fármacos antirretrovirales: ITIAN, ITINN y IP. Por lo general ocurren durante las primeras semanas de iniciado el tratamiento. Dentro de los síntomas típicos puede haber malestar abdominal, pérdida de apetito, diarrea, náusea y vómito.

En la tabla 6 se expone algunos de los efectos adversos y los antirretrovirales implicados en dicha reacción adversa.

<b>Tabla 6 - Efectos adversos medicamentos antirretrovirales<sup>4, 15</sup></b>	
<b>Efecto adverso</b>	<b>Fármaco implicado</b>
Dislipemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>d4T &gt; ZDV &gt; ABC - ↑LDL-c y TG</li> <li>EFV- ↑LDL-c, HDL-c y TG</li> <li>Todos IP/r - ↑LDL-c, HDL-c y TG</li> <li>LPV/r, FPV/r y TPV/r &gt; DRV/r, SQV/r y ATV/r &gt; ATV y FPV - ↑TG</li> </ul>
Lipodistrofia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lipoatrofia: d4T &gt; ZDV (particularmente junto con RTV y EFV)</li> <li>Lipoacumulación: aumento de la grasa perivisceral, en regímenes con EFV, IP y RAL</li> </ul>
Diabetes mellitus y resistencia a la insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZDV, d4T, ddl, IDV y LPV/r</li> <li>Falta estudios para los demás IP</li> <li>ATV: no altera</li> </ul>
Enfermedad cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>ABC, ddl y IP (IDV, LPV/r): infarto miocardio; mayor riesgo en pacientes que presentan factores de riesgo asociado</li> <li>SQV/r, ATV/r y LPV/r: cardiomiopatía, isquemia cardíaca, aumento intervalo PR</li> <li>SQV/r- aumento intervalo QT</li> </ul>

### *Dislipemia*

La infección por VIH está asociada con alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Durante la progresión de la enfermedad las concentraciones de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidad (HDL-c) y lipoproteína de baja densidad (LDL-c) disminuyen y las concentraciones de triglicéridos (TG) aumentan. La hipertrigliceridemia se debe a una combinación de sobreproducción

hepática de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y reducción de la depuración de TG. El estado nutricional de los pacientes infectados por VIH, incluyendo la pérdida de peso y el agotamiento de las proteínas, contribuye a la reducción de los niveles de HDL-c y el LDL-c.<sup>17</sup>

Después de la introducción del TARGA, se han observado cambios más pronunciados en el perfil de lípidos, incluyendo aumento de triglicéridos y LDL-c y una disminución en el HDL-c. La patogénesis de la dislipemia relacionada con la terapia antirretroviral es compleja e implica diversos efectos inducidos por fármacos. La terapia con IP ha sido asociada con dislipemia y los cambios más pronunciados se han observado en aquellos fármacos potenciados con ritonavir.

En un amplio estudio de corte transversal, la prevalencia de hipercolesterolemia (>6,2 mmol/L), hipertrigliceridemia (>2,3 mmol/L) y HDL-c bajo (<0,9 mmol/L) fue de 10 a 27%, 23 a 40%, y 19 a 27%, respectivamente, en función del régimen antirretroviral.<sup>18</sup>

### *Lipodistrofia*

El síndrome de la lipodistrofia asociado a la infección por VIH fue descrita por primera vez en 1998 y se ha convertido en la complicación más importante de la TARGA por su incidencia, por su relación con un mayor riesgo de aparición de acontecimientos cardiovasculares, por el malestar y estigmatización que suponen los cambios de la figura corporal.

Los cambios en la imagen corporal se presentan progresivamente, habitualmente sin modificaciones en el estado general. El tiempo de aparición de las modificaciones es variable. Estos cambios incluyen:

- La lipoatrofia: pérdida de grasa en cara, glúteos y extremidades.
- La lipohipertrofia: acumulación de grasa en la región abdominal, dorso-cervical y mamaria.
- Cuadros mixtos: síntomas de ambas alteraciones.

La prevalencia de lipodistrofia varía de 10 a 80% y depende principalmente del fármaco antirretroviral y tiempo de TARGA.<sup>17</sup>

---

La etiología de la lipodistrofia parece ser multifactorial, incluyendo los efectos inhibitorios de los antirretrovirales sobre la diferenciación de los adipocitos y la alteración de las funciones mitocondriales.<sup>19</sup>

Varios métodos han sido propuestos para tratar la lipodistrofia: intervención quirúrgica (liposucción) para el tratamiento de lipohipertrofia local, inyecciones subcutáneas repetidas de ácido poli-L-láctico y actividad física frecuente asociada a dieta. Otras medidas pueden ser la sustitución del antirretroviral o el uso de fármacos con efectos metabólicos (metformina, glitazonas, hormona del crecimiento).<sup>15</sup>

### *Resistencia a la insulina y Diabetes mellitus*

La resistencia a la insulina en pacientes infectados por el VIH puede resultar de los efectos directos de los antirretrovirales y de los efectos de la infección por el VIH, o los efectos indirectos, como los cambios en la distribución de grasa corporal. La resistencia a la insulina se ha relacionado con el exceso de grasa visceral, la pérdida de grasa subcutánea, y el aumento de la cintura. La prevalencia de resistencia a la insulina entre los tratados con TARGA es de hasta un 60%, dependiendo de los criterios y las técnicas utilizadas.<sup>17</sup>

Como consecuencia de la resistencia a la insulina, se han observado anomalías en la tolerancia a la glucosa. La prevalencia de diabetes mellitus (DM) en adultos infectados por VIH con lipodistrofia se encuentra entre 8 a 10%.<sup>19</sup> El uso de PI, estavudina o efavirenz está asociado independientemente al desarrollo de DM.<sup>17</sup>

### *Enfermedades Cardiovasculares*

La infección por VIH y los antirretrovirales contribuyen a los cambios de la grasa y de los metabólicos asociados con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

En el estudio D.A.D. (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*), TARGA se asoció independientemente con un aumento del 26% de la tasa de infarto de miocardio (IAM) por año de exposición durante los primeros

cuatro a seis años de uso. Sin embargo, el riesgo absoluto de IAM fue relativamente bajo. Hipercolesterolemia, edad avanzada, tabaquismo, DM, sexo masculino, y una historia previa de enfermedad cardiovascular también se asociaron con un mayor riesgo de infarto de miocardio. Análisis posteriores del estudio D.A.D. han demostrado que los pacientes expuestos a inhibidores de la proteasa y los recientemente expuestos a abacavir y didanosina tenían un mayor riesgo de infarto de miocardio.<sup>17, 20</sup>

### 1.3.- Enfermedades cardiovasculares en pacientes VIH

La mortalidad directamente relacionada con el SIDA ha disminuido tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad y ha habido un considerable cambio en las causas de muerte entre los pacientes infectados por VIH. Palella demostró una reducción de la mortalidad de SIDA de 7,0/100 persona/año en 1996 a 1,3/100 persona/año en 2004.<sup>21</sup> Neuhaus comparó las causas de muerte relacionadas o no al SIDA y encontró que en los pacientes con recuentos de CD4 más altos, los acontecimientos no relacionados al SIDA son más frecuentes (26% versus 16%).<sup>22</sup> Se ha observado un aumento en las causas de muerte no relacionadas con el VIH, como enfermedades cardiovasculares, hepáticas, pulmonares y tumores malignos.<sup>23, 24, 25</sup>

Entre los factores asociados con la mortalidad de personas infectadas por el VIH, Cockerham encontró una asociación independiente con el tabaquismo, la edad avanzada, y el bajo recuento de linfocitos CD4.<sup>26</sup> El estudio D.A.D. concluyó que la hipertensión y el tabaquismo están relacionadas con las muertes por enfermedades cardiovasculares y que la presencia de inmunosupresión y de diabetes son factores independientes para todas las causas.<sup>27</sup>

A pesar de una disminución en la mortalidad relacionada con el SIDA, la terapia antirretroviral ha sido asociada con complicaciones metabólicas. Estas complicaciones metabólicas incluyen resistencia a la insulina y anormalidades en los lípidos como: reducción de HDL-c, aumento de LDL-c, y cambios en la

---

distribución de la grasa corporal, tales como la pérdida de la grasa periférica y acumulación de grasa intraabdominal.

Orlando *et al* evaluaron la incidencia de eventos metabólicos adversos o nuevas comorbilidades en pacientes mayores de 50 años, en comparación con un grupo control con edades comprendidas entre 25 y 35 años. Ellos encontraron que el porcentaje de pacientes que desarrollaron anomalías en las pruebas bioquímicas durante el período de estudio (como glucosa, triglicéridos, colesterol total y creatinina sérica) fue significativamente mayor en el grupo de pacientes mayores. Además, la tasa de nuevas comorbilidades (como trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades cardiovasculares y trastornos endocrino-metabólicos) fue mayor en los pacientes de mayor edad (24,52/100 paciente/año frente a 3,39/100 paciente/año en el control grupo).<sup>28</sup>

Silverberg *et al* en un estudio llevado a cabo con 5090 pacientes VIH/SIDA, han demostrado una evidente relación entre edad avanzada y niveles elevados de creatinina, colesterol y glucosa.<sup>13</sup>

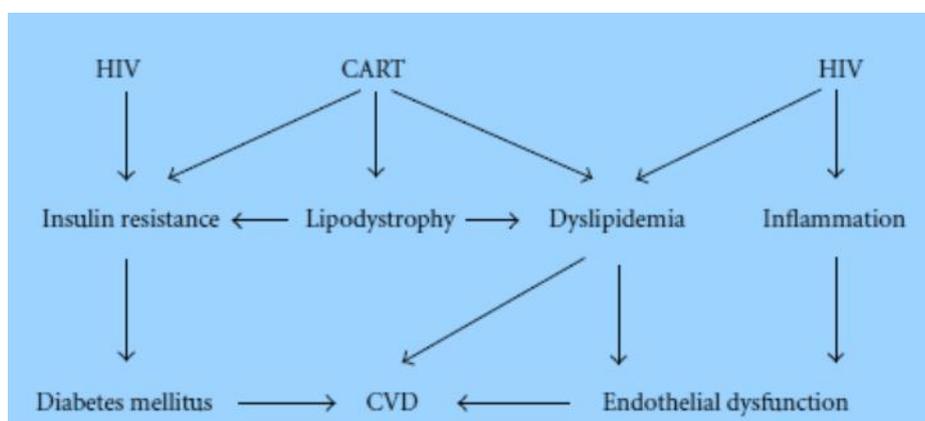
La enfermedad cardiovascular (ECV) ha surgido como una causa importante de morbilidad y mortalidad por el VIH, como resultado de la combinación de los efectos pro-inflamatorios de la infección por el VIH, del aumento de la prevalencia de factores de riesgo (FR) como hipertensión, diabetes, dislipemia y los efectos de la TARGA.<sup>29</sup> Las ECV ateroscleróticas incluyen la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica, la aterosclerosis aórtica y el aneurisma de aorta abdominal o torácica.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte prematura en Europa. Es una causa importante de discapacidad y contribuye sustancialmente a los crecientes costos de la atención sanitaria. La ECV fue la causa directa de más de 4 millones de muertes en Europa en el año 2000, contabilizando el 43% de todas las muertes en hombres y el 55% en mujeres.<sup>30</sup>

### 1.3.1.- Patogénesis de la ECV en pacientes VIH

En la figura 2 se demuestra la patogénesis de la ECV en pacientes infectados por el VIH.<sup>17</sup>

La inflamación parece ser un factor patogénico importante en la progresión de la aterosclerosis. Además, la interrupción de la terapia antirretroviral parece estar asociada con un mayor riesgo a corto plazo de las enfermedades cardiovasculares.



**Figura 2: Patogénesis de la enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH. La infección por VIH y TARGA producen aterosclerosis directa o indirectamente a través de los factores de riesgo metabólicos. CART: terapia antirretroviral combinada o TARGA; CVD: enfermedad cardiovascular o ECV.**

### 1.3.2.- Factores de riesgo cardiovasculares

Al igual que en la población general, los factores de riesgo tradicionales son los que determinan principalmente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH.

El tratamiento antirretroviral también supone un factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular. Se ha observado un incremento progresivo en la

incidencia de ECV relacionado con el mayor tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral, en concreto a los inhibidores de la proteasa.<sup>19</sup> Por tanto las alteraciones metabólicas causadas por el tratamiento antirretroviral tienen grande importancia en el riesgo cardiovascular (RCV).

Además de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, cada vez hay más evidencias de que los pacientes con infección por el VIH pueden desarrollar aterosclerosis independientemente de la presencia de estos factores<sup>31</sup>. Los hallazgos relacionan la carga viral y la inmunodeficiencia con la disfunción endotelial, hipercoagulación, daño vascular e inflamación con elevación de la proteína C reactiva (PCR). Un bajo recuento de linfocitos CD4 fue asociado con incidencia de ECV en el “*VIH Outpatient Study*”.<sup>32</sup> Recuentos de CD4  $\leq$  500 células/mm<sup>3</sup> fue un factor independiente de riesgo de ECV, comparable al riesgo atribuible a los factores tradicionales.

### 1.3.3.- Riesgo Cardiovascular

El riesgo cardiovascular (RCV) es la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular en un periodo determinado, en general 5 o 10 años. El riesgo coronario (RC) se limita al riesgo de sufrir enfermedades isquémicas del corazón. El RC global incluye todos los tipos de angina, infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte coronario. El RC restringido o “eventos duros” incluyen el IAM y la muerte coronaria.

En la población general, se han desarrollado funciones matemáticas para estimar la probabilidad de presentar un acontecimiento cardiovascular en un período de tiempo definido, usualmente 10 años, a partir de los factores de riesgo cardiovascular. La valoración del riesgo cardiovascular o del riesgo coronario permite identificar grupos de riesgo (bajo, moderado o alto), priorizar las actividades de prevención cardiovascular (primaria o secundaria) y definir la intensidad con la que deben ser tratados dichos factores.

Los métodos cuantitativos son los más comunes, en su mayoría se fundamentan en los resultados del seguimiento de la población de la ciudad estadounidense de Framingham, en el estado de Massachusetts. Pero hay modelos desarrollados con base en las características de la población europea y algunos calibrados para el uso en la población española. Los modelos más reconocidos son: Anderson (1991)<sup>33</sup>, Wilson (1998)<sup>34</sup>, Grundy (1999), National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute (Adult Treatment Panel III–2001)<sup>35</sup>, PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster)<sup>36</sup>, Framingham calibrada para España (REGICOR-2003)<sup>37</sup>, SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation-2003)<sup>38</sup> y SCORE calibrado para España (2007).

#### *Modelos predictivos matemáticos*

Los cálculos basados en la cohorte de Framingham son los más utilizados. La escala Framingham valora el riesgo de desarrollar un episodio coronario en los próximos 10 años, clasificándolo en bajo (< 10%), intermedio (10-20%) y alto ( $\geq 20\%$ ). Está diseñada para utilizar en pacientes con edad entre 20 y 79 años, basándose en la edad, el sexo, hábito tabáquico, uso de antihipertensivos y las cifras de colesterol total, HDL-c y presión arterial sistólica (PAS). Los pacientes que han tenido un episodio coronario previo, los que presentan enfermedad vascular en lechos vasculares no coronarios (enfermedad carotídea, aneurisma aórtico o enfermedad vascular periférica) y los diagnosticados de diabetes mellitus se consideran de alto riesgo. En los estudios hechos en la población española en general se ha constatado que sobrestiman el riesgo, debido a que la prevalencia de los FRCV y la incidencia de enfermedades coronarias son distintas de las de la población del estudio Framingham.<sup>33, 34, 35</sup>

El modelo PROCAM utiliza un sistema de puntuación para calcular el riesgo de infarto de miocardio fatal o no fatal y muerte súbita cardíaca. Está basado en el seguimiento 18460 hombres y 8515 mujeres con edad entre 20 y 75 años por un periodo de  $12 \pm 6$  años del noroeste de Alemania.<sup>36</sup>

La tabla de riesgo de Framingham calibrada para España, basada en el registro poblacional de infarto de Girona (REGICOR) constituye un instrumento

para estimar el RC global a 10 años en la población española de 35-74 años. En esta tabla se tienen en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, tabaco, CT y presión arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD); hay tablas específicas para pacientes diabéticos. Valores de HDL-c < 35 mg/dl incrementan el riesgo un 50%, de modo que el riesgo real del paciente es el dado por las tablas y multiplicado por 1,5; si el HDL-c es superior a 60 mg/dl (1,6 mmol/l) el riesgo se reduce en el 50%. Al igual que en la ecuación de Framingham, se considera alto riesgo a pacientes con un riesgo igual o superior a 20% a los 10 años.<sup>37</sup>

El modelo SCORE<sup>38</sup> se fundamenta en el estudio de 12 cohortes de países europeos y presenta algunas diferencias, entre las que se destacan:

- 1) Las tablas utilizadas varían dependiendo del riesgo estimado para la población en la que se utilice, alto o bajo riesgo (España, Italia, Bélgica, Portugal, Grecia, Luxemburgo, Suiza y Francia).
- 2) Predice el riesgo a 10 años de sufrir una muerte por causa cardiovascular, considera a los pacientes con diabetes tipo 2 o con diabetes tipo 1 con microalbuminuria, como pacientes de riesgo cardiovascular alto.
- 3) Variación de la relación entre el porcentaje obtenido y la categoría de riesgo, siendo considerado como de alto riesgo los porcentajes iguales o superiores al 5% (equivalentes a porcentajes por encima de 20%, obtenidos utilizando otros métodos).

Las tablas de RCV son métodos sencillos y útiles para la toma de decisiones, para priorizar intervenciones y para motivar al paciente en el cumplimiento terapéutico, mostrándole la evolución de su RCV en función de la desaparición de los distintos FRCV que presente.

### *Otros métodos predictivos*

La inflamación crónica asociada a la infección por el VIH produce estrés oxidativo con mayor oxidación de LDL-c, conduce a disfunción endotelial y a un incremento del grado de arteriosclerosis subclínica. Estudios muestran que en pacientes *naïve* los marcadores de disfunción endotelial se hallan elevados y tras el inicio de la terapia vuelven a la normalidad. Las interrupciones del TARGA están asociadas a un incremento del RCV. Por este motivo, los marcadores biológicos de inflamación pueden contribuir en la identificación de los pacientes en riesgo de presentar un evento cardiovascular. Hay múltiples marcadores biológicos de inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo, trombosis y enfermedad cardiovascular descritos en la población general. Entre estos marcadores, los más conocidos son: lipoproteína a, homocisteína, fibrinógeno y proteína C reactiva ultrasensible (PCR).<sup>31</sup>

La medida del grosor de la íntima-media, también es un marcador de aterosclerosis. El índice tobillo-brazo (ITB) es una prueba sencilla, barata, reproducible y útil para la detección de pacientes con RCV alto, incluso en pacientes sin manifestaciones clínicas. La presencia de un ITB disminuido se relaciona con una mayor incidencia de complicaciones coronarias y cerebrovasculares, y un mayor riesgo de mortalidad, aunque los datos acerca de su aplicabilidad en población VIH-positiva son todavía escasos.

### *Estudios sobre enfermedades cardiovasculares en pacientes VIH*

Ena et al, en un estudio con 219 pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), encontraron valores de riesgo cardiovascular de 7,48; 11,16 y 19,50% en los pacientes con redistribución leve, moderada o importante de la grasa corporal, respectivamente, según la puntuación de Framingham. Los pacientes que recibían tratamiento antirretroviral (con y sin inhibidores de la proteasa) presentaron mayores concentraciones de colesterol total ( $p < 0,001$ ), triglicéridos ( $p = 0,004$ ) y glucosa ( $p = 0,028$ ) y mayor alteración en la distribución de la grasa corporal ( $p = 0,001$ ) que los pacientes sin tratamiento antirretroviral.<sup>39</sup>

Jerico *et al* analizaron retrospectivamente las características clínico-epidemiológicas de 16 pacientes con infección por el VIH que recibían TARGA y que presentaron ECV de una cohorte de 1.459 pacientes. La presentación clínica de la ECV fue un síndrome coronario agudo en 12 casos, un accidente cerebrovascular isquémico en 2 casos y enfermedad arterial periférica en los otros dos. Los pacientes incluidos presentaban una media de 3,2 factores de riesgo cardiovascular, con una mayor prevalencia de tabaquismo y de HDL-c bajo. Además 50% de los pacientes cumplían los criterios de síndrome metabólico.<sup>40</sup>

En otro estudio Jerico *et al*<sup>41</sup> evaluaron las características clínico-epidemiológicas de la infección por el VIH y los factores de riesgo cardiovascular en 760 pacientes mayores de 20 años con infección por el VIH. Los pacientes presentaron una media de 1,5 factores de RCV, siendo el tabaquismo el más prevalente (66,8%; IC 95%: 63,4-70,2), seguido de la edad y el sexo. En el 29,3% (IC 95%: 26,1-32,7) se detectó una concentración de HDL-c inferior a 40 mg/dl y superior a 60 mg/dl en el 16,3% (IC 95%:13,8-19,1). Veinticinco pacientes (3,3%; IC 95%: 2,1-4,8) habían presentado enfermedad cardiovascular sintomática.

Otro estudio español con 50 pacientes (60% varones), mediana de edad de 41 años y que seguían TARGA efectivo durante una media de 59,8 ± 25,2 meses, los FRCV modificables más prevalentes fueron: tabaquismo en un 70%, colesterol total mayor de 240 mg/dl en un 20%, hipertensión arterial comprobada mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en un 20% y diabetes en un 8%.<sup>42</sup>

La cohorte CREATE1 determinó el riesgo cardiovascular según el modelo de Framingham en 990 pacientes VIH sin historia de enfermedad cardiovascular. La edad mediana fue 41± 9 años, 74% hombres y 73,1% en TARGA. Encontró un riesgo medio de 4 (0-56) % en hombres y 1,4 (0-37) % en mujeres. En 6% de los hombres y 1% de las mujeres el riesgo fue superior a 20%; y en 12% de los hombres y 4% de las mujeres fue > 10%. El colesterol fue el factor más prevalente.<sup>43</sup>

El estudio PREGO, evaluó los de factores de riesgo cardiovascular y el riesgo según Framingham en pacientes VIH de la provincia de Málaga. En una población de 1155 pacientes, de edad media de 44,3 años y predominantemente masculina (76,9%), la prevalencia de FRCV fue la siguiente: tabaco 59%, hipertrigliceridemia 38,2%, HDL-c bajo 40,6%, hipertensión arterial 10,6% y diabetes mellitus 9,4%. El RCV medio según la ecuación de Framingham fue de 6,4% (mediana 4, IQR 1-9%) y el 21,6% de los pacientes tenían un RCV superior al 10%.<sup>44</sup>

## **2. JUSTIFICACIÓN**

La historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ha cambiado en los últimos 15 años. Las constantes investigaciones y descubrimientos sobre este tema comprueban que aún hay un largo camino por recoger.

Esta revolución empezó con la introducción de la TARGA que hizo posible frenar la evolución de la infección al SIDA y prolongar los años de vida de los pacientes.

Los efectos a largo plazo de la infección por el VIH y de la TARV comenzaron a tener importancia. Entre los cuales se destacan: lipodistrofia, resistencia a insulina, dislipemia, nefrotoxicidad y síndrome metabólico.

Además se observó que la mortalidad, que en un principio se relacionó exclusivamente a la infección por el VIH, es debida también a otras causas como enfermedades cardiovasculares, hepáticas, pulmonares y tumores malignos no relacionados al VIH/SIDA.

Se han realizado diferentes estudios para conocer las características clínicas y epidemiológicas de las enfermedades cardiovasculares en pacientes infectados por el VIH y se ha desarrollado fármacos antirretrovirales más seguros en cuanto a estas enfermedades, sin embargo no incluyen a pacientes mayores o no analizan los resultados diferenciando entre pacientes jóvenes y mayores.

Por este motivo, al que se le adicionan que los pacientes infectados por el VIH mayores de 50 años son una categoría emergente en los países desarrollados según los resultados epidemiológicos obtenidos y la introducción de nuevos fármacos ARV con menor influencia sobre el metabolismo justifican la necesidad de estudiar cómo la terapia antirretroviral, los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y el riesgo cardiovascular se relacionan en pacientes adultos mayores de 50 años infectados por el VIH.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1- Objetivo principal**

Analizar la relación existente entre el tratamiento antirretroviral y el riesgo cardiovascular asociado que presentan los pacientes mayores de 50 años infectados por el VIH.

#### **3.2- Objetivos secundarios**

1. Calcular la prevalencia de pacientes mayores de 50 años en terapia antirretroviral.
2. Describir las características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de los pacientes VIH.
3. Determinar los factores de riesgo cardiovasculares establecidos como tradicionales para los pacientes VIH en la población en estudio.
4. Establecer el riesgo cardiovascular según diferentes escalas. Así como establecer una comparación entre ellas.

## **4. DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **4.1.- Tipo de estudio**

Estudio observacional analítico de seguimiento.

### **4.2.- Población, ámbito y periodo de estudio**

El presente estudio fue realizado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves-Granada.

La población de estudio se constituyó de los pacientes atendidos en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia que estaban en uso de tratamiento antirretroviral.

El estudio fue realizado desde febrero hasta mayo de 2012, utilizando los datos clínicos de los últimos 3 años de los pacientes que acudieron a las consultas externas del Servicio de Farmacia.

### **4.3.- Criterios de Inclusión**

- Pacientes de 50 años o mayores en el momento del estudio.
- Pacientes que llevan 3 o más años en tratamiento con fármacos antirretrovirales.
- Pacientes de nacionalidad Europea.

### **4.4.- Criterios de Exclusión**

- Pacientes que no tengan información completa o fiable para los objetivos del estudio en el registro hospitalario, historia clínica o informe de alta.

#### **4.5.- Tamaño muestral**

Para conseguir una precisión del 5,0% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico Normal al 95% bilateral, asumiendo que la proporción de pacientes con riesgo cardiovascular elevado es de 2,5% según el artículo “Variabilidad en la valoración del riesgo coronario en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana”<sup>45</sup>, fue necesario incluir 38 pacientes en el estudio.

#### **4.6.- Definición de las variables del estudio**

##### 4.6.1.- Variables Dependientes

El riesgo cardiovascular (RCV) es la probabilidad de padecer una ECV en un periodo determinado, que suele ser 5 o 10 años. El riesgo coronario (RC) es similar pero limitado a las enfermedades isquémicas del corazón. El RC total incluye todos los tipos de angina, el infarto agudo del miocardio (IAM) y la muerte coronaria. Los “eventos duros” o RC restringido incluye el IAM y la muerte coronaria. Las tablas de RCV constituyen una herramienta útil y sencilla para estimar el RCV. En este estudio se estimará el RCV basándose en las tablas Framingham, SCORE, PROCAM y REGICOR.

##### ❖ *Riesgo Cardiovascular Framingham (FRS)*

Variable cuantitativa, se expresa en %.

La escala Framingham valora el riesgo de desarrollar un episodio coronario (IAM o muerte coronaria) en los próximos 10 años, clasificándolo en bajo (< 10%), intermedio (10-20%) y alto ( $\geq 20\%$ ). Está diseñada para utilizar en pacientes con edad entre 30 y 79 años, basándose en la edad, el sexo, hábito tabáquico, PAS,

tratamiento antihipertensivo, colesterol total y HDL-c. Se utilizará la tabla del Anexo I para el cálculo.

❖ *Riesgo Cardiovascular SCORE*

Variable cuantitativa, se expresa en %

El modelo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) estima el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años según la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el colesterol total y el tabaquismo actual. Este modelo estima el riesgo mortal de todas las manifestaciones aterotrombóticas cardiovasculares, incluidos el ictus, la insuficiencia cardiaca, la insuficiencia arterial periférica o ciertos aneurismas. El riesgo es clasificado en bajo (< 2%), intermedio o moderado (2 a 4%) y alto (valores  $\geq$  5%). Para calcular el riesgo cardiovascular según la tabla SCORE se utilizará la tabla del Anexo II.

❖ *Riesgo cardiovascular PROCAM*

Variable cuantitativa, se expresa en %

La ecuación PROCAM estima el riesgo de evento coronario agudo (infarto de miocardio fatal o no fatal y muerte) a 10 años basándose en: edad, sexo, historia familiar de IAM, hábito tabáquico, diagnóstico de diabetes y las cifras de LDL-c, HDL-c, TG y PAS. Para resultados inferiores a 10%, el riesgo es bajo; entre 10-20%, el riesgo es intermedio y valores superiores a 20% son predictores de alto riesgo. Para calcular el riesgo cardiovascular según la puntuación PROCAM se utilizará la tabla desarrollada por Assmann et al <sup>25</sup> (Anexo III).

❖ *Riesgo cardiovascular REGICOR*

Variable cuantitativa, se expresa en %

La escala REGICOR valora el riesgo de desarrollar un episodio coronario (IAM o muerte coronaria) en los próximos 10 años, clasificándolo en bajo (< 10%),

intermedio (10-20%) y alto ( $\geq 20\%$ ). Está diseñada para utilizar en pacientes con edad entre 35 y 74 años, teniendo en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, tabaco, CT y presión arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD); y diagnóstico de diabetes (Anexo IV).

#### 4.6.2.- Variables independientes

##### 4.6.2.1- Variables sociodemográficas

###### ❖ *Edad*

Variable cuantitativa discreta, expresada en años

Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento de inicio del estudio

###### ❖ *Sexo*

Variable cualitativa dicotómica

Hombre (H) o mujer (M)

###### ❖ *Nacionalidad europea*

Variable cualitativa dicotómica y categorizada en razón de la nacionalidad

##### 4.6.2.2- Variables clínicas

###### ❖ *Tiempo de infección VIH*

Variable cuantitativa discreta, expresada en años

Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección por el VIH hasta el momento de inicio del estudio

❖ *Niveles de CD4 naive*

Variable cuantitativa continua, expresada en células/mm<sup>3</sup>

Indica la cantidad de linfocitos CD4/ml de sangre del paciente, antes del inicio de la TARV

❖ *Niveles de CD4 antes del corte*

Variable cuantitativa continua, expresada en células/mm<sup>3</sup>

Indica la cantidad de linfocitos CD4/ml de sangre del paciente, antes del corte del estudio

❖ *Niveles de CD4 en el seguimiento*

Variable cuantitativa continua, expresada en células/mm<sup>3</sup>

Indica la cantidad de linfocitos CD4/ml de sangre del paciente, durante el seguimiento

❖ *Niveles de CD4 después del seguimiento*

Variable cuantitativa continua, expresada en células/mm<sup>3</sup>

Indica la cantidad de linfocitos CD4/ml de sangre del paciente, después del término del seguimiento

❖ *Carga viral naive*

Variable cuantitativa continua, expresada en copias/ml

Indica el número de virus VIH/ml de sangre del paciente, antes del inicio de la TARV

❖ *Carga viral antes del corte*

Variable cualitativa dicotómica

Indica si el paciente presenta carga viral detectable (>50 copias/ml) o no detectable (<50 copias/ml), antes del corte del estudio

❖ *Carga viral en el seguimiento*

Variable cualitativa tricotómica

Indica si el paciente presenta carga viral detectable (>50 copias/ml), detectable transitoria (>50 copias/ml en una medición) o no detectable (<50 copias/ml), durante el seguimiento

❖ *Carga viral después del seguimiento*

Variable cualitativa dicotómica

Indica si el paciente presenta carga viral detectable (>50 copias/ml) o no detectable (<50 copias/ml), después del término del seguimiento

❖ *Antecedentes de enfermedad cardiovascular*

Variable cualitativa dicotómica y categorizada según una de las siguientes enfermedades: Infarto agudo de miocardio, Angina de pecho, Cardiopatía isquémica, Accidente cerebrovascular, Aneurisma de aorta, Enfermedad arterial periférica

❖ *Antecedentes de otras enfermedades*

Variable cualitativa dicotómica y categorizada en diabetes mellitus tipo II, obesidad, dislipemia, hipertensión, Infección por VHB, Infección por VHC

#### 4.6.2.3- Variables farmacológicas

❖ *Tiempo de tratamiento antirretroviral*

Variable cuantitativa discreta, expresa en años

Expresa la cantidad de años que el paciente recibe un tratamiento antirretroviral

❖ *Tratamiento antirretroviral naive*

Variable cualitativa policotómica

Describe la primera combinación de fármacos antirretrovirales utilizada por el paciente

❖ *Número de esquemas de tratamiento antirretroviral anteriores*

Variable cuantitativa discreta

Cantidad de combinaciones distintas de fármacos antirretrovirales prescritas al paciente anteriormente al inicio del estudio

❖ *Esquema de tratamiento antirretroviral*

Variable cualitativa policotómica

Describe la combinación de fármacos antirretrovirales en uso por el paciente en el inicio del estudio

❖ *Cambio de tratamiento antirretroviral*

Variable cualitativa dicotómica

Indica si durante el seguimiento la combinación de antirretrovirales fue cambiada

❖ *Número de esquemas de tratamiento antirretroviral posteriores*

Variable cuantitativa discreta

Cantidad de combinaciones distintas de fármacos antirretrovirales prescritas al paciente después del inicio del estudio

❖ *Ultimo tratamiento antirretroviral*

Variable cualitativa

Describe la última combinación de antirretrovirales prescrita al paciente

❖ *Tratamiento para enfermedades cardiovasculares*

Variable cualitativa dicotómica, SI o NO

❖ *Esquema de tratamiento para enfermedades cardiovasculares*

Variable cualitativa policotómica

Describe los fármacos prescritos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

❖ *Tratamiento para otras enfermedades*

Variable cualitativa dicotómica, SI o NO

❖ *Esquema de tratamiento para otras enfermedades*

Variable cualitativa policotómica

Describe los fármacos prescritos para el tratamiento de otras enfermedades

4.6.2.4- *Variables relacionadas con el riesgo cardiovascular*

❖ *Hábito tabáquico*

Variable cualitativa dicotómica, SI o NO

❖ *Presión arterial sistólica (PAS)*

Variable cuantitativa continua, expresada en mmHg

❖ *Presión arterial diastólica (PAD)*

Variable cuantitativa continua, expresada en mmHg

❖ *Colesterol total (CT)*

Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dl

❖ *Lipoproteína de baja densidad (LDL-c)*

Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dl

❖ *Lipoproteína de alta densidad (HDL-c)*

Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dl

❖ *Triglicéridos (TG)*

Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dl

❖ *Glucemia*

Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dl

❖ *Proteína C reactiva (PCR)*

Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dl

❖ *Diabetes*

Variable cualitativa dicotómica, SI o NO

❖ *ECV preexistente*

Variable cualitativa dicotómica, SI o NO

❖ *Historia familiar IAM*

Variable cualitativa dicotómica, SI o NO

❖ *Dislipemia*

Variable cualitativa dicotómica, SI o NO

#### **4.7.- Fuente de información**

En el estudio se utilizó como fuente de información los datos disponibles en las historias clínicas de los pacientes incluidos, así como las informaciones constantes en los registros de dispensación del Servicio de Farmacia. Los datos fueron recogidos en una hoja diseñada para este fin (Anexo V).

#### **4.8.- Procedimiento analítico**

Se realizó una selección de los pacientes que acudieron al Servicio de Farmacia durante el año 2008, en ella se incluyeron aquellos pacientes que cumplieron 50 años hasta el final de este año. Se recogieron las variables clínicas, farmacológicas, relacionadas con el riesgo cardiovascular y con las RAM cardiovasculares mediante revisión de las historias clínicas de estos pacientes y se fueron anotando en una hoja diseñada para este fin. El riesgo cardiovascular, los factores de riesgo y la terapia antirretroviral fueron seguidos y analizados desde enero de 2009 hasta diciembre de 2011.

#### **4.9.- Análisis estadístico**

La codificación de las variables del estudio se realizó mediante una base de datos en un programa Excell y se utilizó el paquete estadístico SPSS para realizar el análisis estadístico de los mismos.

Se realizó un análisis descriptivo univariante de la información recogida en el estudio. Para las variables cualitativas se obtendrán tablas de frecuencias absolutas y relativas, y para las cuantitativas, medidas de tendencia central (mediana) y medidas de dispersión (intervalo intercuartílico).

Una vez descrita la población a estudio, se analizaron las relaciones de las variables a partir de un análisis bivariante usando test estadísticos.

Cuando la variable independiente era numérica se aplicó el test de U-Mann Whitney para la comparación de dos medianas no paramétricas.

Cuando la variable era cualitativa, se aplicó el test de la Chi-Cuadrado corrigiendo por el test de Kruskal-Wallis para dos medianas no paramétricas.

Se asumió significación estadística para valores de  $p < 0,05$ .

#### **4.10.- Cuestiones éticas**

Al tratarse de un estudio observacional los datos referentes al tratamiento antirretroviral serán los correspondientes a la práctica clínica habitual según el criterio médico establecido, no se realizará ninguna intervención ni manipulación en el paciente. En todo momento se respetará la confidencialidad de los datos de los pacientes según el cumplimiento de la normativa de la ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y cualquier reglamentación futura que legisle la confidencialidad de los mismos. Creemos que de los datos y el resultado obtenidos nos permitirá establecer líneas de mejora en el manejo con respecto a la seguridad del tratamiento ARV.

## 5.- RESULTADOS

La población de estudio se constituyó de los pacientes en tratamiento antirretroviral mayores de 50 años atendidos por la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves durante el año 2008. De los 570 pacientes que acudieron al Servicio de Farmacia 101 eran mayores de 50 años. La prevalencia en esta población de pacientes mayores de 50 años fue del 17,72%.

Se excluyeron a 55 de ellos por los siguientes motivos: nacionalidad no europea (2 pacientes, 1 de Senegal y 1 de Guinea Ecuatorial), exitus letalis (6 pacientes), no disponer de información completa en el registro hospitalario, historia clínica o informe de alta (47 pacientes), por lo tanto la población de estudio se constituyó por 46 pacientes.

### 5.1.- Características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de los pacientes VIH

#### 5.1.1.- Descripción de las características sociodemográficas

##### *Edad*

La mediana edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 57 años (intervalo intercuartílico Q1-Q3: 53-62). El mayor porcentaje de la población estuvo distribuido entre 50-54 años como se puede observar en la figura 3.

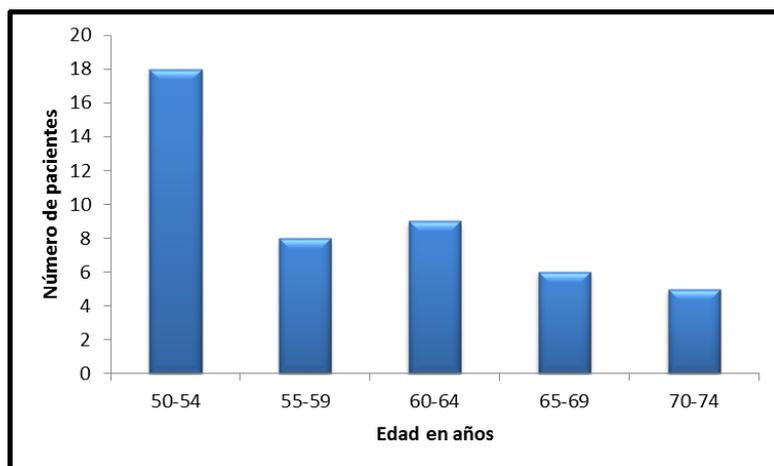


Figura 3. Distribución de la población según la edad.

### Sexo

En relación al sexo, la población estuvo constituida mayoritariamente por hombres (70 %).

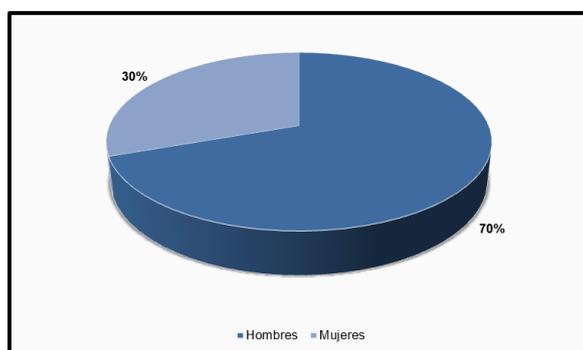


Figura 4. Distribución de la población según el sexo.

### 5.1.2.- Descripción de las características clínicas

#### *Relacionadas con la infección VIH*

La mediana del tiempo de infección al inicio del estudio fue de 11 años (intervalo intercuartílico Q1-Q3: 6,25 - 14), reflejada en la figura 5. El 36,96% de los pacientes tenían entre 11-15 años de infección.

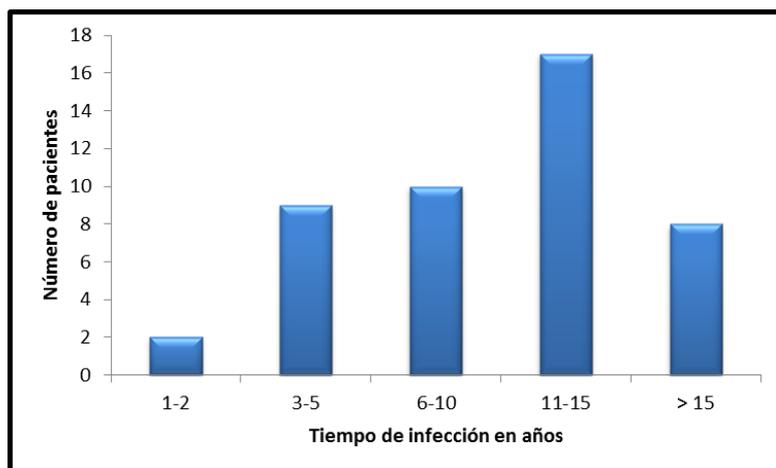


Figura 5. Distribución de la población según el tiempo de infección.

El recuento de linfocitos CD4 *naive* mediano fue de 203 (intervalo intercuartílico Q1-Q3: 52,75 - 308,25) células/mm<sup>3</sup>. En el 45,60% de los pacientes el CD4 *naive* fue inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>, tal y como se observa en la figura 6.

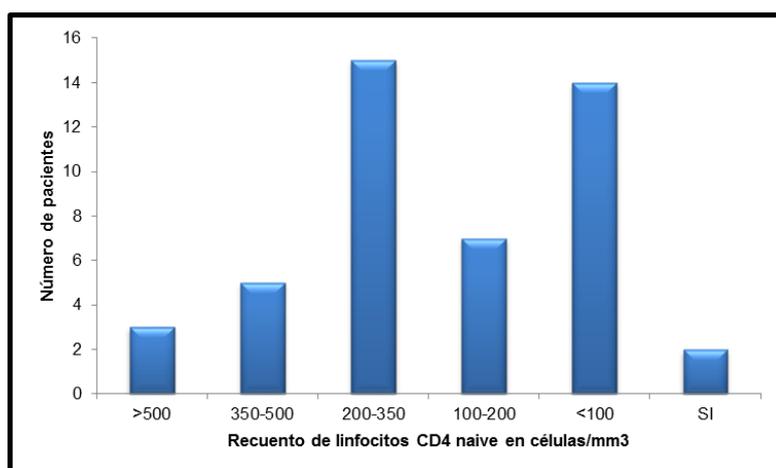


Figura 6. Distribución de la población según el recuento de CD4 *naive*.

La mediana de los niveles de CD4 antes del corte fueron 600 (intervalo intercuartílico Q1-Q3: 393,5 - 685) células/mm<sup>3</sup>. En el periodo de seguimiento el 71,74% de los pacientes mantuvieron niveles medios de CD4 por encima de 500 células/mm<sup>3</sup> (mediana=567,60, intervalo intercuartílico Q1-Q3: 472,78 - 735,03 células/mm<sup>3</sup>). Después del seguimiento el recuento de CD4 mediano encontrado fue de 648 (intervalo intercuartílico Q1-Q3: 521 - 839) células/mm<sup>3</sup>. En la figura 7 se observa la distribución de la población según el CD4 *naive*, antes, durante y después del seguimiento.

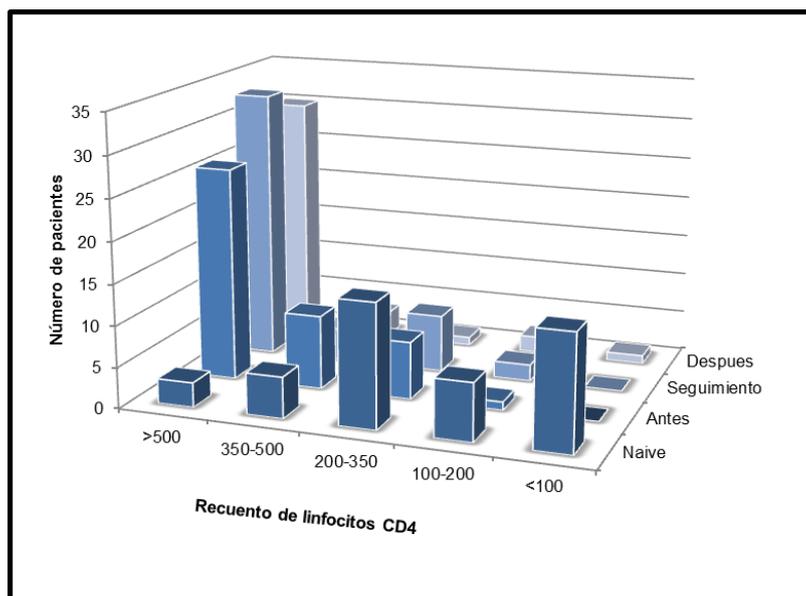


Figura 7. Distribución de la población según el recuento de linfocitos CD4.

La mediana de la carga viral *naive* fue de 66000 copias/ml (intervalo intercuartílico Q1-Q3: 30500 – 166975). Al principio del estudio 30 pacientes tenían carga viral inferior a 50 copias/ml, 28 pacientes en el seguimiento y 29 pacientes después del seguimiento. Durante el seguimiento se observó en 13 pacientes carga viral detectable transitoria (Tabla 7).

Tabla 7 – Distribución de la población según la carga viral del VIH

CV	Antes (n)	Seguimiento (n)	Después (n)
No detectable (<50copias/ml)	30	28	29
Detectable (>50copias/ml)	3	5	5
Detectable transitoria	-	13	-
Sin información	13	-	12

#### *Relacionadas con la enfermedad cardiovascular*

En cuanto a los antecedentes de enfermedad cardiovascular previa, encontramos en 2 pacientes, 1 con infarto agudo de miocardio y 1 con accidente cerebrovascular (Figura 8).

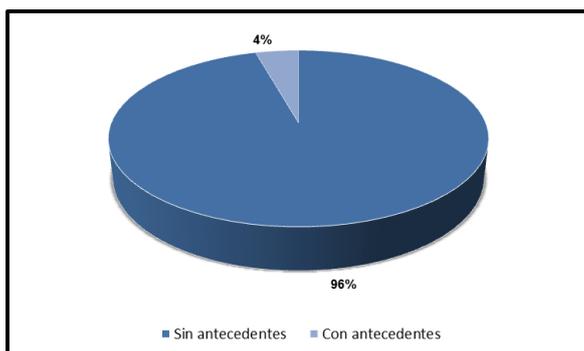


Figura 8. Presencia de antecedentes de enfermedad cardiovascular.

*Relacionadas con otras enfermedades*

Los antecedentes de otras enfermedades presentes en la población de estudio se muestran en la tabla 8.

Tabla 8 - Antecedentes de otras enfermedades en la población de estudio.

	Total n(%)	Hombres n(%)	Mujeres n(%)
Dislipemia	12 (26,09)	8 (25,00)	4 (28,57)
Obesidad	4 (8,70)	4 (12,50)	0 (0)
Diabetes mellitus	13 (28,26)	7 (21,88)	6 (42,86)
VHB	14 (30,43)	9 (28,13)	5 (35,71)
VHC	11 (23,91)	7 (21,88)	4 (28,57)
HTA	20 (43,48)	14 (43,75)	6 (42,86)

La mayor comorbilidad asociada a los pacientes del estudio corresponde a HTA (43,48%) con mayor representación en los hombres (14 pacientes) y la menor comorbilidad asociada fue la obesidad (8,7%) como se muestra en la figura 9.

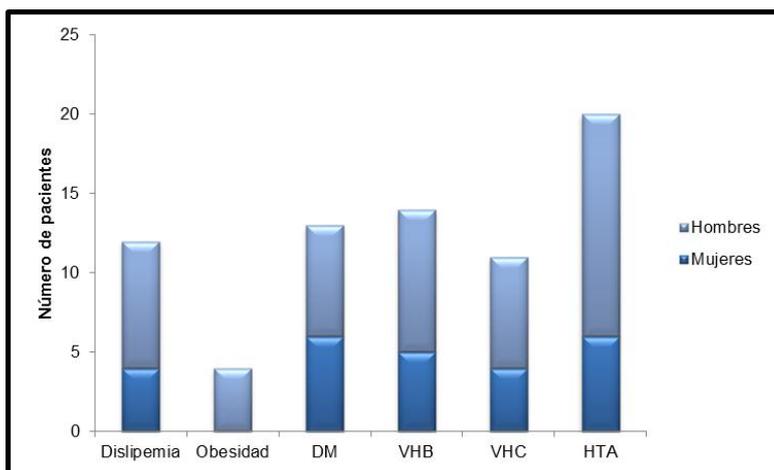


Figura 9. Distribución de la población según los antecedentes de otras enfermedades y el sexo.

### 5.1.3.- Descripción de las características farmacológicas

#### *Relacionadas con el tratamiento antirretroviral*

La mediana en la variable del tiempo de tratamiento antirretroviral fue de 8 (intervalo intercuartílico Q1-Q3: 4 - 13) años. El 39,13% de los pacientes llevaban entre 11-15 años en terapia seguidos del 23,91% entre 6-10 años (Figura 10).

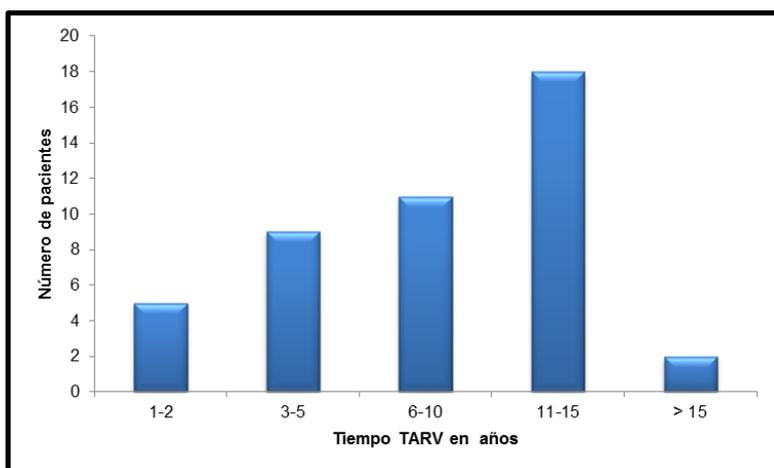


Figura 10. Distribución de los pacientes según el tiempo de TARV.

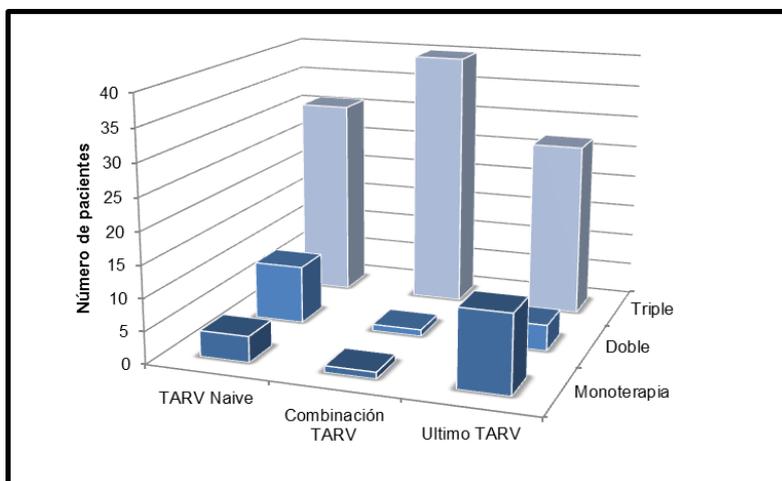
En relación al esquema terapéutico antirretroviral el 67,39% de los pacientes comenzaron el tratamiento antirretroviral con terapia triple combinada. Al inicio del

estudio 86,96% de la población tenía como esquema terapéutico la terapia triple (Tabla 9).

**Tabla 9 - Distribución de la población según el esquema terapéutico.**

	TARV naive	Esquema TARV	Ultimo TARV
<b>Monoterapia n(%)</b>	4 (8,70)	1 (2,17)	12 (26,09)
<b>Terapia doble n(%)</b>	9 (19,57)	1 (2,17)	4 (8,70)
<b>Terapia triple n(%)</b>	31 (67,39)	40 (86,96)	27 (58,70)
<b>ITI</b>	14 (45,16)	23 (57,50)	20 (74,07)
<b>IP</b>	17 (54,84)	17 (42,50)	7 (25,93)
<b>SI n(%)</b>	2 (4,35)	4 (8,70)	3 (6,52)

El último esquema de TARV permaneció siendo predominantemente el esquema triple (58,70%) seguido por la simplificación a monoterapia con IP/r (26,09% de los pacientes). En la figura 11 se muestra la distribución de la población según el tipo de esquema antirretroviral.



**Figura 11. Distribución de la población según el esquema terapéutico.**

La mediana del número de combinaciones distintas de fármacos antirretrovirales prescritas por paciente anteriormente al inicio del estudio fue de 4 (intervalo intercuartílico Q1-Q3: 2,5 - 9). Durante el seguimiento, 29 pacientes (63,04%) cambiaron de esquema terapéutico con una mediana de combinación distinta de terapia antirretroviral por paciente de 1 (1-2).

*Relacionadas con el tratamiento de enfermedad cardiovascular*

El uso de terapia para tratamiento de enfermedad cardiovascular fue observado en uno paciente, en uso de ácido acetilsalicílico.

*Relacionadas con el tratamiento de otras enfermedades*

Las terapias para otras enfermedades encontradas en la población fueron: terapia antihipertensiva en el 39,13% de los pacientes, fármacos hipoglucemiantes en el 17,39% de los pacientes y terapia hipolipemiente en el 54,35% de los pacientes (Tabla 10).

**Tabla 10 - Terapia medicamentosa para otras enfermedades.**

Tratamiento	Pacientes	Frecuencia relativa
Antihipertensivo	18	39,13 %
Hipolipemiente	25	54,35 %
Hipoglucemiente	8	17,39 %

## 5.2.- Factores de riesgo cardiovascular tradicionales

### 5.2.1.- Hábito tabáquico

La prevalencia del hábito tabáquico en el estudio fue de 41,30% con mayor predominio en hombres (46,88%) que en mujeres (28,57%). El tabaquismo solo se observó en mujeres con edad de 50 a 54 años. También entre los hombres hubo mayor predominio entre los de 50-54 años (Figura 12).

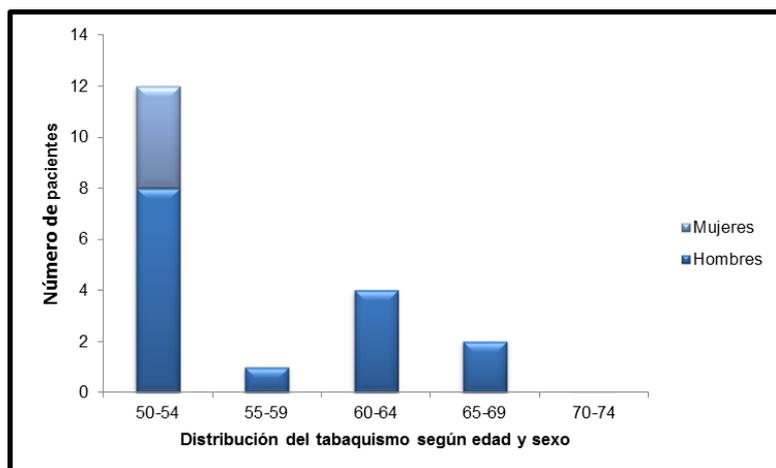


Figura 12. Distribución del tabaquismo según edad y sexo.

### 5.2.2.– Antecedentes personales

La presencia de enfermedad cardiovascular previa y de historia familiar de infarto agudo de miocardio fue observado solamente en los hombres con una prevalencia de 4,35% y 2,17% respectivamente (Tabla 11). Las mujeres incluidas en el estudio no presentaron antecedentes familiares o personales para ECV.

Tabla 11 – Antecedentes de ECV e historia familiar de IAM

	ECV	IAM
Sin antecedentes n (%)	44 (95,65%)	45 (97,83%)
Con antecedentes n (%)	2 (4,35%)	1 (2,17%)

### 5.2.3.- Perfil lipídico

En la tabla 12 se muestra el perfil lipídico encontrado en la población de estudio. Entre todos los lípidos, el colesterol fue el que presentó valores medianos superiores a los límites deseables según la Sociedad Europea de Cardiología<sup>30</sup> durante todo el seguimiento. Se observó que por lo menos en el 51,02% de los pacientes el CT se encontraba superior a 190mg/dl; en el 44,44% de los pacientes los valores de LDL-c>115mg/dl; en el 39,29% de los pacientes los valores de TG>150mg/dl y en el 26,67% de la población los valores de HDL-c fueron inferiores a 40mg/dl.

Tabla 12 – Perfil lipídico de la población de estudio

	1 <sup>er</sup> seguimiento (n=46)	2 <sup>o</sup> seguimiento (n=28)	3 <sup>er</sup> seguimiento (n=18)
Colesterol (mg/dl)	208 (166,75 – 223)	209 (170,5 – 226,25)	200,5 (181 – 237,5)
LDL-c (mg/dl)	118 (86,75 – 143,5)	120,5 (97 – 135)	113 (96 – 149,25)
HDL-c (mg/dl)	48 (39 – 54)	42,5 (38,75 - 59,25)	45 (36,5 – 55,75)
Triglicéridos (mg/dl)	145 (110,25 – 214)	138,5 (111,25 – 243,5)	174 (117,75 – 199)
CT>190mg/dl	25 (51,02%)	19 (70,37%)	11(61,11%)
LDL-c>115mg/dl	23 (52,27%)	15 (53,57%)	8 (44,44%)
HDL-c<40mg/dl	12 (26,67%)	8 (28,57%)	6 (33,33%)
TG>150mg/dl	22 (47,83%)	11 (39,29%)	11 (61,11%)

Valores expresos en mediana e intervalo intercuartílico.

#### 5.2.4.- Tensión arterial

La mediana de presión arterial sistólica (PAS) y de la diastólica (PAD) durante el seguimiento se encontraba dentro de los valores considerados como normales. Sin embargo, como se muestra en la tabla 13, el 28,57% de los pacientes presentaron valores superiores a 140mmHg en el segundo seguimiento.

Tabla 13 – Medida de tensión arterial de la población de estudio

	1 <sup>er</sup> seguimiento (n=46)	2 <sup>o</sup> seguimiento (n=28)	3 <sup>er</sup> seguimiento (n=18)
PAS (mmHg)	130 (116,25 - 142,5)	130 (110 - 142,5)	130 (112,5 – 140)
PAD (mmHg)	75,5 (70 - 82,25)	80 (70 - 81,25)	75 (60 - 86,75)
PAS > 140mmHg	13 (28,26%)	8 (28,57%)	4 (22,22%)
PAD > 90mmHg	3 (6,52%)	3 (10,71%)	0 (0,00%)

Valores expresos en mediana e intervalo intercuartílico.

En la figura 13 se muestra la distribución de los pacientes que obtuvieron PAS>140mmHg en uso o no de antihipertensivos según el periodo de seguimiento.

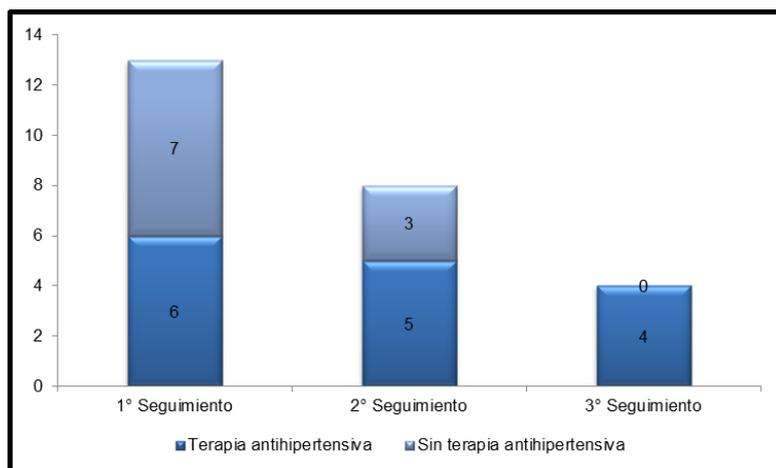


Figura 13. Distribución según PAS>140mmHg y el uso de antihipertensivo.

### 5.2.5 – Glucemia

La tabla 14 presenta los resultados de glucemia encontrados en el estudio. Se destaca el porcentaje de pacientes en el primer y segundo seguimiento con cifras superiores al límite deseable (52,27% y 42,86%).

Tabla 14 – Valores de glucemia en la población

	1 <sup>er</sup> seguimiento (n=44)	2 <sup>o</sup> seguimiento (n=28)	3 <sup>er</sup> seguimiento (n=18)
Glucemia (mg/dl)	114 (94 – 120)	107,5 (89,75 - 114,25)	101,5 (90 - 110,75)
Glucemia > 110mg/dl	23 (52,27%)	12 (42,86%)	5 (27,78%)

Valores expresos en mediana e intervalo intercuartílico.

### 5.2.6.- Proteína C reactiva

La mediana de los valores plasmáticos de proteína C reactiva encontrados fue de 0,5 mg/dl (0,2-0,9) en el primer seguimiento (Tabla 15). Resultados superiores a 1mg/dl estuvieron presentes en los hombres.

Tabla 15 – Valores de proteína C reactiva en la población

	1 <sup>er</sup> seguimiento (n=19)	2 <sup>o</sup> seguimiento (n=5)	3 <sup>er</sup> seguimiento (n=0)
PCR (mg/dl)	0,5 (0,2 – 0,9)	0,2 (0,1 – 0,2)	-
PRC > 1mg/dl	4 (22,22%)	1 (20,00%)	-

Valores expresos en mediana e intervalo intercuartílico.

### 5.3.- Riesgo cardiovascular

#### 5.3.1.- Riesgo cardiovascular Framingham

En la tabla 16 se observa el riesgo cardiovascular calculado según la ecuación de Framingham. Los pacientes obtuvieron valoración mediana de 10 a 12%, por lo cual se clasifican con riesgo intermedio de sufrir un evento coronario en 10 años. Los pacientes clasificados como riesgo alto ( $\geq 20\%$ ) fueron 22,22% en el tercer seguimiento.

Tabla 16 – Riesgo cardiovascular según la ecuación de Framingham

	1 <sup>er</sup> seguimiento	2 <sup>o</sup> seguimiento	3 <sup>er</sup> seguimiento
Número de pacientes	45	28	18
Mediana % (intervalo intercuartílico)	10 (5 – 12)	10 (7,5 – 16)	12 (5,75 – 16)
Min (%)	1	1	1
Max (%)	25	30	30
FRS $\geq 20\%$ n (%)	3 (6,67)	4 (14,29)	4 (22,22)

#### 5.3.2.- Riesgo cardiovascular SCORE

Según la tabla SCORE para países de bajo RCV en los pacientes del estudio se observaron valores medianos entre 2 a 3%, siendo clasificados como de riesgo intermedio. El porcentaje de pacientes con riesgo alto ( $\geq 5\%$ ) en el segundo seguimiento fue de 28,57% (Tabla 17).

Tabla 17 – Riesgo cardiovascular según la ecuación SCORE

	1 <sup>er</sup> seguimiento	2 <sup>o</sup> seguimiento	3 <sup>er</sup> seguimiento
Número de pacientes	46	28	18
Mediana % (intervalo intercuartílico)	2 (1-3)	2,5 (1-5)	3 (1-3)
Min (%)	1	1	1
Max (%)	3	5	3
SCORE $\geq$ 5% n (%)	5 (10,87)	8 (28,57)	4 (22,22)

### 5.3.3.- Riesgo cardiovascular PROCAM

La valoración del RCV según la ecuación PROCAM clasificó a la población del estudio como de riesgo bajo, con una mediana del 6%. Los pacientes clasificados como riesgo alto ( $\geq 20\%$ ) fueron el 4,55% en el primer seguimiento, 14,29% en el segundo y 16,67% en el tercero (Tabla 18).

Tabla 18 – Riesgo cardiovascular según el modelo PROCAM

	1 <sup>er</sup> seguimiento	2 <sup>o</sup> seguimiento	3 <sup>er</sup> seguimiento
Número de pacientes	44	28	18
Mediana % (intervalo intercuartílico)	6 (4-10)	6 (3,75-8,25)	6 (3-15,5)
Min (%)	1	2	2
Max (%)	23	27	24
PROCAM $\geq 20\%$ n (%)	2 (4,55)	4 (14,29)	3 (16,67)

### 5.3.4.- Riesgo cardiovascular REGICOR

Utilizando la tabla adaptada REGICOR para valorar el RCV, los pacientes fueron clasificados como riesgo bajo ( $< 10\%$ ). En el primero y segundo seguimiento ninguno paciente tenía riesgo alto, en el tercero seguimiento se observó riesgo alto en uno paciente (5,56%) (Tabla 19).

Tabla 19 – Riesgo cardiovascular según la ecuación REGICOR

	1 <sup>er</sup> seguimiento	2 <sup>o</sup> seguimiento	3 <sup>er</sup> seguimiento
Número de pacientes	46	28	18
Mediana % (intervalo intercuartílico)	5 (4-6)	6 (4-7,25)	6 (4-7,75)
Min (%)	2	3	3
Max (%)	14	19	25
REGICOR $\geq$ 20% n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5,56)

#### 5.4.- Relación del riesgo cardiovascular con las características sociodemográficas de los pacientes VIH

##### Sexo

La relación existente entre el sexo y el RCV según los resultados de las pruebas no paramétricas correspondiente al análisis estadístico bivalente se expone en la tabla 20. Se observó un mayor riesgo cardiovascular durante todo el seguimiento entre los hombres comparado a las mujeres en el cálculo basado en la escala de Framingham y SCORE con diferencia significativa como se observa en la tabla 20 según el valor de Sig. Asintótica.

Tabla 20 – Relación entre el sexo y el RCV durante el seguimiento

RCV	Sexo	1 <sup>er</sup> seguimiento N (45)			2 <sup>o</sup> seguimiento N (28)			3 <sup>er</sup> seguimiento N (18)					
		N	U de Mann-Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann-Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann-Whitney	Sig. Asintót	Q 50
FRS	H	31	15,50	0,00	12	21	9,00	0,001	12	13	6,00	0,009	16
	M	14			3	7			3	5			4
SCORE	H	32	71,50	0,00	3	21	17,50	0,002	3	13	10,50	0,024	3
	M	14			1	7			1	5			1
PROCAM	H	31	188,50	0,737	6	21	72,50	0,957	6	13	32,50	1,000	6
	M	13			6	7			6	5			6
REGICOR	H	31	193,50	0,557	5	21	61,00	0,503	6	13	16,50	0,110	6
	M	14			5	7			5	5			4

Edad

En cuanto a la edad, los pacientes con edad entre 60-64 años obtuvieron valores mayores de RCV en todas las escalas con diferencia significativa en la SCORE y la PROCAM según el valor de Sig. Asintótica (Tabla 21).

**Tabla 21 – Relación entre la edad y el RCV durante el seguimiento**

RCV	Edad (años)	1 <sup>er</sup> seguimiento N (45)				2 <sup>o</sup> seguimiento N (28)				3 <sup>er</sup> seguimiento N (18)			
		N	Kruskal- Wallis	Sig. asintót	Q 50	N	Kruskal- Wallis	Sig. asintót	Q 50	N	Kruskal- Wallis	Sig. Asintót	Q 50
FRS	50-54	18	8,153	0,086	10	11	3,642	0,457	10	7	2,239	0,524	12
	55-59	7			8	5			10	4			9
	60-64	9			12	4			18	3			25
	65-69	6			12	6			11	4			15
	>70	5			10	2			14	0			-
SCORE	50-54	18	18,217	0,001	2	11	10,800	0,029	2	7	3,715	0,294	1
	55-59	8			2	5			1	4			2
	60-64	9			4	4			5	3			6
	65-69	6			4	6			5	4			3
	>70	5			3	2			3	0			-
PROCAM	50-54	17	21,634	0,000	4	11	10,039	0,040	6	7	5,752	0,124	5
	55-59	7			4	5			3	4			3
	60-64	9			14	4			20	3			20
	65-69	6			9	6			8	4			15
	>70	5			6	2			7,5	0			-
REGICOR	50-54	18	8,968	0,062	4	11	6,293	0,178	4	7	3,406	0,333	4
	55-59	7			5	5			6	4			5
	60-64	9			7	4			12	3			10
	65-69	6			5	6			6,5	4			7
	>70	5			6	2			8	0			-

### 5.5.- Relación del riesgo cardiovascular con las características clínicas de los pacientes VIH

#### VHC

En el análisis bivalente de la población de estudio no se observó una relación entre la presencia de coinfección VIH/VHC y el RCV en ninguna de las pruebas no paramétricas realizadas (Tabla 22).

Tabla 22 – Relación entre la coinfección VIH/VHC y el RCV durante el seguimiento

RCV	VHC	1 <sup>er</sup> seguimiento N (45)			
		N	U de Mann-Whitney	Sig. asintót	Q 50
FRS	No	34	171,50	0,678	10
	Si	11			10
SCORE	No	34	186,00	0,863	2
	Si	11			2,5
PROCAM	No	34	122,50	0,181	7,5
	Si	11			5,5
REGICOR	No	34	165,50	0,563	5
	Si	11			5

### 5.6.- Relación del riesgo cardiovascular con las características farmacológicas de los pacientes VIH

#### Esquema antirretroviral

La relación existente entre la terapia antirretroviral y el riesgo cardiovascular de este estudio se muestra en la tabla 23. Durante el seguimiento se observó que la terapia de simplificación a monoterapia con IP/r fue relacionada con mayor riesgo cardiovascular en el tercer seguimiento según el valor de Sig. Asintótica 0,045 según SCORE. En los demás esquemas antirretrovirales no se verificó relación con un mayor RCV.

Tabla 23 – Relación entre el esquema antirretroviral y el RCV durante el seguimiento

RCV	TARV	1 <sup>er</sup> seguimiento N (39)				2 <sup>o</sup> seguimiento N (25)				3 <sup>er</sup> seguimiento N (17)			
		N	Kruskal-Wallis	Sig. asintót.	Q 50	N	Kruskal-Wallis	Sig. asintót.	Q 50	N	Kruskal-Wallis	Sig. asintót.	Q 50
FRS	Monoterapia	5	0,835	0,841	10	6	2,693	0,260	14	5	5,332	0,070	16
	Triple IP	14			10	9			10	4			4
	Triple ITI	19			10	9			10	8			12
	Doble terapia	1			-	0			-	0			-
SCORE	Monoterapia	5	2,315	0,510	1	6	0,230	0,891	2	5	6,202	0,045	3
	Triple IP	14			2	9			2	4			1
	Triple ITI	19			2	9			3	8			3
	Doble terapia	1			-	0			-	0			-
PROCAM	Monoterapia	5	0,532	0,912	6	6	2,350	0,309	6	5	2,584	0,275	14
	Triple IP	14			6	9			8	4			4
	Triple ITI	19			6	9			4	8			5
	Doble terapia	1			-	0			-	00			-
REGICOR	Monoterapia	5	2,069	0,558	5	6	0,104	0,949	6	5	3,093	0,213	6
	Triple IP	14			5	9			7	4			3
	Triple ITI	19			5	9			6	8			6
	Doble terapia	1			-	0			-	0			-

**5.7.- Relación del riesgo cardiovascular con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales**

*Hábito tabáquico*

En la población de estudio no se observó una relación de significancia entre el hábito tabáquico y el RCV durante el seguimiento ni con ninguna de las escalas (Tabla 24).

Tabla 24 – Relación entre el hábito tabáquico y el RCV durante el seguimiento

RCV	Hábito tabaq	1 <sup>er</sup> seguimiento N (45)				2 <sup>o</sup> seguimiento N (28)				3 <sup>er</sup> seguimiento N (18)			
		N	U de Mann-Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann-Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann-Whitney	Sig. Asintót	Q 50
FRS	No	26	189,50	0,181	10	16	83,50	0,557	-	9	24,00	0,143	-
	Si	19			10	12			-	9			-
SCORE	No	26	236,50	0,645	2	16	77,00	0,363	-	9	34,50	0,582	-
	Si	19			2	12			-	9			-
PROCAM	No	26	219,50	0,728	6	16	70,00	0,224	-	9	21,50	0,092	-
	Si	19			5	12			-	9			-
REGICOR	No	26	236,00	0,797	5	16	84,00	0,574	-	9	31,50	0,421	-
	Si	19			5	12			-	9			-

### LDL-c

La relación entre los pacientes que presentaban valores de LDL-c >115mg/dl y el cálculo del RCV se muestra en la tabla 25. Se observa en el primer seguimiento utilizando la ecuación PROCAM, que la presencia de LDL-c superior a 115mg/dl estaba relacionado con un mayor valor de RCV.

Tabla 25 – Relación entre el LDL-c y el RCV durante el seguimiento

RCV	LDL (mg/dl)	1 <sup>er</sup> seguimiento N (42)				2 <sup>o</sup> seguimiento N (28)				3 <sup>er</sup> seguimiento N (18)			
		N	U de Mann-Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann-Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann-Whitney	Sig. Asintót	Q 50
FRS	<115	20	206,50	0,405	10	13	94,00	0,870	10	10	26,50	0,228	14
	>115	22			10	15			10	8			8
SCORE	<115	20	238,00	0,932	2	13	84,50	0,537	3	10	26,00	0,196	3
	>115	22			2	15			2	8			1
PROCAM	<115	20	136,00	0,013	4	13	69,00	0,186	6	10	28,00	0,284	4
	>115	22			9	15			7	8			6
REGICOR	<115	20	225,50	0,701	5	13	91,00	0,762	6	10	32,00	0,472	6
	>115	22			5	15			6	8			4

### HDL-c

En la tabla 26 se observa que en los pacientes que presentaban valores de HDL-c <40mg/dl los valores de riesgo cardiovascular encontrados fueron superiores a los pacientes con HDL-c>40mg/dl, según las tablas de Framingham, PROCAM y REGICOR, con significancia estadística en el segundo seguimiento.

**Tabla 26 – Relación entre el HDL-c y el RCV durante el seguimiento**

RCV	HDL (mg/dl)	1 <sup>er</sup> seguimiento N (42)				2 <sup>o</sup> seguimiento N (28)				3 <sup>er</sup> seguimiento N (18)			
		N	U de Mann- Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann- Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann- Whitney	Sig. Asintót	Q 50
FRS	<40	12	161,50	0,238	12	11	49,00	0,034	16	7	14,50	0,029	16
	>40	30			10	17			10	11			10
SCORE	<40	12	206,50	0,969	2	11	80,50	0,528	2	7	30,50	0,451	3
	>40	30			2	17			3	11			3
PROCAM	<40	12	125,50	0,078	7	11	52,00	0,049	8	7	21,00	0,111	14
	>40	30			5	17			6	11			5
REGICOR	<40	12	129,50	0,045	6	11	49,00	0,034	7	7	25,50	0,233	6
	>40	30			5	17			5	11			5

### TG

La relación entre triglicéridos y RCV en la población de estudio se observa en la tabla 27. Se observa que el valor del RCV fue superior en aquellos pacientes que presentaban TG>150mg/dl en el tercer seguimiento en todas las ecuaciones y con diferencia significativa según el valor de Sig. Asintótica.

**Tabla 27 – Relación entre el triglicéridos y el RCV durante el seguimiento**

RCV	TG (mg/dl)	1 <sup>er</sup> seguimiento N (42)				2 <sup>o</sup> seguimiento N (28)				3 <sup>er</sup> seguimiento N (18)			
		N	U de Mann- Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann- Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann- Whitney	Sig. Asintót	Q 50
FRS	<150	21	225,00	0,520	10	17	81,50	0,568	10	7	12,00	0,016	8
	>150	21			10	11			12	11			12
SCORE	<150	21	240,00	0,585	2	17	84,50	0,662	3	7	16,50	0,038	1
	>150	21			2	11			2	11			2
PROCAM	<150	21	173,50	0,106	5	17	65,50	0,185	6	7	3,00	0,001	3
	>150	21			8	11			7	11			7
REGICOR	<150	21	251,00	0,963	5	17	56,50	0,079	5	7	8,50	0,006	4
	>150	21			5	11			7	11			7

### CT

En el estudio se observó que la presencia de valores de colesterol total superior a 190mg/dl y mayor riesgo cardiovascular fue significativa en el primer seguimiento utilizando la tabla PROCAM, como se observa en los valores Sig. Asintótica de la Tabla 28.

**Tabla 28 – Relación entre el colesterol total y el RCV durante el seguimiento**

RCV	CT (mg/dl)	1 <sup>er</sup> seguimiento N (46)				2 <sup>o</sup> seguimiento N (28)				3 <sup>er</sup> seguimiento N (18)			
		N	U de Mann- Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann- Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann- Whitney	Sig. Asintót	Q 50
FRS	<190	18	222,00	0,517	10	9	78,00	0,709	10	7	31,50	0,524	12
	>190	24			10	19			10	11			10
SCORE	<190	18	256,50	0,891	2	9	55,50	0,128	1	7	36,50	0,851	3
	>190	24			2	19			3	11			2
PROCAM	<190	18	152,00	0,042	4	9	59,50	0,198	6	7	28,00	0,339	4
	>190	24			8	19			7	11			7
REGICOR	<190	18	247,00	0,944	5	9	61,50	0,233	4	7	36,00	0,819	6
	>190	24			5	19			6	11			6

### PAS

En los pacientes con valor de PAS>140mg/dl se observó que el RCV era mayor (Tabla 29). La diferencia fue significativa en todas las tablas en el tercero seguimiento. También hubo significancia en el primer seguimiento con las ecuaciones SCORE y REGICOR.

**Tabla 29 – Relación entre la presión arterial sistólica y el RCV durante el seguimiento**

RCV	PAS (mmHg)	1 <sup>er</sup> seguimiento N (45)				2 <sup>o</sup> seguimiento N (28)				3 <sup>er</sup> seguimiento N (18)			
		N	U de Mann- Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann- Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann- Whitney	Sig. Asintót	Q 50
FRS	<140	32	154,00	0,253	10	20	43,50	0,060	10	14	3,00	0,008	10
	>140	12			12	8			14	4			25
SCORE	<140	32	90,50	0,002	2	20	43,50	0,055	1	14	4,00	0,008	2
	>140	12			3	8			3	4			7
PROCAM	<140	32	146,00	0,223	6	20	65,00	0,442	7	14	8,00	0,033	4
	>140	12			8	8			6	4			19
REGICOR	<140	32	86,00	0,003	5	20	72,00	0,681	6	14	4,00	0,010	4
	>140	12			7	8			6	4			10

### PAD

En el análisis bivalente de la población de estudio no se observó una relación entre PAD>90mmHg y el RCV. En el tercer seguimiento los pacientes no presentaron alteración en esta variable (Tabla 30).

**Tabla 30 – Relación entre la presión arterial diastólica y el RCV durante el seguimiento**

RCV	PAD (mmHg)	1 <sup>er</sup> seguimiento N (45)				2 <sup>o</sup> seguimiento N (28)				3 <sup>er</sup> seguimiento N (18)			
		N	U de Mann- Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann- Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann- Whitney	Sig. Asintót	Q 50
FRS	<90	42	53,00	0,645	10	25	18,50	0,153	10	18	-	-	12
	>90	3			10	3			16	0			-
SCORE	<90	42	56,00	0,696	2	25	28,50	0,490	2	18	-	-	3
	>90	3			2	3			3	0			-
PROCAM	<90	42	54,00	0,726	6	25	36,00	0,911	6	18	-	-	6
	>90	3			6	3			6	0			-
REGICOR	<90	42	48,00	0,487	5	25	31,50	0,653	6	18	-	-	6
	>90	3			6	3			6	0			-

### Glucemia

La glucemia superior a 110mg/dl se relacionó con un mayor RCV en el primer seguimiento según la ecuación de Framingham calibrada para la población española (REGICOR) como se observa en la tabla 31.

**Tabla 31 – Relación entre la glucemia y el RCV durante el seguimiento**

RCV	Glucemia (mg/dl)	1 <sup>er</sup> seguimiento N (42)				2 <sup>o</sup> seguimiento N (28)				3 <sup>er</sup> seguimiento N (18)			
		N	U de Mann- Whitney	Sig. Asintót	Q 50	N	U de Mann- Whitney	Sig. asintót	Q 50	N	U de Mann- Whitney	Sig. Asintót	Q 50
FRS	<110	19	215,00	0,712	10	16	83,50	0,557	10	13	28,50	0,692	12
	>110	23			10	12			10	5			14
SCORE	<110	19	181,50	0,146	2	16	81,00	0,472	2	13	24,50	0,412	2
	>110	23			3	12			3	5			3
PROCAM	<110	19	151,00	0,087	4	16	80,50	0,468	6	13	30,00	0,804	5
	>110	23			8	12			7	5			6
REGICOR	<110	19	139,00	0,024	5	16	59,00	0,083	6	13	16,50	0,110	4
	>110	23			6	12			7	5			7

## 6. DISCUSIÓN

Estudios realizados en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) muestran que hay un aumento progresivo en la incidencia de enfermedad cardiovascular en esta población. Las causas podrían ser el aumento de la esperanza de vida de los pacientes con VIH con el consiguiente envejecimiento, las alteraciones metabólicas producidas por los fármacos antirretrovirales y la propia infección por el VIH.

En las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en este estudio se observó que la mayoría son hombres (70%), dato similar a otros estudios: 72,4%<sup>41</sup>, 70,7%<sup>45</sup> y 74%<sup>43</sup>. En relación a la mediana de la edad (57 años, intervalo intercuartílico Q1-Q3: 53-62) esta fue comparable a estudios que incluyeron pacientes mayores de 50 años como el de Orlando<sup>28</sup> con mediana de 59 años.

En cuanto a la infección por el VIH, encontramos que la población estudiada presenta largo tiempo de infección por el VIH (mediana 11 años). En un estudio hecho en la población infectada por el VIH del sur de España<sup>44</sup> el recuento de CD4 *naive* medio encontrado fue de 211 células/mm<sup>3</sup>. En la población de este estudio la mediana del número de linfocitos CD4 *naive* fue de 203 (intervalo intercuartílico Q1-Q3: 52,75 - 308,25) células/mm<sup>3</sup>. El 45,60% de los pacientes se clasificaban en categoría inmunológica 3, según el CDC (CD4<200 células/mm<sup>3</sup>) al inicio del TARGA. En otros estudios se observó cifras de CD4 *naive* similares.<sup>6, 41</sup>

A pesar de que el envejecimiento afecta la respuesta inmune de los pacientes mayores, Silverberg<sup>13</sup> demuestra que tras 3 años de TARGA es posible alcanzar una restauración inmune comparable a los pacientes jóvenes. En nuestra investigación los pacientes llevaban al inicio del estudio 8 (intervalo intercuartílico Q1-Q3: 4-13) años en uso de terapia antirretroviral y presentaban cifras de CD4 medianas superiores a 500 células/mm<sup>3</sup> antes del corte (600 células/mm<sup>3</sup>), durante (567,60 células/mm<sup>3</sup>) y después (648 células/mm<sup>3</sup>) del seguimiento. En relación a la carga viral, encontramos al inicio del estudio 3

pacientes con CV>50 copias/ml y después del seguimiento 5 pacientes. Durante el seguimiento, 13 pacientes presentaron CV detectable transitoria. Estos brotes transitorios de viremia de bajo nivel o *blips* volvieron a ser indetectables sin cambio en el tratamiento y los estudios no relacionan con fracaso virológico.<sup>15</sup> Así que los datos relacionados a la infección por el VIH de este estudio reflejan la efectividad del TARGA en pacientes mayores de 50 años al reducir la tasa de replicación viral, restaurar el sistema inmune y retrasar la evolución a SIDA.

Las enfermedades cardiovasculares en pacientes infectados por el VIH se hicieron prevalentes como resultado de las reacciones adversas del TARGA, de los efectos pro-inflamatorios de la infección por el VIH y de la prevalencia aumentada de factores de riesgo (FR) como hipertensión, diabetes y dislipemia. Durante el seguimiento se detectaron a 2 pacientes con antecedentes de ECV previa (4%), 1 con infarto agudo de miocardio y 1 con accidente cerebro vascular. En la población española infectada por el VIH, se observó una prevalencia de 3,5% a 5% de enfermedades cardiovasculares.<sup>44, 46</sup>

La dislipemia es más frecuente en la población infectada por el VIH que en la población general. Tras la introducción del TARGA en 1996, el perfil lipídico más frecuentemente observado en estos pacientes se caracteriza por elevación de los valores plasmáticos de TG, colesterol total, LDL-c, y descenso de HDL-c. En un estudio multicentrico que incluyó 13 países sudamericanos la prevalencia encontrada de dislipemia fue de 80,2%<sup>47</sup> y el 37,7% de los pacientes presentaban anomalías en la distribución de la grasa corporal. García-Lázaro<sup>45</sup> encontró 58,2% de dislipemia y 44,4% de hipertrigliceridemia en la población española infectada por el VIH. En este estudio el diagnóstico de dislipemia fue observado en 26,09% de los pacientes. Las cifras medianas de colesterol total fueron superiores a 190mg/dl durante el seguimiento. Las anomalías del perfil lipídico fueron encontradas durante todo el seguimiento y en todas las fracciones lipídicas. Sin embargo, 54,35% de los pacientes tenían como mínimo un fármaco hipolipemiente prescrito.

La prevalencia de diabetes aumenta con la edad y es inferior al 10% en sujetos menores de 60 años y del 10-20% entre los de 60 y 69 años en la

población europea.<sup>48</sup> En los estudios con pacientes VIH la prevalencia de diabetes mellitus encontrada es baja, del 3% en la cohorte CREATE1<sup>43</sup>, del 9,4% en el estudio PREGO<sup>44</sup> y del 2,5% en el D.A.D.<sup>18</sup>. En el presente estudio encontramos una prevalencia de 21,88% entre los hombres y 42,86% entre las mujeres (28,26% en la población total de estudio). El 61,54% de los pacientes con diagnóstico de diabetes estaban en uso de fármacos hipoglucemiantes y la cifra mediana de glucemia durante el primer seguimiento fue de 114mg/dl. La alta prevalencia de diagnóstico de DM puede ser debido a la edad de los pacientes incluidos en el estudio.

En comparación con la epidemia de obesidad que presenta la población general, la prevalencia de obesidad es baja en la población infectada por el VIH. Esta fue la comorbilidad asociada con menor prevalencia (8,7%) pero superior a los datos de otros estudios en los cuales su prevalencia varió de 2,5 a 4,1%.<sup>41, 46</sup> Estas diferencias se pueden explicar por la prevalencia de diabetes en la población de estudio igualmente superior a la de otros estudios. Además podría ser debido a una mayor prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes de este estudio.<sup>49</sup>

Existe una gran variabilidad en la prevalencia de HTA en pacientes VIH, de 10,6<sup>44</sup> a 22,5%<sup>46</sup> en España, de 31,5% en América Latina de<sup>47</sup>, de 8,5% en el estudio D.A.D<sup>18</sup> y en el presente estudio fue la enfermedad asociada más prevalente (43,48%) con distribución similar entre hombres y mujeres. Una de las causas de la diferencia de la prevalencia podría ser la edad de la población. En la mayoría de los estudios revisados oscilaba entre 38,2 y 44 años de media, excepto en el estudio D.A.D, que la mediana de edad fue de 36 años. El 90% de los pacientes con diagnóstico de HTA en este estudio estaban en tratamiento con fármaco antihipertensivo y el 28,57% de los pacientes en el segundo seguimiento presentaron valores de PAS>140mmHg, entre los cuales la mayoría tenía prescrito un fármaco antihipertensivo. Una mala adherencia y/o falta de efectividad de la terapia antihipertensiva pueden ser las causas de estos resultados.

Nogueras <sup>11</sup> ha encontrado que la prevalencia de coinfección VIH/VHC en pacientes mayores de 50 años era 13,5%. En el mismo estudio la prevalencia fue de 65,1% en el grupo de pacientes con edad entre 13-40 años. El 67,7% de los pacientes jóvenes y el 5,7% de los pacientes mayores presentaban el uso de drogas inyectables como práctica de riesgo para el VIH. En este mismo estudio la coinfección VIH/VHB fue del 4,5% en los mayores de 50 años. Silverberg <sup>13</sup> encontró una prevalencia del 11,5% de coinfección VIH/VHC en pacientes mayores de 50 años con predominio de homosexualismo. Sin embargo, en los pacientes de nuestro estudio la prevalencia fue superior, resultando ser de 23,91% para VIH/VHC y de 30,43% para VIH/VHB. Este dato podría ser debido a la existencia de una mayor prevalencia de ex-UDVP en esta población.

En cuanto a la terapia antirretroviral se observó un periodo de tiempo largo de tratamiento con fármacos antirretrovirales (mediana 8 años), variando de 4 a 13 años (intervalo intercuartílico). El número de combinaciones distintas prescritas por paciente fue de 4 (2,5 – 9). La monoterapia fue el TARV *naive* del 8,7% de los pacientes y la terapia doble del 19,57% de los pacientes, estos pacientes iniciaron la terapia antirretroviral antes del TARGA. El esquema terapéutico predominante observado al inicio del seguimiento fue la terapia triple, resaltando la presencia de 1 paciente con terapia de simplificación a monoterapia con IP/r. Al término del seguimiento encontramos un aumento del porcentaje de pacientes en monoterapia con IP/r (26,09% de los pacientes). La simplificación surgió por la necesidad de facilitar la adherencia, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir los efectos adversos de los fármacos. En la práctica clínica, esta simplificación en cuanto a la disminución del número de comprimidos y del número de tomas es usual y fundamentada en diversos estudios. Sin embargo, la simplificación a monoterapia con IP/r todavía es objeto de investigación. <sup>15</sup> Con relación a este dato no encontramos publicaciones que destacan su prevalencia.

En la población de pacientes infectados por el VIH en España la prevalencia de tabaquismo es muy elevada. Los estudios sobre riesgo cardiovascular en pacientes VIH españoles muestran que el hábito tabáquico es el FRCV más predominante y el que más influye en el riesgo de sufrir un evento

cardiovascular. La prevalencia encontrada varía de 59 a 77,1%.<sup>44, 45</sup> Tasas de hasta 97,5% de tabaquismo fueron observadas en una población de pacientes VIH de un centro penitenciario español.<sup>46</sup> En nuestro estudio se observó una prevalencia de 41,30% con predominio entre los pacientes de 50 a 54 años, además fue superior en los hombres comparados a las mujeres (46,88% vs 28,57%).

La historia familiar de IAM constituye un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y la prevalencia en la población general es 14 a 35%<sup>50</sup>. En este estudio el 2,17% de los pacientes presentaron este factor en el historial. En la población VIH se observó antecedentes de enfermedad isquémica en el 10,6%<sup>44</sup>, el 11,4%<sup>18</sup> y el 14,3%<sup>41</sup> de los pacientes.

La proteína C reactiva todavía no está incorporada en la evaluación del riesgo cardiovascular. Estudios demuestran que valores anormales de este marcador está asociado a presencia de aterosclerosis subclínica y mayor riesgo de muerte en pacientes infectados por el VIH.<sup>51</sup> La población estudiada presentó valores de PCR normales, no obstante en los hombres se observó resultados por encima de 1mg/dl. Triant<sup>52</sup> observó que la presencia de valores anormales aumenta el riesgo de sufrir un IAM en pacientes VIH. La determinación de este parámetro en la práctica clínica podría ayudar en la identificación de pacientes con mayor riesgo cardiovascular.

En el presente estudio se calculó el riesgo de sufrir un evento coronario en 10 años utilizando 4 escalas distintas, Framingham, SCORE, PROCAM y REGICOR. En relación a los valores medianos de riesgo cardiovascular encontrados en la población de estudio, hubo divergencia en la clasificación entre las ecuaciones de Framingham (10%, primer seguimiento) y SCORE (2%, primer seguimiento) con las escalas PROCAM (6%, primer seguimiento) y REGICOR (5%, primer seguimiento). En las primeras escalas los pacientes tenían riesgo intermedio de sufrir un evento coronario en 10 años. En las demás, el RCV a los 10 años observado fue bajo. Los estudios hechos en la población española independiente de la presencia de infección por el VIH concluyen que la escala de Framingham sobrestima el RCV en esta población. De hecho las sociedades

europas recomiendan el uso de la tabla SCORE en la práctica clínica.<sup>53</sup> Sin embargo, en este estudio la clasificación fue semejante entre FRS y SCORE. Este resultado en la tabla SCORE puede ser explicado por una mayor prevalencia de pacientes con hipercolesterolemia y tensión arterial no controlada.

El estudio SIMONE<sup>54</sup> calculó el RCV utilizando distintas ecuaciones en la población italiana infectada por el VIH. Los valores medianos resultantes del uso de las escalas FRS, SCORE y PROCAM fueron inferiores a los encontrados en nuestro estudio. Este dato puede ser debido a que la población italiana incluida en el estudio tenía edad media de 43±9 años. Por esta misma razón, los resultados de RCV encontrados son superiores a estudios con pacientes VIH en España.<sup>42, 44, 46</sup>

El porcentaje de pacientes clasificados como de alto riesgo para enfermedades coronarias varió del 4,55% (1<sup>er</sup> seguimiento, ecuación PROCAM) hasta el 28,57% (2<sup>o</sup> seguimiento, ecuación SCORE). Estos valores fueron superiores a los de otros estudios en pacientes VIH, pero la diferencia entre nuestro estudio y los demás fue la edad de los pacientes incluidos. La escala REGICOR fue la que presentó resultados de RCV menores, se observó que en el primero y en el segundo seguimiento no hubo pacientes con riesgo alto.

En la población incluida en este estudio con infección por el VIH, los FRCV fueron muy prevalentes y similares a otros estudios llevados a cabo en España.<sup>41, 45</sup> Al analizar la relación existente entre los factores de riesgo del estudio con las diferentes escalas se observó que el sexo, la edad, valores de PAS>140mmHg y el perfil lipídico fueron las variables que influyeron más significativamente en el riesgo coronario. No se observó relación de significancia con el tabaquismo, la coinfección VIH/VHC y la PAD. En relación a TARGA se observó que la terapia de simplificación a monoterapia con IP/r fue relacionada con mayor riesgo cardiovascular en el tercer seguimiento y en los demás esquemas antirretrovirales no se verificó relación con un mayor RCV.

En este estudio se observa una mayor prevalencia de las comorbilidades relacionadas con riesgo cardiovascular comparado a estudios realizados en la

población española infectada por el VIH. Esta elevada prevalencia se ve reflejada en el cálculo del RCV y en el porcentaje de pacientes con alto riesgo de padecer un evento coronario. También se observa la importancia de la aplicación de medidas de prevención primaria sobre los factores de riesgo cardiovascular modificables y de la práctica del seguimiento farmacoterapéutico en esta categoría de pacientes.

## 7. CONCLUSIONES

7.1.- Se ha observado que la simplificación a monoterapia con IP/r está relacionada con un mayor riesgo cardiovascular comparada a la terapia triple según la escala SCORE. En el resto de escalas no existieron diferencias significativas entre la monoterapia y la terapia triple respecto al RCV.

7.2.- La prevalencia de pacientes mayores de 50 años infectados por el VIH en terapia antirretroviral encontrada fue del 17,72%, ligeramente inferior a la observada en otros países.

7.3.- Los pacientes incluidos en el estudio fueron mayoritariamente hombres con mediana de edad de 57 años, con un recuento de CD4 superior a 500 células/mm<sup>3</sup> y carga viral para indetectable. El tiempo de tratamiento antirretroviral fue de 8 años y la triple terapia fue el tratamiento más prescrito. La comorbilidad asociada más frecuente es la hipertensión arterial, sin embargo, la prevalencia de dislipemia, diabetes mellitus y obesidad es superior a la encontrada en pacientes VIH.

7.4.- El hábito tabáquico en el estudio es más frecuente en hombres (46,88%), todas las fracciones lipídicas presentan valores anormales, principalmente el colesterol total y los triglicéridos. Aunque la mediana de los valores de PA es usual, algunos pacientes presentaron valores de PAS elevados a pesar del tratamiento antihipertensivo.

7.5.- En la estimación del riesgo cardiovascular según las escalas usadas fue diferente. En Framingham y SCORE la población fue clasificada de riesgo intermedio para enfermedad coronaria a 10 años y en las escalas PROCAM y REGICOR como de riesgo bajo. Un 4,55% de los pacientes presentó alto RCV.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Disponible en [http://www.unaids.org/globalreport/Global\\_report\\_es.htm](http://www.unaids.org/globalreport/Global_report_es.htm) (Acceso en 11/07/11).
2. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/Centro Nacional de Epidemiología. Madrid; Madrid Nov 2011.
3. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH/Sida en España, año 2009. Evolución 1981-2009. Centro Nacional de Epidemiología/Secretaría del Plan Nacional Sobre el Sida. Madrid; 2011.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1-166. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (Acceso 11/07/11).
5. Kitahata M, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360(18): 1815-1826.
6. Althoff K, Gebo K, Gange S, et al. CD4 count at presentation for HIV care in the United States and Canada: are those over 50 years more likely to have a delayed presentation? *AIDS Research and Therapy* 2010; 7:45.
7. Pratt G, Gascoyne K, Cunningham K, Tunbridge A. Human immunodeficiency virus (HIV) in older people. *Age and Ageing* 2010; 39: 289-294
8. May M, et al. Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007; 21: 1185–97

9. Rhee M, Greenblatt D. Pharmacologic consideration for the use of antiretroviral agents in the elderly. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 1212-1225.
10. Nguyen N, Holodniy M. HIV infection in the elderly. *Clin Intervent in Aging* 2008; 3(3): 453-472.
11. Nogueras M, Navarro G, Antón E, et al. Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more. *BMC Infect Dis* 2006; 6:159.
12. Grabar S, Weiss L, Costagliola D. HIV infection in older patients in the HAART era. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:4-7.
13. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP Jr. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2007; 167:684-691.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV 2008: Suplemento II - Critérios para Início do Tratamento Antirretroviral, Fevereiro 2010. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
15. Panel de Expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012). Disponible en:<http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/dccconsensos.asp?apnv0=pcientifica&a>. (Acceso en 02/03/12)
16. British HIV Association (BHIVA). Guidelines for the treatment of HIV1 infected individuals with antiretroviral therapy 2008. *HIV Medicine* 2008; 9:563-608.
17. vanWijk J P H, Cabezas M C. Hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in HIV-Infected patients: effects of antiretroviral

- therapy and adipose tissue distribution. *International Journal of Vascular Medicine* 2012, Article ID 201027, 13 pages, doi:10.1155/2012/201027
18. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003, 17:1179-1193.
  19. Barbaro G. Heart and HAART: Two sides of the coin for HIV-associated cardiology issues. *World J Cardiol* 2010 March 26; 2(3): 53-57.
  20. Melzi S, Carezzi L, Cossu M V, et al. Lipid metabolism and cardiovascular risk in HIV-1 infection and HAART: present and future problems. *Cholesterol* Volume 2010, Article ID 271504, 13 pages.
  21. Palella F, Baker R, Moorman A, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:27-34.
  22. Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, et al. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. *AIDS* 2010, 24: 697–706.
  23. Marin B, Thiébaud R, Bucher H, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009, 23:1743–1753.
  24. Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, et al. Temporal changes in causes of death among HIV-Infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 624–630.
  25. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:262–270.
  26. Cockerham L, Scherzer R, Zolopa A, et al. Association of HIV Infection, demographic and cardiovascular risk factors with all-cause mortality in the recent HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53:102–106.

27. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D.A.D) Study Group. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D.A.D study. *AIDS* 2010, 24:1537–1548.
28. Orlando G, Meraviglia P, Cordier L et al. Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Medicine* 2006; 7: 549–57.
29. Portilla J. Factores de riesgo cardiovascular dependientes del paciente en población con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(supl 1):10-16.
30. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention on Clinical Practice. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention on Clinical Practice: Executive Summary. *Eur J Cardiovas Prev Rehab* 2007, 14 (supl 2): e1-e40.
31. Hernández S, Vidal M, Pedrol E. Evaluación del riesgo cardiovascular e intervención en los pacientes con VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(supl 1):40-47.
32. Lichtenstein K A, Armon C, Buchacz K, et al. Low CD4+ T Cell Count Is a Risk Factor for Cardiovascular Disease Events in the HIV Outpatient Study. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(4):435–447.
33. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991, 83:356-362.
34. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998, 97:1837-1847.
35. National Cholesterol Education Program. 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) final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143-421.
36. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *European Journal of Clinical Investigation* 2007, 37, 925–932.
37. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56 (3):253-61.
38. Conroy R M, Pyörälä K, Fitzgerald A P et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003, 24, 987–1003.
39. Ena J, Benito C, Llácer P, Pasquau F, Amador C. Distribución anormal de la grasa corporal y tipo de tratamiento antirretroviral como predictores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(19):721-6.
40. Jericó C, Knobel H, Carmona A, Sorli M A, López-Colomé J L, Pedro-Botet J. Enfermedad cardiovascular sintomática en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(8):298-300.
41. Jericó C, Knobel H, Sorli M A, Montero M, Guelar A, Pedro-Botet J. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. *Rev Clin Esp.* 2006; 206(11):556-9.
42. Tornero-Estébanez C, Santamaría-Martín A, Gil-Tomás E, Lapuebla-Ferri C. Índices de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral efectivo. *Med Clin (Barc)* 2008; 130(20):797.

43. Aboud M, Elgalib A, Pomeroy L, et al. Cardiovascular risk evaluation and antiretroviral therapy effects in an HIV cohort: implications for clinical management: the CREATE 1 study. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1173–5.
44. Gallego M, Palacios R, Salas D, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de síndrome metabólico en una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del sur de España. Estudio PREGO. *Clin Invest Arterioscl*. 2009; 21(2):62-7.
45. García-Lázaro M, Rivero Román A, Camacho Espejo A et al. Variabilidad en la valoración del riesgo coronario en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2007; 129(14):521-4.
46. Mínguez-Gallego C, Vera-Remartínez E J, García-Guerrero J et al. Factores de riesgo vascular en pacientes infectados por el VIH en un centro penitenciario. *Rev Clin Esp* 2011; 211(1):9–16.
47. Cahn P, Leite O, Rosales A et al. Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. *Braz J Infect Dis* 2010; 14(2):158-166.
48. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *European Heart Journal* 2007, doi:10.1093/eurheartj/ehl261.
49. Grundy S M., Cleeman J I. Daniels S R, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: e285-e290.
50. Greenland P, Alpert J S, Beller G A, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *J A. Coll Cardiol* 2010; 56; e50-e103.

51. Mangili A, Polak J F, Quach L A, Gerrior J, Wanke C A. Markers of atherosclerosis and inflammation and mortality in patients with HIV infection. *Atherosclerosis* 2011; 214: 468–473.
52. Triant V A, Meigs J B, Grinspoon S K. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial Infarction. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2009; 51:268–273.
53. González-González A I y Obaya-Rebollar J C. ¿Qué tabla es más adecuada para el cálculo del riesgo coronario en atención primaria? *JANO* 2009: n.1.744, 19-24.
54. De Socio G V L, Parruti G, Quirino T et al. Identifying HIV patients with an unfavorable cardiovascular risk profile in the clinical practice: Results from the SIMONE study. *Journal of Infection* 2008: 57, 33e40.

## ANEXO I – Tabla de Framingham de Riesgo Cardiovascular

Tabla de riesgo cardiovascular a 10 años para hombres<sup>24</sup>

Age	Points	Total Cholesterol	Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
20-34	-9	<160	0	0	0	0	0
35-39	-4	160-199	4	3	2	1	0
40-44	0	200-239	7	5	3	1	0
45-49	3	240-279	9	6	4	2	1
50-54	6	≥280	11	8	5	3	1
55-59	8						
60-64	10						
65-69	11						
70-74	12						
75-79	13						

	Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	8	5	3	1	1

HDL	Points	Systolic BP	If Untreated	If Treated
≥60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	0	1
40-49	1	130-139	1	2
<40	2	140-159	1	2
		≥160	2	3

Point Total	10-Year Risk	Point Total	10-Year Risk
<0	<1%	11	8%
0	1%	12	10%
1	1%	13	12%
2	1%	14	16%
3	1%	15	20%
4	1%	16	25%
5	2%	≥17	≥30%
6	2%		
7	3%		
8	4%		
9	5%		
10	6%		

Tabla de riesgo cardiovascular a 10 años para mujeres<sup>24</sup>

Age	Points	Total Cholesterol	Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
20-34	-7	<160	0	0	0	0	0
35-39	-3	160-199	4	3	2	1	1
40-44	0	200-239	8	6	4	2	1
45-49	3	240-279	11	8	5	3	2
50-54	6	≥280	13	10	7	4	2
55-59	8						
60-64	10						
65-69	12						
70-74	14						
75-79	16						

	Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	9	7	4	2	1

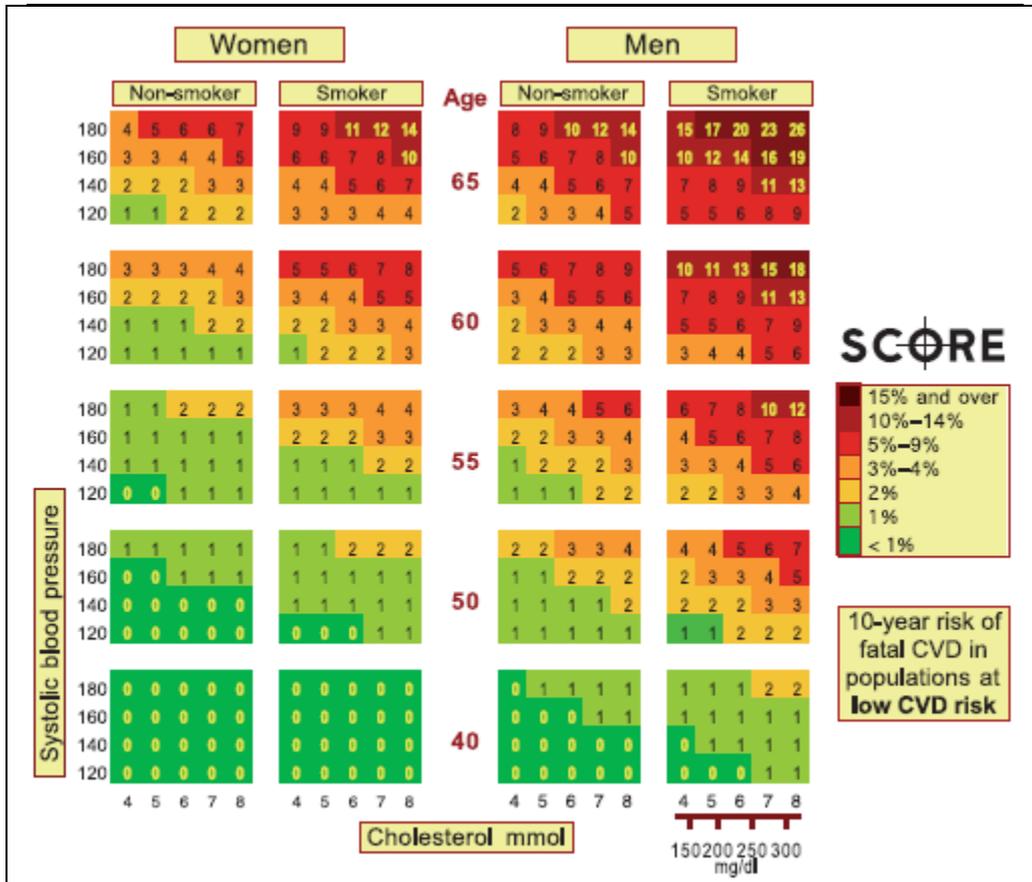
HDL	Points	Systolic BP	If Untreated	If Treated
≥60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	1	3
40-49	1	130-139	2	4
<40	2	140-159	3	5
		≥160	4	6

Point Total	10-Year Risk	Point Total	10-Year Risk
<9	<1%	20	11%
9	1%	21	14%
10	1%	22	17%
11	1%	23	22%
12	1%	24	27%
13	2%	≥25	≥30%
14	2%		
15	3%		
16	4%		
17	5%		
18	6%		
19	8%		

**ANEXO II – Tabla SCORE de Riesgo Cardiovascular**

Tabla de riesgo de mortalidad cardiovascular para países europeos de baja mortalidad cardiovascular (Bélgica, Luxemburgo, Suiza, Italia, Grecia, Francia, Portugal, España). Basada en colesterol total<sup>26</sup>.



## ANEXO III – Tabla PROCAM de Riesgo Cardiovascular

Tabla 1 – Puntuación PROCAM Weibull para hombres y mujeres. Los puntos relacionados a cada uno de los factores de riesgo son sumados e introducidos en la tabla 2 (hombres) o la tabla 3 (mujeres) para obtener el riesgo a 10 años de desarrollar un evento coronario <sup>25</sup>.

LDL* cholesterol (mg dL <sup>-1</sup> )		HDL† cholesterol (mg dL <sup>-1</sup> )		Systolic blood pressure (mmHg)		Smoking status	
≤ 100	0	≤ 35	11	< 110	0	No	0
101–105	1	36–37	10	110–119	1	Yes	12
106–110	2	38–39	9	120–129	2		
111–115	3	40–41	8	130–139	3	Family history	
116–120	4	42–43	7	140–149	4		
121–125	5	44–45	6	150–159	5	No	0
126–130	6	46–47	5	160–169	6	Yes	5
131–135	7	48–49	4	170–179	7		
136–140	8	50–51	3	≥ 180	8		
141–145	9	52–53	2				
146–150	10	54–55	1	Fasting blood glucose ≥ 120 mg dL <sup>-1</sup> or diagnosis of diabetes mellitus			
151–155	11	> 55	0				
156–160	12						
161–165	13	Triglycerides (mg dL <sup>-1</sup> )					
166–170	14	< 100	0	No	0		
171–175	15	100–149	2	Yes (men)	9		
176–180	16	150–199	3	Yes (women)	11		
181–185	17	≥ 200	4				
186–190	18						
191–195	19						
≥ 196	20						

\* Lipoproteína de baja densidad, † lipoproteína de alta densidad

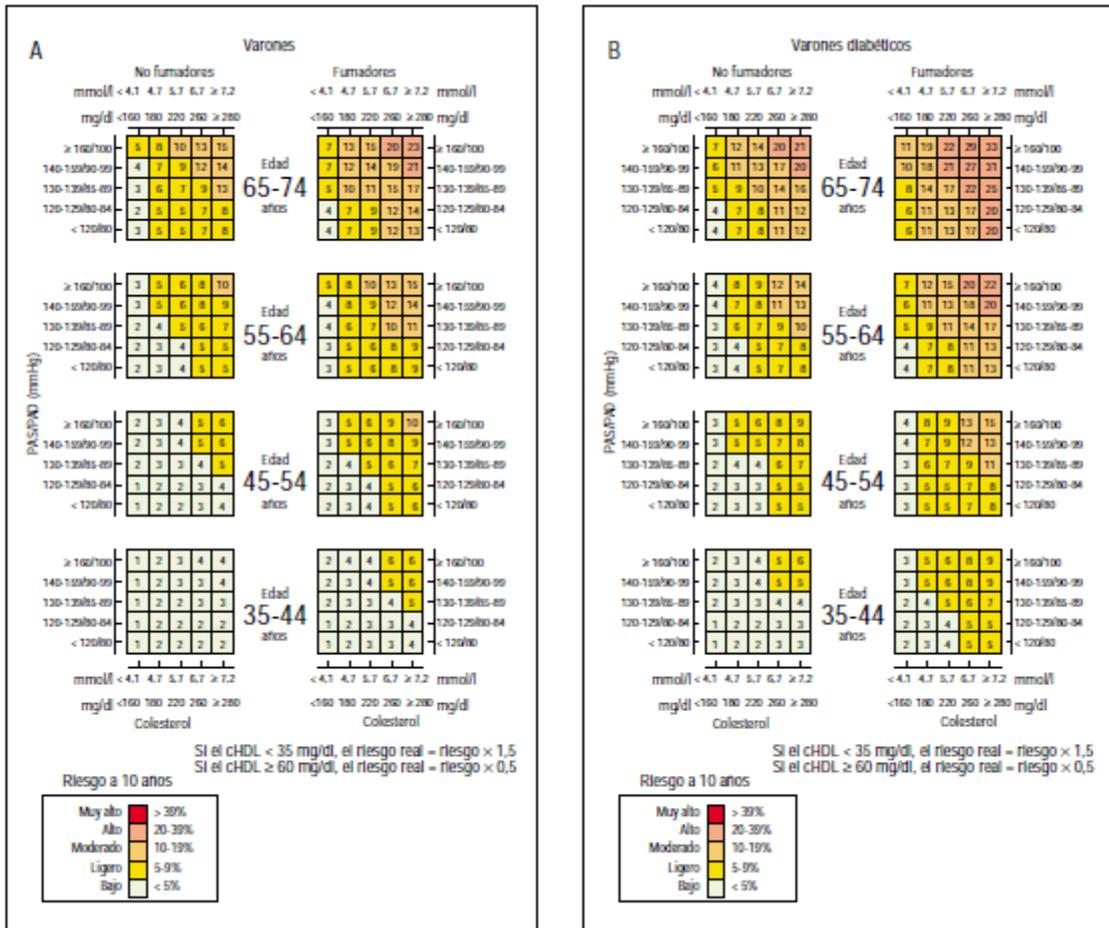
Tabla 2 - Puntuación PROCAM Weibull para hombres. La puntuación calculada a partir de la tabla 1 es situada según la edad del paciente y el riesgo a 10 años se lee en el superior de la tabla.

10-year risk of a major coronary event in men					
Age (y)	0-4%	5-9%	10-19%	20-29%	= 30%
20-24	≤ 71				
25	< 66	= 67			
26	< 63	64-71			
27	< 60	61-69	= 70		
28	< 57	58-67	= 68		
29	< 55	56-64	= 65		
30	< 53	54-62	= 63		
31	< 51	52-60	61-62	= 63	
32	< 49	50-58	59-67	= 68	
33	< 47	48-56	57-65	= 66	
34	< 45	46-54	55-63	64-69	= 70
35	< 43	44-52	53-62	63-67	= 68
36	< 41	42-51	52-60	61-66	= 67
37	< 40	41-49	50-58	59-64	= 65
38	< 38	39-48	49-57	58-63	= 64
39	< 37	38-46	47-55	56-61	= 62
40	< 35	36-45	46-54	55-60	= 61
41	< 34	35-43	44-53	54-58	= 59
42	< 33	34-42	43-51	52-57	= 58
43	< 31	32-41	42-50	51-56	= 57
44	< 30	31-39	40-49	50-55	= 56
45	< 29	30-38	39-48	49-53	= 54
46	< 28	29-37	38-46	47-52	= 53
47	< 27	28-36	37-45	46-51	= 52
48	< 26	27-35	36-44	45-50	= 51
49	< 25	26-34	35-43	44-49	= 50
50	< 23	24-33	34-42	43-48	= 49
51	< 23	24-32	33-41	42-47	= 48
52	< 22	23-31	32-40	41-46	= 47
53	< 21	22-30	31-39	40-45	= 46
54	< 20	21-29	30-38	39-44	= 45
55	< 19	20-28	29-37	38-43	= 44
56	< 18	19-27	28-37	38-42	= 43
57	< 17	18-26	27-36	37-41	= 42
58	< 16	17-26	27-35	36-41	= 42
59	< 15	16-25	26-34	35-40	= 41
60	< 15	16-24	25-33	34-39	= 40
61	< 14	15-23	24-33	34-38	= 39
62	< 13	14-22	23-32	33-38	= 39
63	< 12	13-22	23-31	32-37	= 38
64	< 12	13-21	22-30	31-36	= 37
65	< 11	12-20	21-30	31-35	= 36
66	< 10	11-20	21-29	30-35	= 36
67	< 10	11-19	20-28	29-34	= 35
68	< 9	10-18	19-28	29-33	= 34
69	< 8	9-17	18-27	28-33	= 34
70	< 8	9-17	18-26	27-32	= 33
71	< 7	8-16	17-26	27-31	= 32
72	< 6	7-16	17-25	26-31	= 32
73	< 6	7-15	16-24	25-30	= 31
74	< 5	6-14	15-24	25-29	= 30
75	< 4	5-14	15-23	24-29	= 30

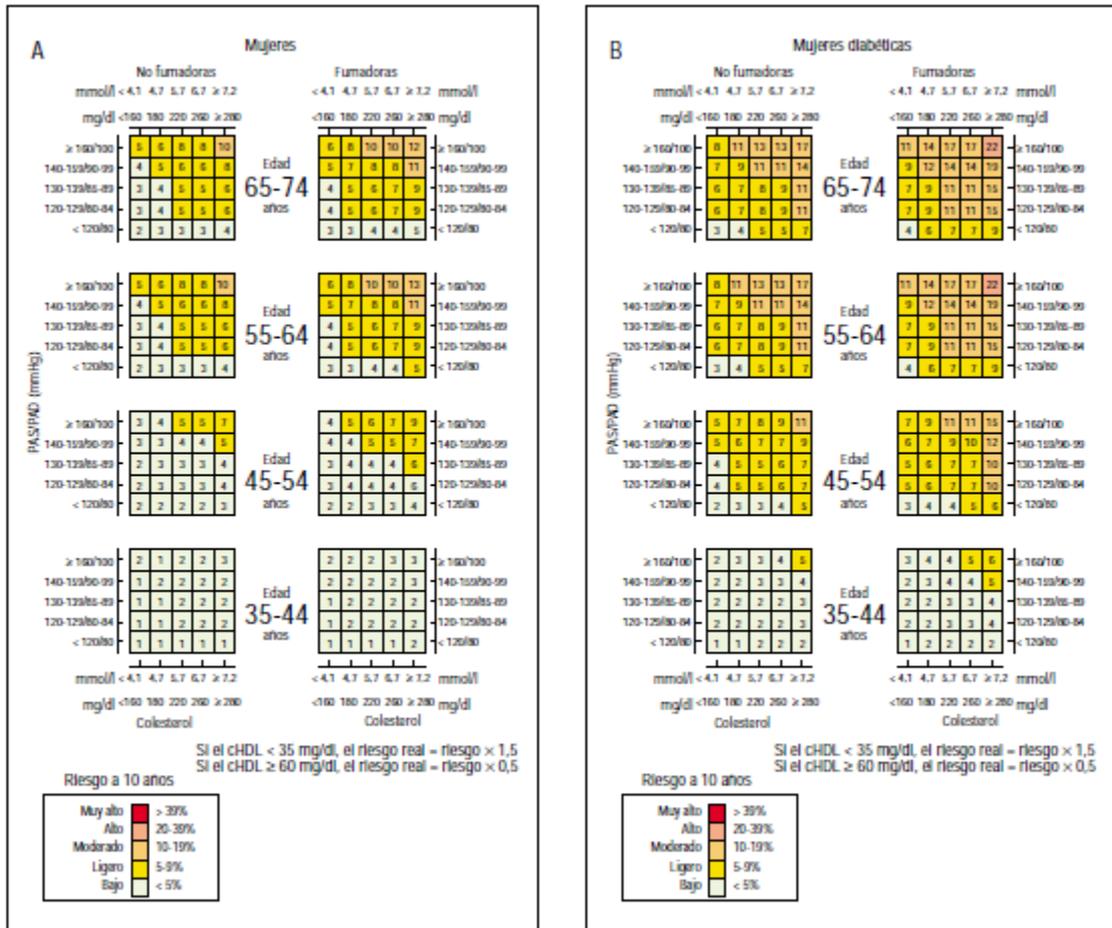
Tabla 3 - Puntuación PROCAM Weibull para mujeres. La puntuación calculada a partir de la tabla 1 es situada según la edad del paciente y el riesgo a 10 años se lee en el superior de la tabla.

10-year risk of a major coronary event in women					
Age (y)	0-4%	5-9%	10-19%	20-29%	= 30%
20-33	≤ 71				
34	< 69	= 70			
35	< 66	= 67			
36	< 64	= 65			
37	< 62	63-70	71		
38	< 59	60-68	= 69		
39	< 57	58-66	= 67		
40	< 55	56-64	= 65		
41	< 53	54-62	= 63		
42	< 51	52-60	61-69	= 70	
43	< 49	50-58	59-67	= 68	
44	< 48	49-56	57-65	= 66	
45	< 46	47-55	56-64	65-69	= 70
46	< 44	45-53	54-62	63-69	= 68
47	< 43	44-51	52-60	61-66	= 67
48	< 41	42-50	51-59	60-64	= 65
49	< 39	40-48	49-57	58-62	= 63
50	< 38	39-47	48-56	57-61	= 62
51	< 36	37-45	46-54	55-60	= 61
52	< 35	36-44	45-53	54-58	= 59
53	< 34	35-42	43-51	52-57	= 58
54	< 32	33-41	42-50	51-55	= 56
55	< 31	32-40	41-49	50-54	= 55
56	< 30	31-39	40-47	48-53	= 54
57	< 28	29-37	38-46	47-51	= 52
58	< 27	28-36	37-45	46-50	= 51
59	< 26	27-35	36-44	45-49	= 50
60	< 25	26-34	35-42	43-48	= 49
61	< 24	25-32	33-41	42-47	= 48
62	< 23	24-31	32-40	41-46	= 47
63	< 21	22-30	31-39	40-45	= 46
64	< 20	21-29	30-38	39-43	= 44
65	< 19	20-28	29-37	38-42	= 43
66	< 18	19-27	28-36	37-41	= 42
67	< 17	18-26	27-35	36-40	= 41
68	< 16	17-25	26-34	35-39	= 40
69	< 15	16-24	25-33	34-38	= 39
70	< 14	15-23	24-32	33-37	= 38
71	< 13	14-22	23-31	32-36	= 37
72	< 12	13-21	22-30	31-35	= 36
73	< 12	13-20	21-29	30-35	= 36
74	< 11	12-19	20-28	29-34	= 35
75	< 10	11-19	20-27	28-33	= 34

**ANEXO IV – Tabla REGICOR de Riesgo Cardiovascular**



A: Riesgo de infarto de miocardio mortal o no, con o sin síntomas, o angina en los varones no diabéticos con diferentes combinaciones defactores de riesgo y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) de 35-59 mg/dl. B: Riesgo en los varones diabéticos. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.



A: Riesgo de infarto de miocardio mortal o no, con o sin síntomas, o angina en las mujeres no diabéticas con diferentes combinaciones de factores de riesgo y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) de 35-59 mg/dl. B: Riesgo en las mujeres diabéticas. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

**ANEXO V - Hoja de recogida de datos**

Hoja Recogida de Datos

Número registro \_\_\_\_\_ Nombre paciente \_\_\_\_\_ Número estudio \_\_\_\_\_  
 Fecha nacimiento \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Nacionalidad europea \_\_\_\_\_

**Infección VIH**

Fecha diagnóstico \_\_\_\_\_ Tiempo infección \_\_\_\_\_

	Naive	Antes corte	Seguimiento										Despues	
CD4														
Fecha														
CV														
Fecha														

**Enfermedades cardiovasculares**

Infarto agudo miocardio \_\_\_\_\_ Angina de pecho \_\_\_\_\_ Cardiopatía isquémica \_\_\_\_\_  
 Accidente cerebrovasco \_\_\_\_\_ Aneurisma de aorta \_\_\_\_\_ Enferm arterial perifer \_\_\_\_\_

**Otras enfermedades**

Dislipemia \_\_\_\_\_ Obesidad \_\_\_\_\_ Diabetes mellitus \_\_\_\_\_  
 VHB \_\_\_\_\_ VHC \_\_\_\_\_ Hipertensión \_\_\_\_\_

**Terapia Antirretroviral**

Fecha inicio TARV \_\_\_\_\_ Tiempo TARV \_\_\_\_\_  
 TARV naive \_\_\_\_\_  
 Número esquemas anteriores \_\_\_\_\_  
 Combinación TARV \_\_\_\_\_  
 Cambio esquema TARV \_\_\_\_\_  
 Número esquemas posteriores \_\_\_\_\_  
 Ultimo TARV seguimiento \_\_\_\_\_

**Tratamiento ECV**

Tratamiento para ECV \_\_\_\_\_  
 Esquema tratamiento \_\_\_\_\_

**Tratamiento otras enfermedades**

Tratamiento para otras enfermedades \_\_\_\_\_  
 Esquema tratamiento \_\_\_\_\_

**Riesgo Cardiovascular**

Habito tabaquico \_\_\_\_\_ Diabetes \_\_\_\_\_ Historia familiar IAM \_\_\_\_\_  
 Dislipemia \_\_\_\_\_ ECV \_\_\_\_\_

PAS														
PAD														
Fecha														

CT														
LDL-c														
HDL-c														
TG														
Glucemia														
Fecha														

PCR														
Fecha														

FRS														
SCORE														
PROCAM														
REGICOR														