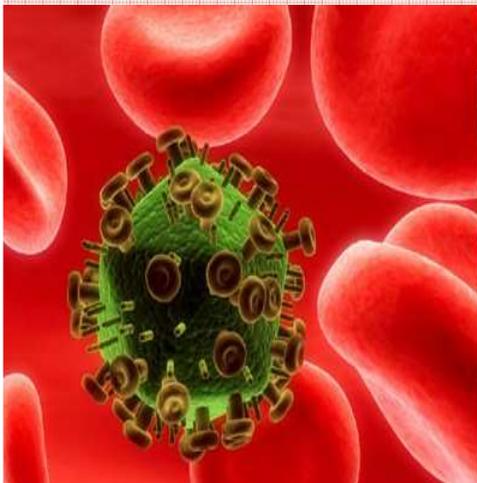
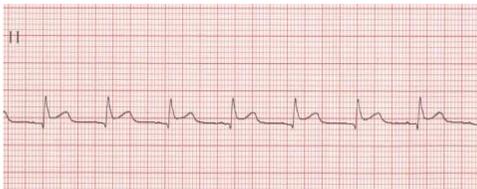
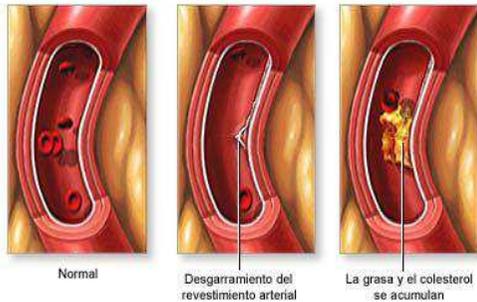


Evolución de la acumulación de placa en la arteria coronaria



# RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INFECCION POR VIH

Enrique Bernal Morell

Sección de Enfermedades Infecciosas  
Hospital General Universitario Reina Sofia de  
Murcia.

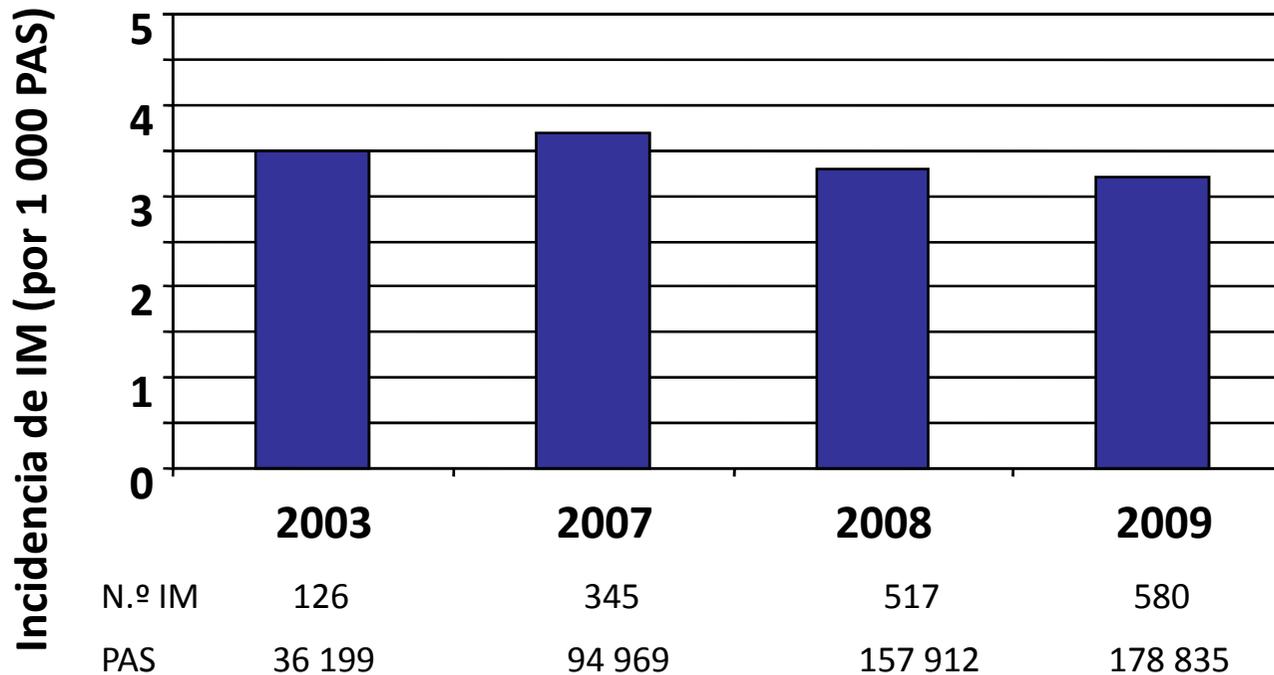
Murcia, 21 de Noviembre de 2014

# Cuestiones

- Los pacientes VIH tienen más RCV, pero ¿Qué nivel de riesgo tienen?
- ¿Cuáles son los factores que influyen en este aumento de RCV? ¿El VIH?, ¿Los FRCV tradicionales? ¿el TAR?
- ¿Cómo podemos predecir el riesgo? ¿Sirven las ecuaciones clásicas?
- ¿Cómo tratamos a estos pacientes? ¿Cambio del TAR/Estatinas? ¿Administración de AAS?

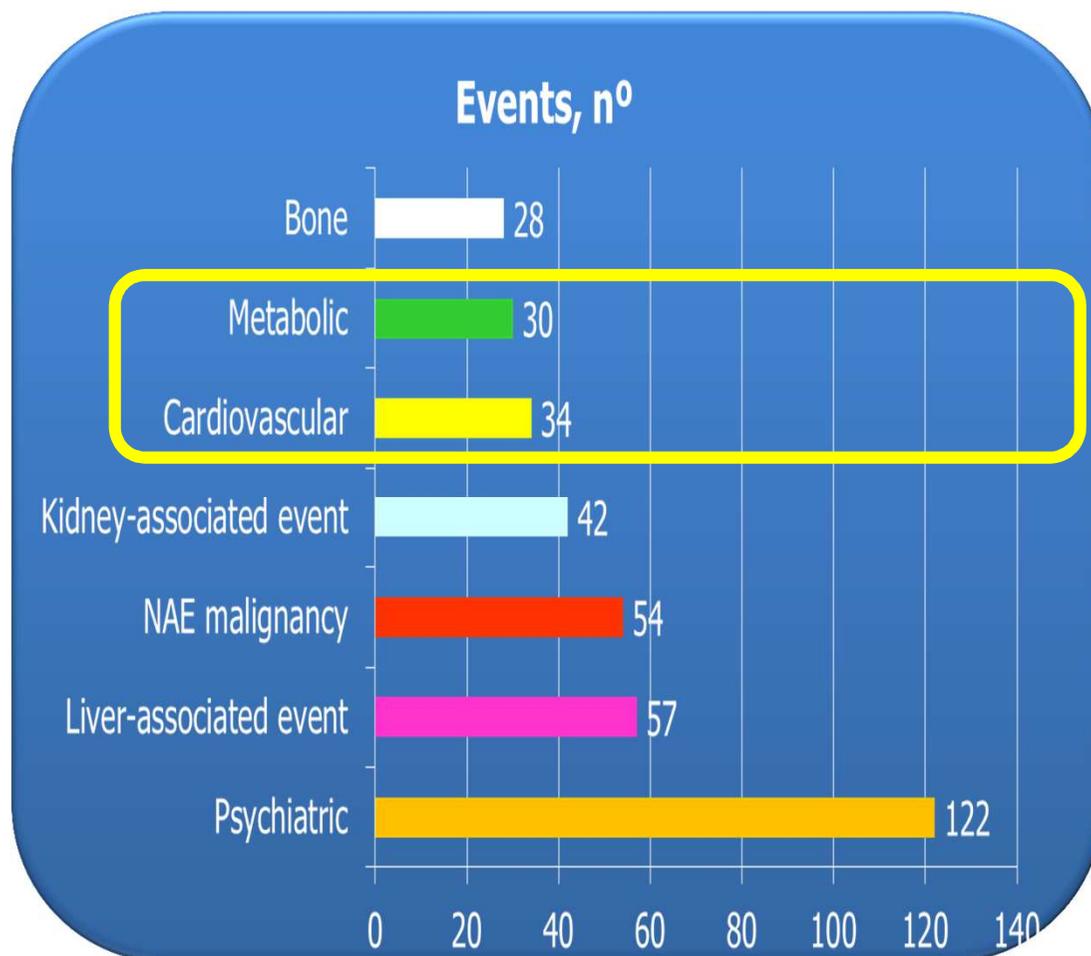
## Estudio DAD:

Incidencia baja y estable de IM en pacientes portadores de VIH



Causa importante de morbilidad (1,5 muertes por cada 1000 pacientes/año en “The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study” (Estudio DAD))

# Incidencia de Eventos No SIDA



Incidence of non- AIDS events 2004-2010 in CoRIS  
(n=5,185)

En general 3-5 ENO más frecuente  
3ª o 4ª causa de mortalidad  
(6-15% de la mortalidad global)  
Edad más temprana (48 años)

Masiá et al. AIDS. 2013 Jan 14;27(2):181-9; 1. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.50, 1387-1396 (2010); 2. Lewden, C. et al. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 199948, 590-598 (2008). 3. Palella, F. J. et al. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 199943, 27-34 (2006); 4. Lang, S. et al. AIDS Lond. Engl. 24, 1228-1230 (2010); 5. Triant, V. A., J. Clin. Endocrinol. Metab. 92, 2506-2512 (2007); 6. Hsue, P. Y. et al. J. Am. Heart Assoc. 1, (2012)

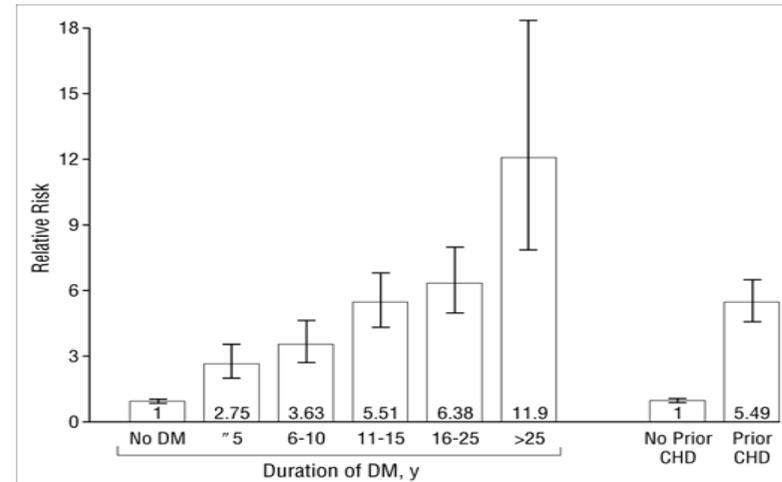
# Enfermedad cardiovascular y virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

- Incidencia de eventos isquémicos <sup>1</sup>:
  - ↑VIH sin tratamiento antirretroviral (TAR) *versus* VIH negativo: *Relative Risk* (RR) 1.61 (1.43-1.81)
  - ↑VIH con TAR *versus* VIH negativo: RR 2 (1.7-2.37)
  - ↑VIH con TAR *versus* VIH positivo sin TAR: RR 1.52 (1.35-1.7)
- Entre 1997 y 2006 casi se han duplicado los ingresos por ictus en pacientes VIH en Estados Unidos (EEUU)<sup>2</sup>.

1. Islam FM, Wu J, Jansson J et al. HIV Med. 2012;13(8):453-68.  
2. Ovbiagele B, Nath A. Neurology. 2011;76(5):444-50.

# El RR de los pacientes VIH en TAR es similar al RR de la DM

- Los pacientes diabéticos tienen de 2 a 4 veces más riesgo de ECV que los no diabéticos.
- Las mujeres con DM vs no DM: RR 2,75 a 11,9 dependiendo de la duración de la DM (1).
- RR de mujeres con ECV previa vs no ECV: 5,49 (1)
- El HR para ECV entre los diabéticos oscila entre 1,96 y 2,68 comparado con los no diabéticos (2)



**Table 3.** Hazard Ratios for Risk of Cardiovascular Disease Among Participants Aged 45 to 64 Years, With and Without Diabetes, by Time Period

|                         | Hazard Ratio (95% Confidence Interval)* |                  |
|-------------------------|---|------------------|
|                         | Earlier Period                          | Later Period     |
| Age- and sex-adjusted   | 2.08 (2.10-4.24)                        | 2.48 (1.84-3.34) |
| Multivariable-adjusted† | 2.68 (1.88-3.82)                        | 1.96 (1.44-2.66) |

\*P<.001 vs without diabetes for all hazard ratios.

†Adjusted for age, sex, systolic blood pressure, hypertension treatment, current smoking, total cholesterol, and body mass index.

1. Hu FB1 .Arch Intern Med. 2001 Jul 23;161(14):1717-23.
2. Caroline S Fox. JAMA. 2004;292(20):2495-2499. doi:10.1001/jama.292.20.2495

# La infección por VIH se asocia a infarto de miocardio tras ajuste por factores de riesgo

- ¿Es la infección por VIH un factor de riesgo independiente para el infarto de miocardio?
- La cohorte virtual (VC) es una cohorte de pacientes VIH con sujetos no infectados pareados por edad, sexo, raza, y clínica, identificados entre los sujetos controlados por el departamento de veteranos.
- Participantes: **27.739 pacientes VIH y 55.144 VIH negativos** de la VC que se hallaban libres de enfermedad coronaria antes de Octubre de 2003.
- Entre los que nunca habían sido fumadores, la infección por VIH se hallaba asociada con un riesgo elevado de IM.
- Los pacientes VIH con IM no lo presentaron a una edad más temprana que los no VIH ni había una diferencia de tiempo hasta el IM.
- Entre los pacientes con infección por VIH, y después de ajustar por todos los factores de confusión de la tabla, la clase de TAR, el ARN del VIH y el recuento de CD4 no se asociaron a incremento del riesgo de IM.
- **Conclusiones: los sujetos infectados por VIH tienen un mayor riesgo de IM comparado con sujetos no infectados demográfica y conductualmente similares.**

| Factores de riesgo basales                        | RRI de IAM, IC 95%      |
|---|-------------------------|
| <b>Infección por VIH</b>                          | <b>1,94 (1,58-2,37)</b> |
| Edad (10 años)                                    | 1,39 (1,26-1,54)        |
| Raza/Etnia  |                         |
| Afroamericanos                                    | 0,79 (0,64-0,98)        |
| Hispanoamericanos                                 | 1,39 (1,03-1,88)        |
| Otros   | 0,42 (0,22-0,80)        |
| Hipertensión                                      | 1,36 (1,10-1,68)        |
| <b>Diabetes</b>                                   | <b>2,01 (1,68-2,53)</b> |
| Hipercolesterolemia                               | 1,30 (1,06-1,59)        |
| Haber fumado                                      | 1,87 (1,38-2,52)        |
| Infección por VHC                                 | 1,10 (0,88-1,38)        |
| FGc < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>                | 4,93 (3,12-7,77)        |
| IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>                        | 0,90 (0,72-1,12)        |
| Antecedentes de abuso o dependencia de la cocaína | 1,42 (0,97-2,09)        |
| Antecedentes de abuso o dependencia del alcohol   | 0,80 (0,56-1,11)        |

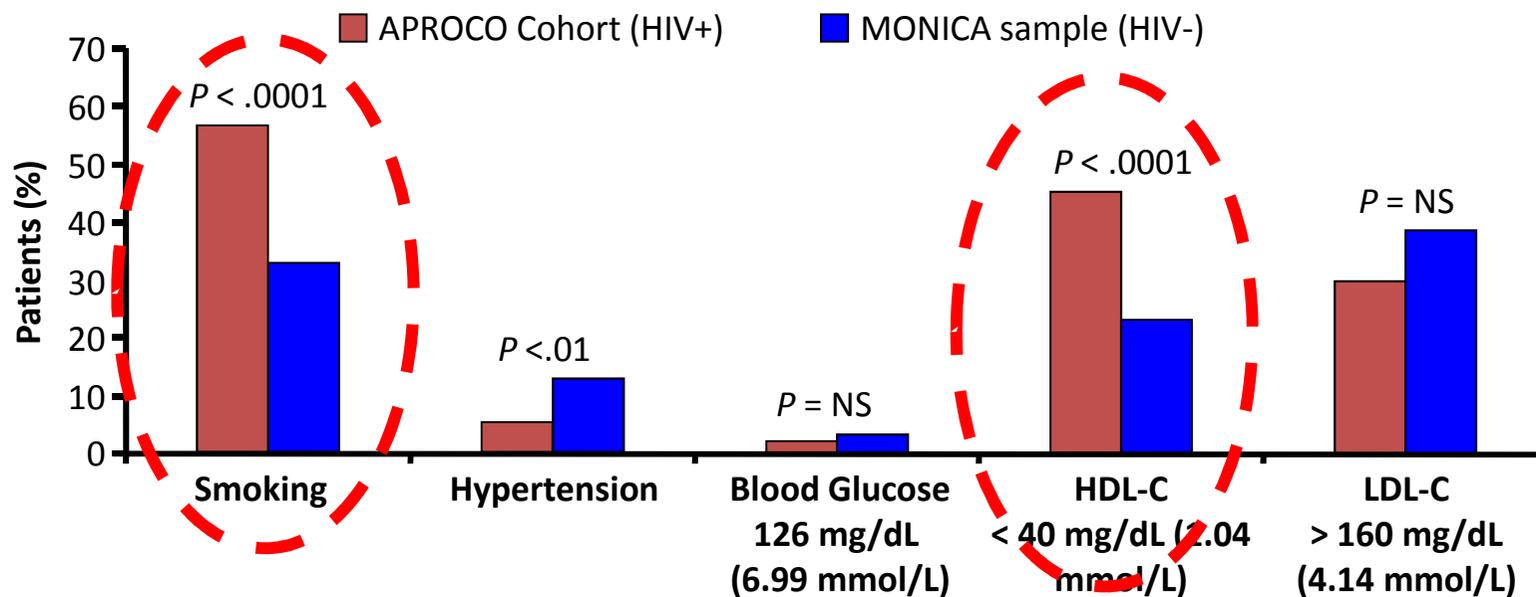
# MECANISMOS DE AUMENTO DE RCV



# MECANISMOS DE AUMENTO DE RCV



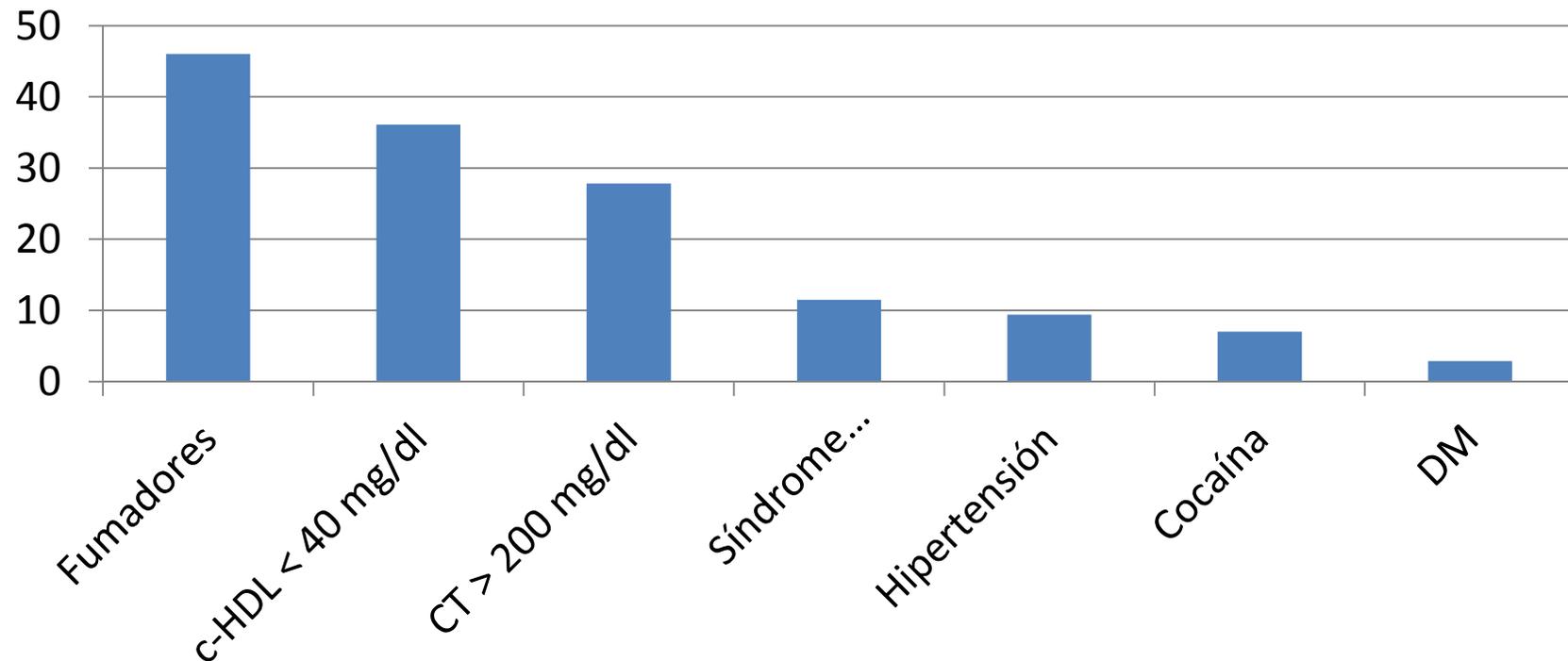
# Incidencia de Fumadores está aumentada en VIH vs población general.



- 223 HIV+ men and women on PI-based regimens vs 527 HIV- male subjects
- HIV+ patients had lower HDL and higher TG
- No difference in total cholesterol
- Predicted risk of CHD > in HIV+ men (RR: 1.2) and women (RR: 1.6);  $P < .0001$

# Factores de riesgo modificables más frecuentes

**Porcentaje de pacientes con Factores de Riesgo Modificables en la CoRIS**

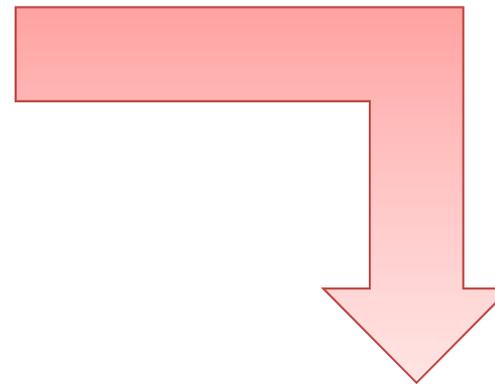


Masiá, M. et al. Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica. 30, 517–527 (2012).

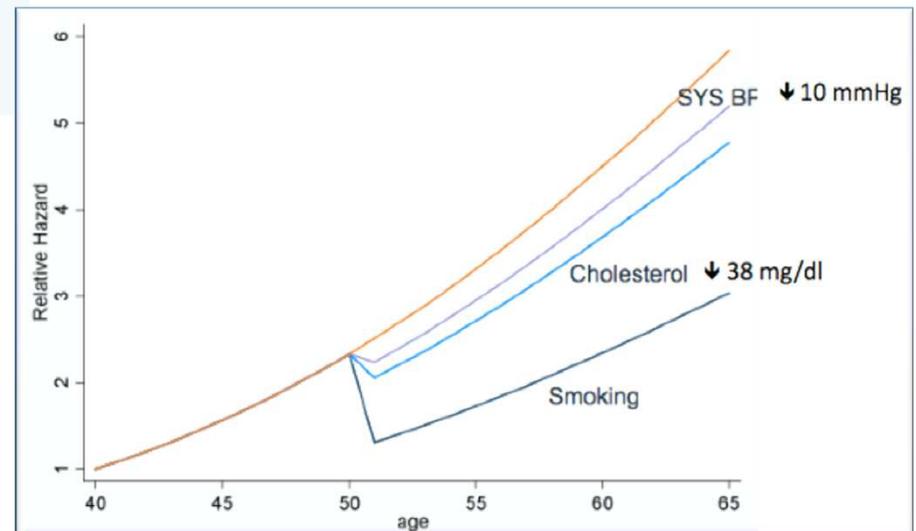
# El tabaquismo contribuye al infarto de miocardio entre pacientes de VIH casi el doble que entre la población general

## Riesgo atribuible poblacional

|      | Tabaquismo | Diabetes | Hipertensión | Combinación de los 3 factores |
|------|------------|----------|--------------|-------------------------------|
| VIH+ | 54,35%     | 6,57%    | 9,07%        | 60,00%                        |
| VIH- | 30,58%     | 17,24%   | 38,81%       | 68,75%                        |



Sánchez-Calvo M, et al. Differences Between HIV-infected and Uninfected Adults in the Contributions of Smoking, Diabetes and Hypertension to Acute Coronary Syndrome. *HIV Med* 2013;14(1):40-48.



Petoumenos et al. CROI 2013

# OTROS FRCV



TABACO

DISLIPEMIA

DIABETES MELLITUS Y  
SM

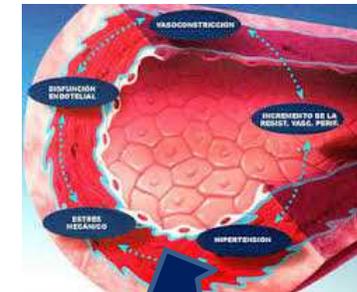
HIPERTENSION

ADIPOSIDAD  
VISCERAL

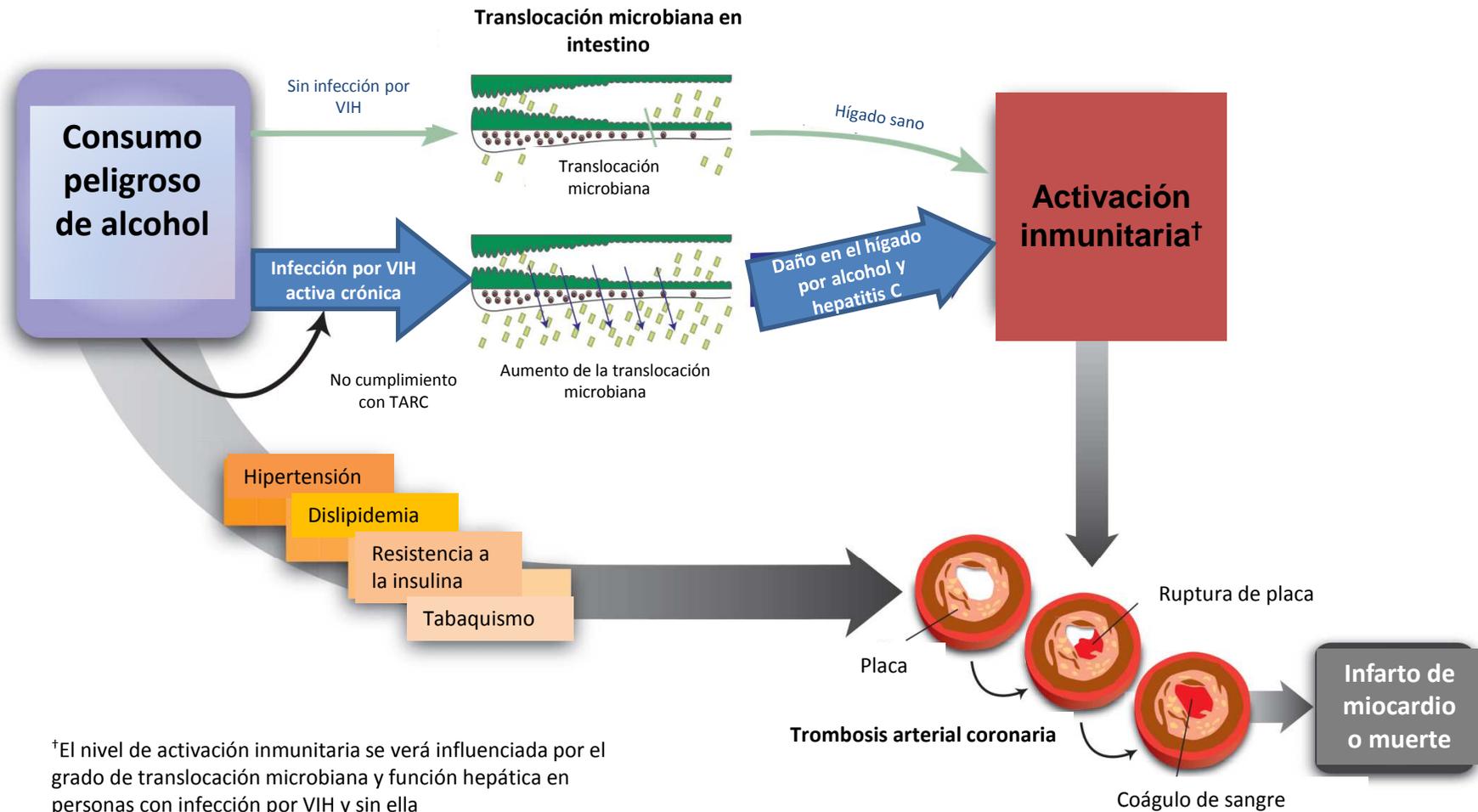
HIV NO TAR:  
HDLc bajo, LDLc  
bajo y TG alto

HIV + TAR:  
HDLc bajo, LDLc  
aumenta y TG alto

Aumento de lp de muy baja densidad, LDL pequeñas y densas y descenso de HDL y partículas LDL grandes

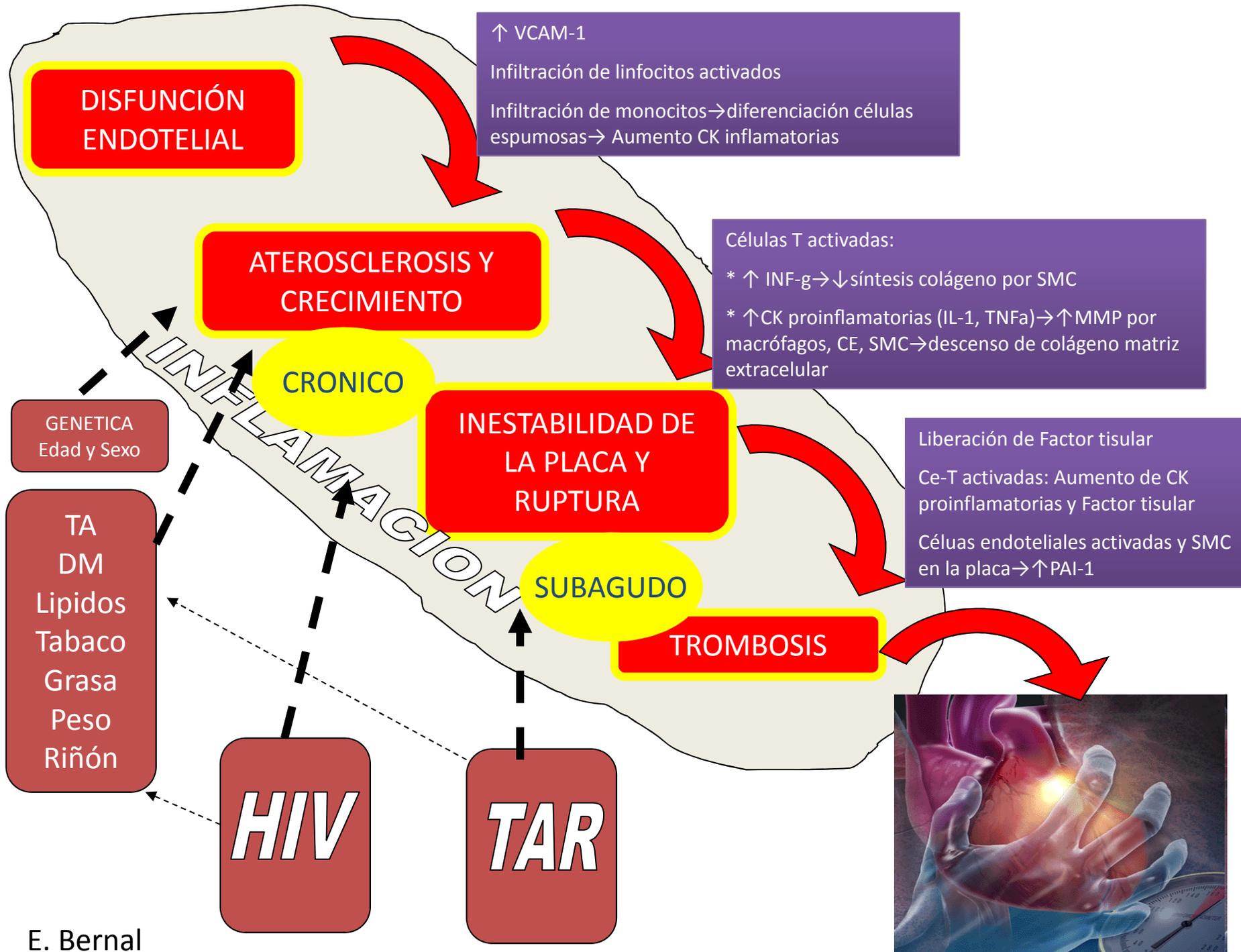


# El abuso de alcohol aumenta RCV en VIH. Posible mecanismo subyacente a la interacción de alcohol y VIH en la enfermedad CV

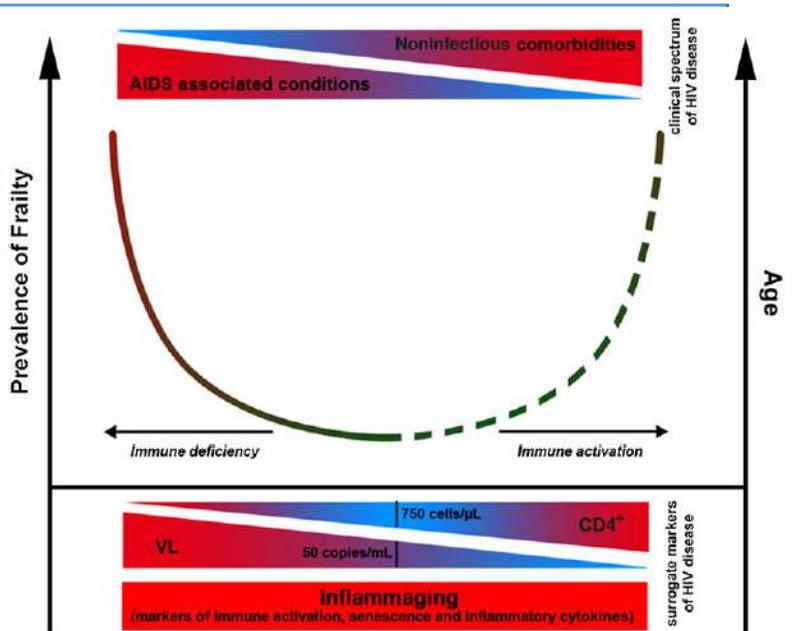
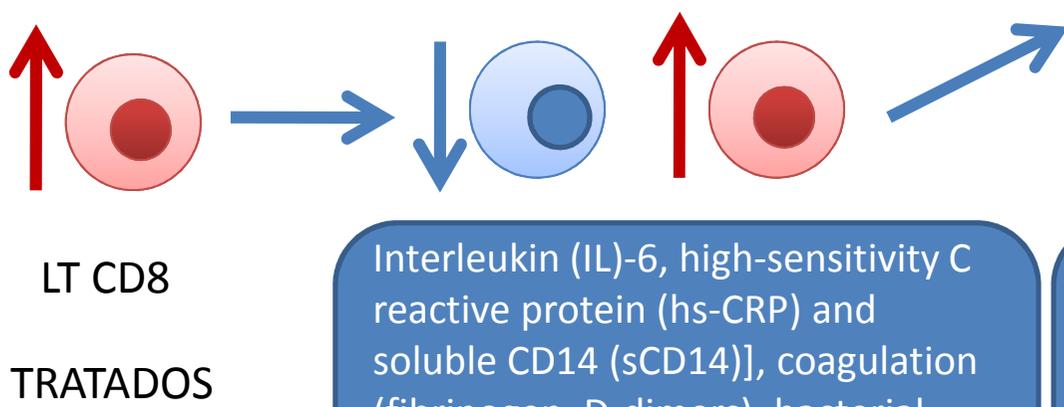
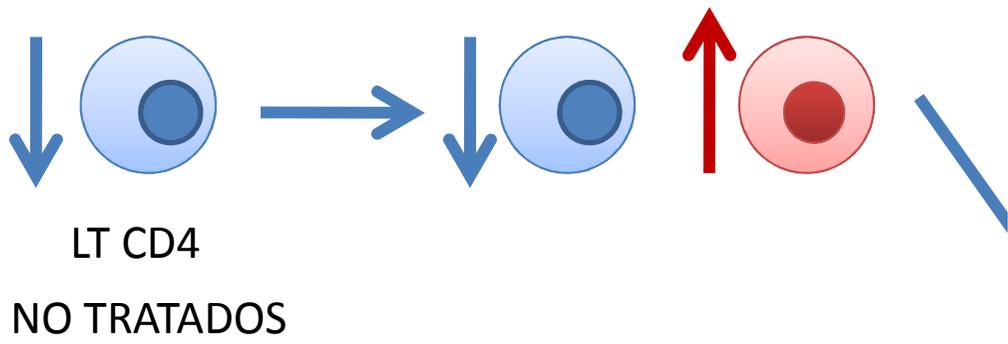


# MECANISMOS DE AUMENTO DE RCV





# INMUNOSUPRESIÓN VS AC



DISFUNCION ENDOTELIAL



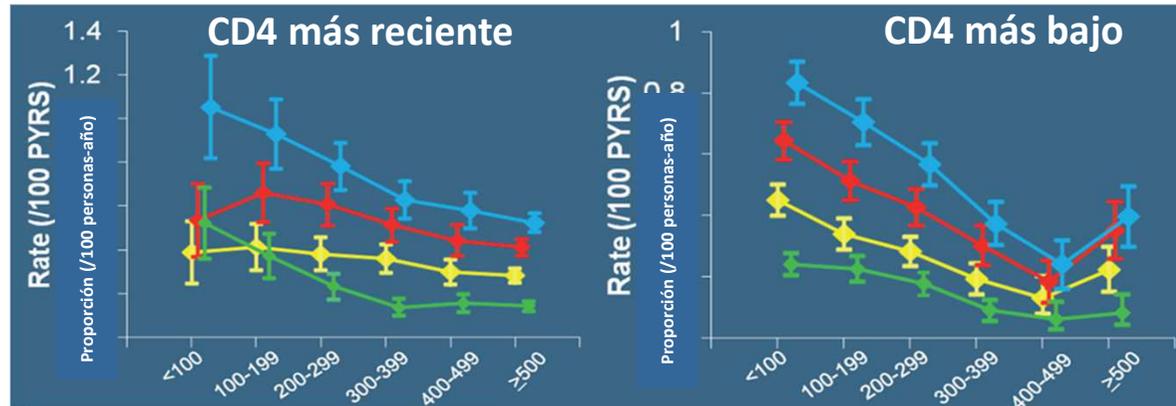
CD4:CD8<1

Interleukin (IL)-6, high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP) and soluble CD14 (sCD14)], coagulation (fibrinogen, D-dimers), bacterial translocation (lipopolysaccharide), and T cell activation (HLADR and CD38 co-expression)

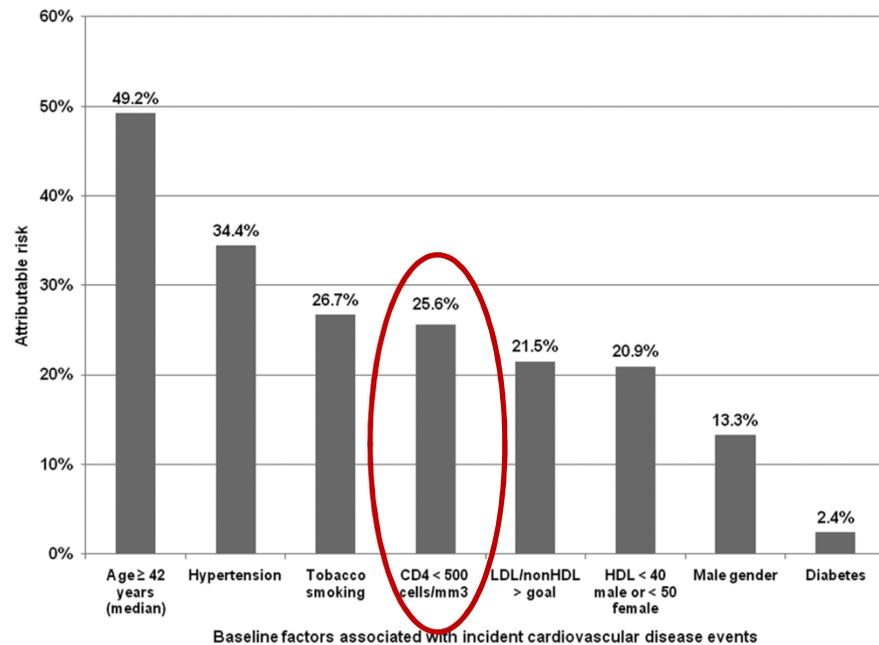
1. Bernal E, The CD4:CD8 ratio is associated with IMT progression in HIV-infected patients on antiretroviral treatment.. J Int AIDS Soc. 2014
2. Serrano-Villar. HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. PlosONE2014

# Menor recuento de células CD4 asociado a mayores tasas de enfermedad CV

## Estudio D:A:D

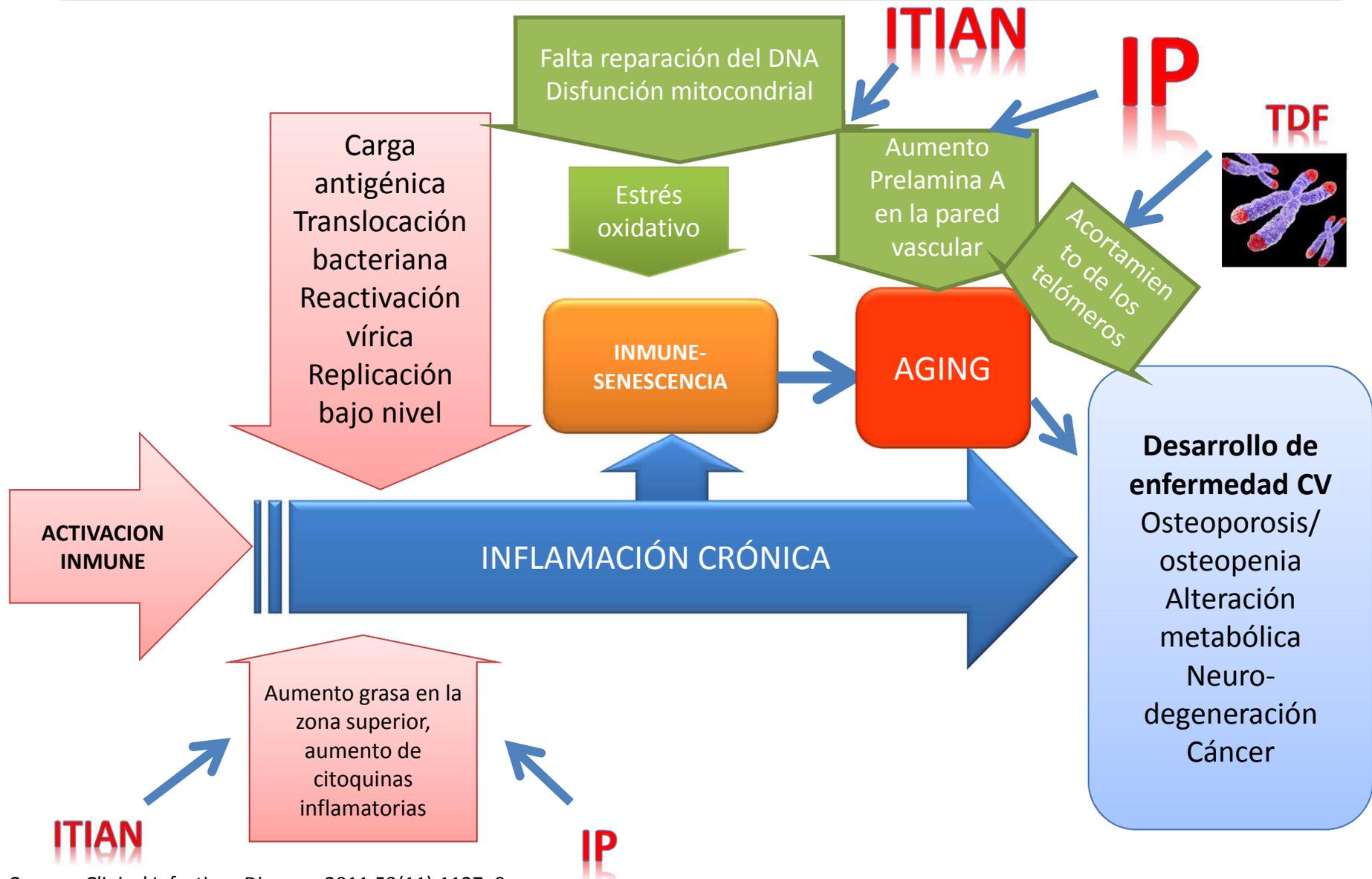


Sabin C, et al. 19<sup>th</sup> CROI. Seattle 2012: poster 822.



Lichtenstein KA1. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. Clin Infect Dis. 2010 Aug 15;51(4):435-47. **HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators.**

# AGING

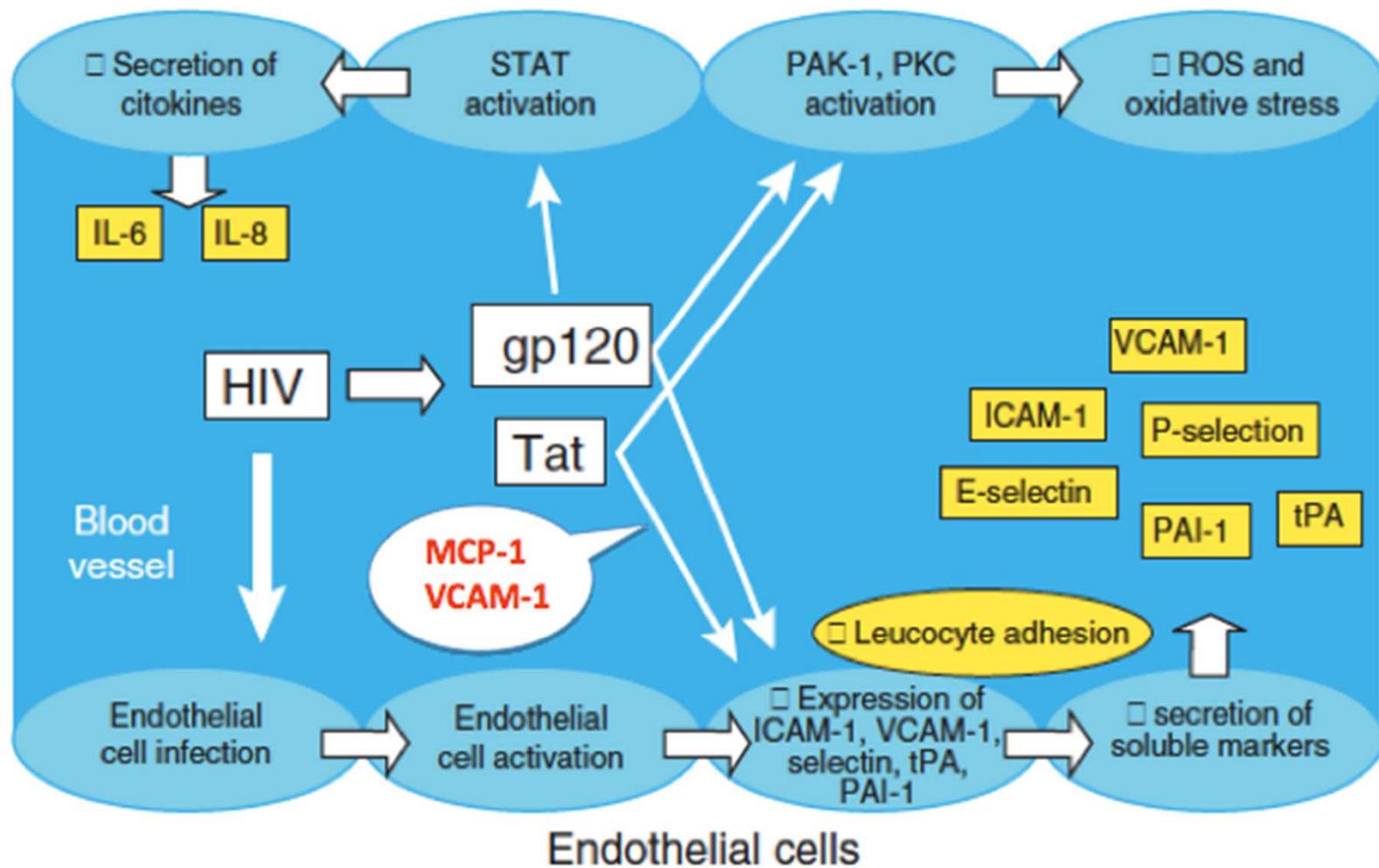


Cepeau, Clinical Infectious Diseases 2011;53(11):1127-9

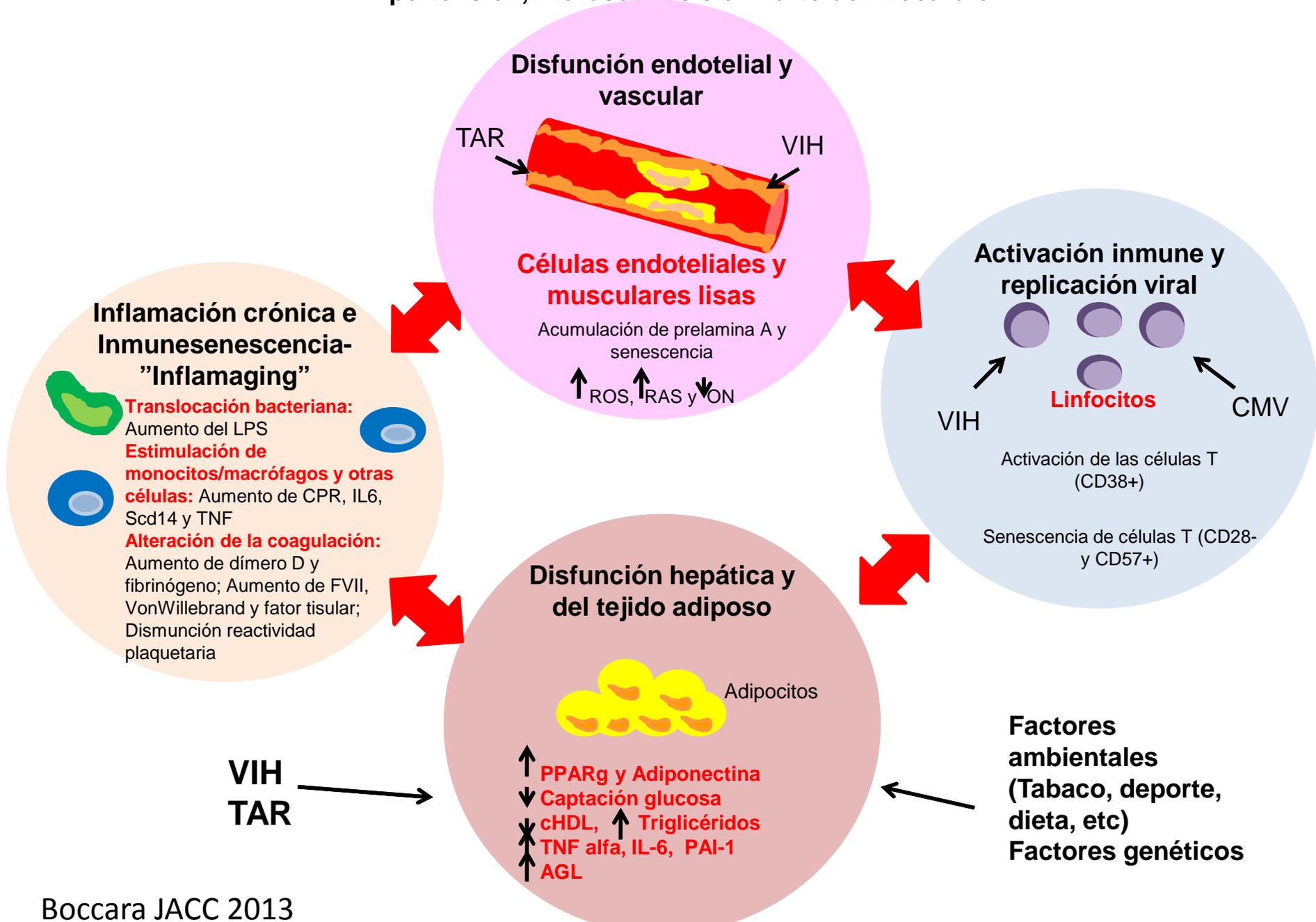
Leeansyah E J Infect Dis. 2013 Apr;207(7):1157-65

Brothers. The Journal of Infectious Diseases 2014;210:1170-9

# Papel del propio VIH en la aterosclerosis



# Hipertensión, Aterosclerosis e infarto de miocardio



Lipodistrofia, Dislipemia y resistencia a la insulina

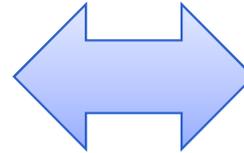
# MECANISMOS DE AUMENTO DE RCV



# EFEECTO DEL TAR SOBRE EL RCV

TAR REDUCE RCV

TAR AUMENTA RCV



RIESGO  
CARDIO-  
VASCULAR

**SMART STUDY: Mayor ECV en la rama de interrupción**

El Sadr WM. NEJM. 2006

**Inicio del TAR mejora:**

Inflamación (IL-6)  
Disfunción inmune (T cell activation, T cell senescence)  
Activación monocitaria (IL-6, CD163)  
Hipercoagulación (Dímero-D)  
Disfunción Endotelial

Torriani FJ. JACC. 2008

**Nadir bajo de CD4 mayor ECV (IM/ictus)**

Philips AN. AIDS. 2008

Marin B. AIDS. 2009

**Metaanálisis (Islam FM. HIV Med. 2012)**

Riesgo de ECV de VIH no tratados vs No VIH: 1,6 (1,43-1,81).

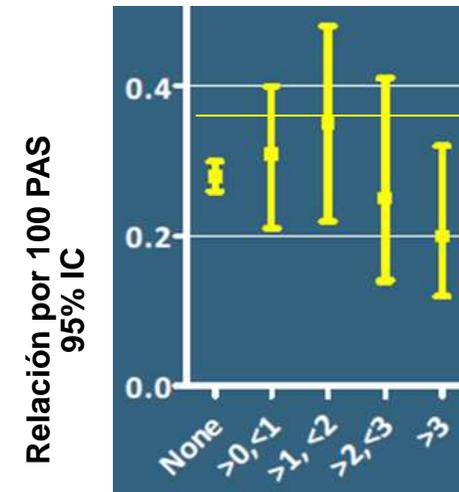
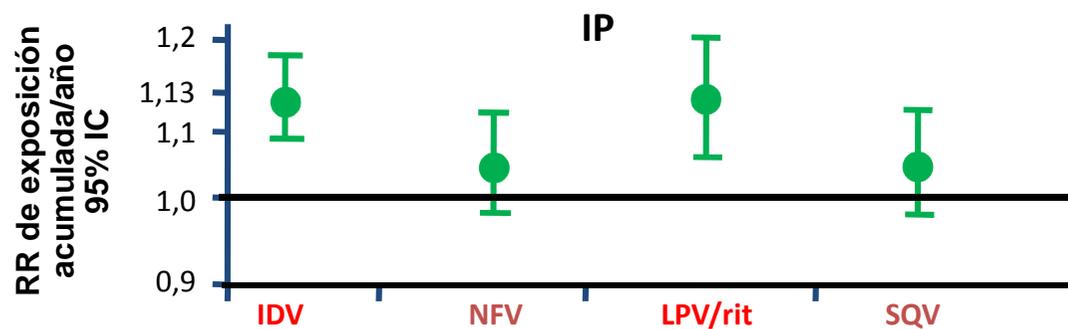
Riesgo de ECV VIH tratados vs no tratados fue 1,5 veces más elevado (en particular con IP).

**D:A:D (Fris-Moller et al. NEJM. 2007)**

Aumento riesgo de IM por año de exposición al TAR, especialmente IP y ABC

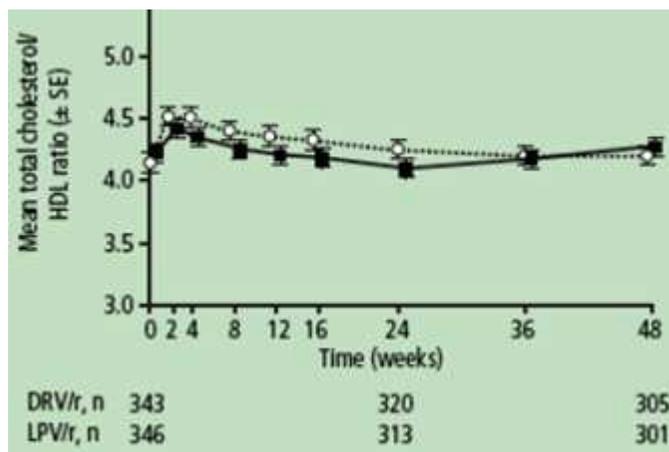
# Riesgo de infarto de miocardio con distintos IP y relación total/HDL entre LPV/r o ATV/r frente a DRV/r

## Estudio D:A:D

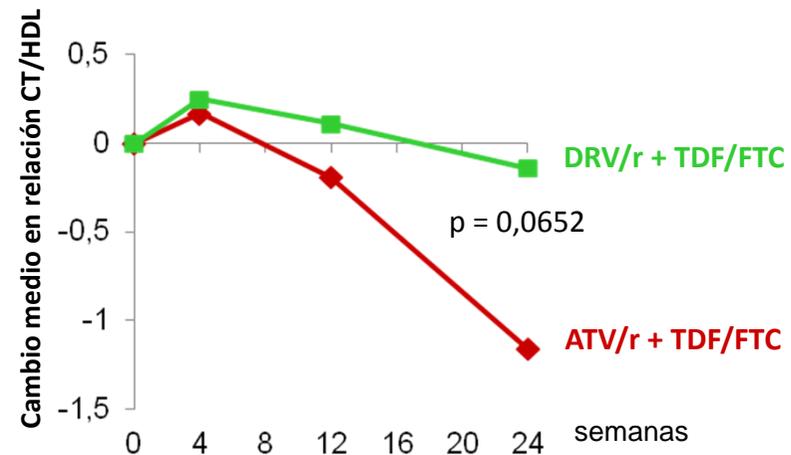


ATV (con y sin rit)

## Estudio ARTEMIS



## Estudio ATADAR



D:A:D. J Infect Dis 2010; D'Arminio Monforte A, et al. AIDS 2013.

Arathoon E, et al. XVII International AIDS Conference 2008; Martínez E, et al. HIV11 2012 (Abstract O423).

# ¿Con que tratamiento?

## KIVEXA

### Aumento del riesgo cardiovascular:

- 1.DAD:** Uso reciente (pero no acumulado) de ABC: incremento de 1,9 veces riesgo de IAM (Worm SW. J Inf Dis 2010)
- 2.SMART:** Aumento del riesgo de ECV en los aleatorizados a recibir TAR de forma continua (AIDS. 2008)
- 3.Cohorte Dinamarca (Obel N. HIV Med 2010)**
- 4.Cohorte Francesa (FHDH):** El aumento de riesgo de ABC desaparecía si no usaban cocaína o drogas iv (Lang S. Arch Intern Med 20101)

### No aumento del RCV:

- 1.Metaanálisis de la FDA:** 26 ensayos clínicos desde 1996-2010 (Ding X. JAIDS 2012)
- 2.Estudio de GSK ,** revisión de 52 ensayos clínicos con ABC con 14174 pacientes, 9639 con ABC (Brothers CH. JAIDS 200)
- 3.Veteranos** (Bedino RJ. CID 2011): No aumento de riesgo tras ajustar por I. Renal.
- 4.Metaanálisis por investigadores independientes** (Cruciani M. AIDS 2011)
- 5.Revisión de ensayos de ACTG** (Ribaudó HJ. CID 2011)

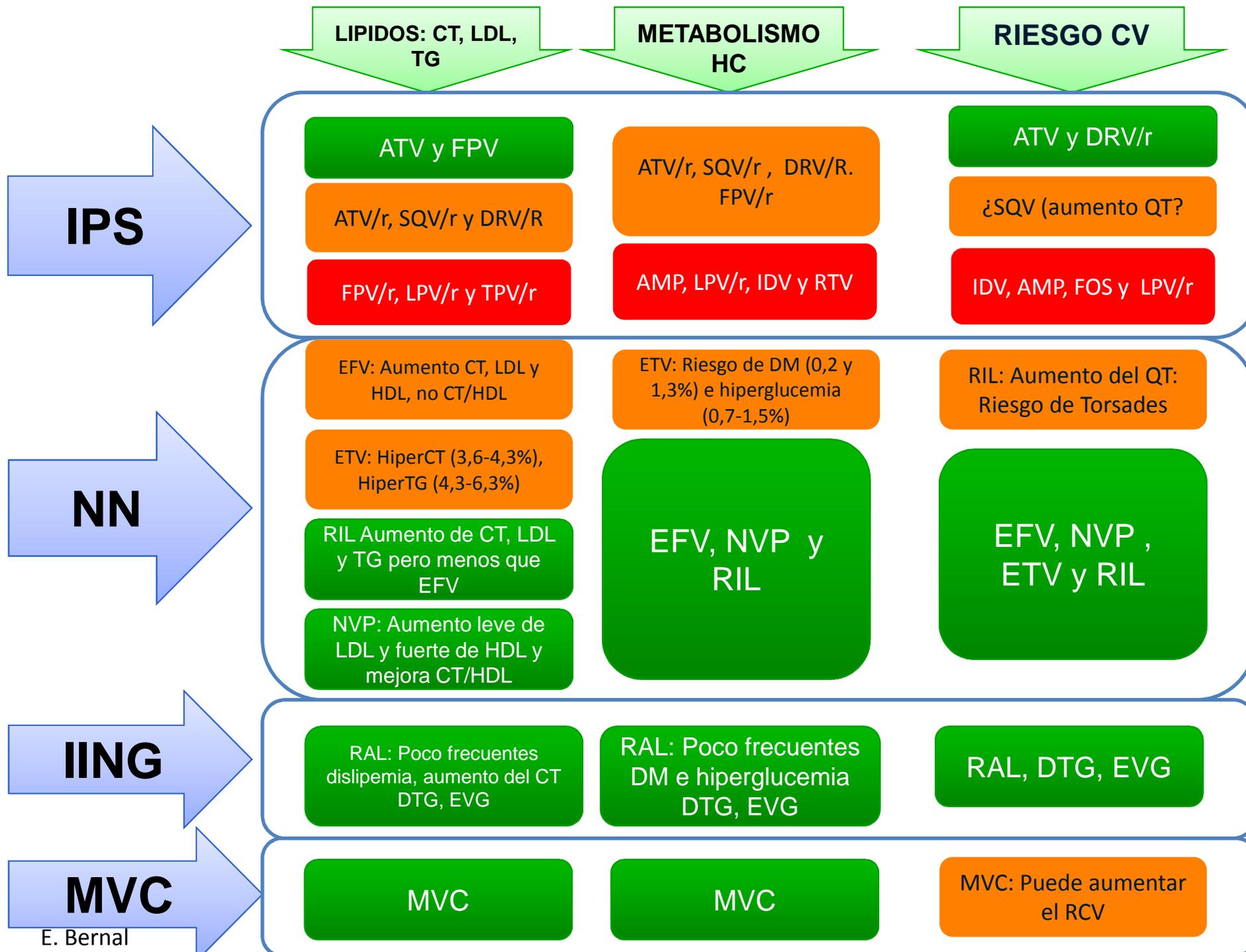
Aumento lípidos pero no cociente CT/HDL

Aumento actividad plaquetaria (Baum 2011; Satchell 2011)  
No aumento marcadores inflamatorios ni protromboticos (Padilla 2011; Patel 2012)

## TRUVADA

Mayor riesgo de insuficiencia renal **sobretudo si edad avanzada**, HTA, fármacos nefrotóxicos, etc o en combinación con IP/r o ddl  
Nelson MR. AIDS 2007.  
Tordato F. HIV Med 2011

Efecto hipolipemiante (descenso de LDL, no altera CT/HDL)  
Valantin MA. JAC.2010  
Paredes. R. Glasgow2014



# EVALUACION DEL RCV

## Riesgo de desarrollar ECV

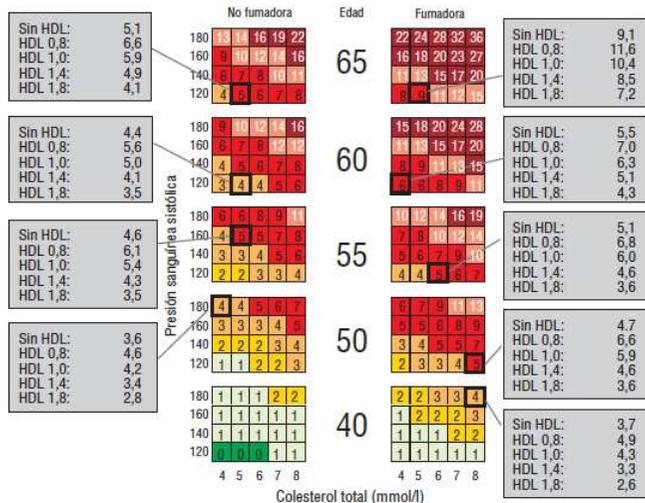
**Framingham Risk Score<sup>1</sup>**  
Risk assessment tool for estimating a patient's 10-year risk of developing cardiovascular disease

|   |   |
|---|---|
| Age:  | <input type="text"/> Years                              |
| Gender:   | <input type="radio"/> Female <input type="radio"/> Male |
| Total cholesterol:                                    | <input type="text"/> mmol/L                             |
| HDL cholesterol:                                      | <input type="text"/> mmol/L                             |
| Smoker:   | <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No      |
| Diabetes:   | <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No      |
| Systolic blood pressure:                              | <input type="text"/> mm Hg                              |
| Is the patient being treated for high blood pressure? | <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No      |

This online assessment tool is intended as a clinical practice aid for use by experienced healthcare professionals. Results obtained from this tool should not be used alone as a guide for patient care.

- Evaluar anualmente el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años (RV10) utilizando **ecuación de Framingham**
  - Clasificar al paciente en riesgo bajo (< 10 %), riesgo intermedio (10-20 %), riesgo elevado (> 20 %).
  - disponible en: [www.cphiv.dk/tools.aspx](http://www.cphiv.dk/tools.aspx).
- **SCORE:** la más usada en nuestro medio en pacientes no infectados.
  - No se ha validado en pacientes con infección por VIH.
  - Estima el riesgo de enfermedad cardiovascular mortal a 10 años.

## Riesgo de MORTALIDAD



| RIESGO   | Criterios   | OBJETIVO LDL                 |
|----------|---|------------------------------|
| MUY ALTO | Enfermedad CV establecida<br>Diabetes + FR o LOD<br>ERC IV con FG < 30<br>SCORE > 10%   | < 70<br>ó<br>reducción > 50% |
| ALTO     | Dislipemias genéticas<br>HTA severa<br>DM sin FR<br>ERC III con FG 30-60<br>SCORE 5-10% | < 100                        |
| MODERADO | SCORE 1-5%  | < 115                        |
| BAJO     | SCORE < 1%  | -                            |

# EVALUACION DEL RCV

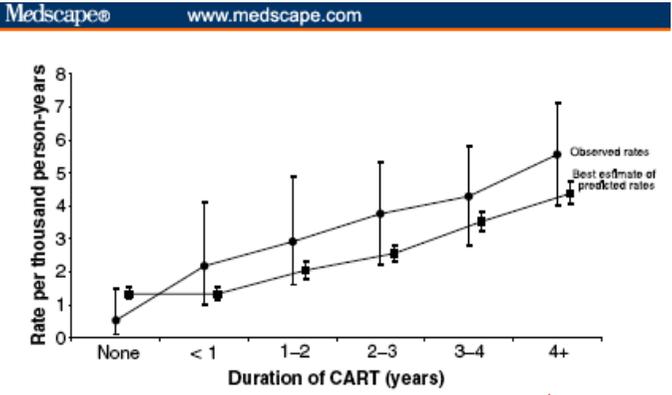
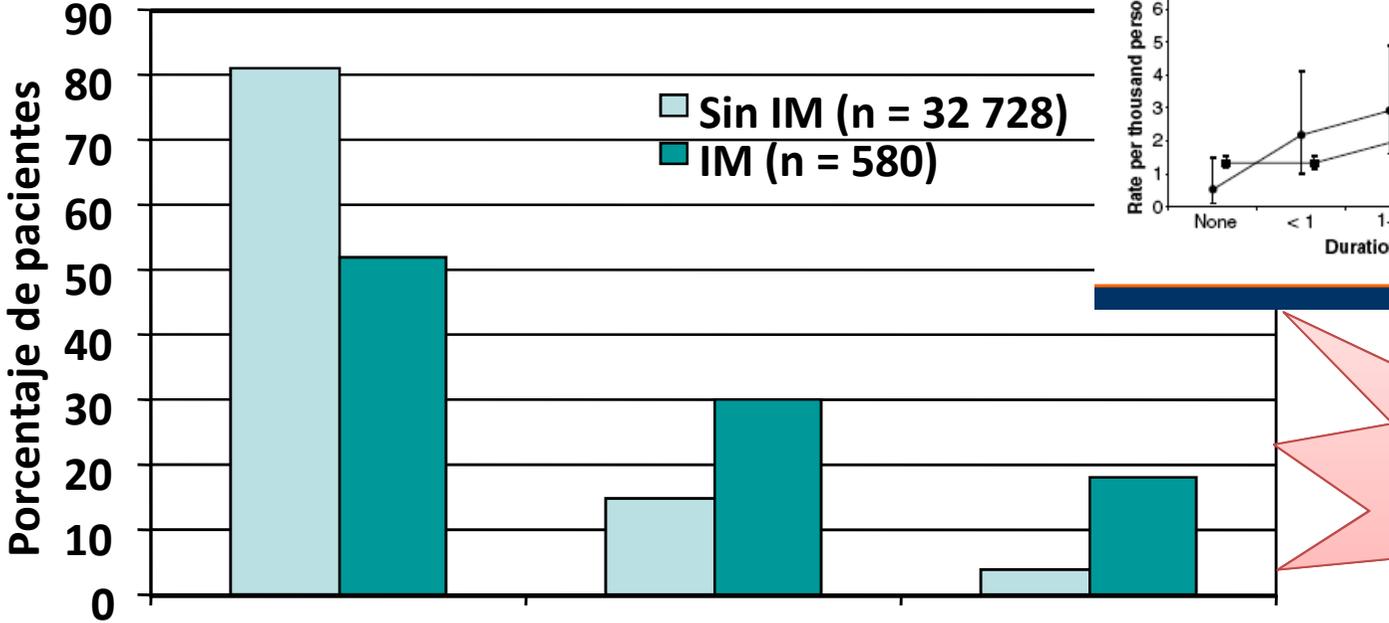
The image shows two web-based tools. The top tool is the 'ASCVD Risk Estimator' with the following fields: Gender (Male/Female), Age (20-79), Race (White, African American, Other), HDL-Cholesterol (20-100), Total Cholesterol (130-320), Systolic Blood Pressure (90-200), Diabetes (Yes/No), Treatment for Hypertension (Yes/No), and Smoker. Below these are sections for 'Previous Cigarette Smoker?', 'Family CVD history?', 'Currently using Indinavir?', 'Currently using Lopinavir?', 'Currently using abacavir?', 'Lopinavir - how many years?', and 'Indinavir - how many years?'. The bottom tool is 'HIV PHARMACO VIGILANCE INFECTIONS' with a sidebar for 'Tools' and 'Risk Assessments'. The sidebar includes 'RISK EVALUATION TOOLS' with checkboxes for Gender, Age, Height, and Weight, and 'Risk Assessments' with checkboxes for Framingham, DAD 5 Year Estimated Risk, EuroSIDA, GFR, and NNH for abacavir. An 'Estimate' button is at the bottom.

- **ASCVD:** (acute coronary syndromes, a history of MI, stable or unstable angina, coronary or other arterial revascularization, stroke, transient ischemic attack, or peripheral arterial disease ).
  - Tiene en cuenta el sexo, edad, HDL, CT, DM, TA y raza
  - **No tiene objetivos de LDL. Si riesgo elevado, control de FRCV y estatinas**
  - **No se ha validado para VIH**
- **Ecuación de la cohorte D:A:D:**
  - A partir de los datos generados por la cohorte D:A:D, disponible en [www.cphiv.dk/TOOLS/DADRiskEquations/tabid/437/Default.aspx](http://www.cphiv.dk/TOOLS/DADRiskEquations/tabid/437/Default.aspx)
  - Estima riesgo de evento coronario a 5 años
  - Incluye uso acumulado de indinavir y lopinavir, y uso actual de indinavir, lopinavir y abacavir.

<http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/>

# Estudio DAD: La puntuación de Framingham tiene poca sensibilidad pero un alto valor predictivo negativo de IM

Si un paciente tiene un riesgo CV estimado bajo ( $\leq 10$ ),  
la probabilidad de no sufrir IM es alta



Buena concordancia con PROCAM y SCORE

|        | $\le 10$ |       | 10-20    |  | $\ge 20$ |  |                          |
|--------|----------|-------|----------|--|----------|--|--------------------------|
| Sin IM | 26510    | 4909  |          |  | 1309     |  | Puntuación de Framingham |
| IM     | 302 (1%) |       | 174 (3%) |  | 104 (7%) |  |                          |
| Total  | 26 812   | 5 083 | 1 413    |  |          |  |                          |

Knobel H 2007:  
Moreira 2010

Law MG, Friis-Möller N, El-Sadr WM, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Medicine* 2006;7:218-230.  
Law MG, D'Arminio Monforte A, Friis-Moller N, et al. Cardio and cerebrovascular events and predicted rates of myocardial infarction in the D:A:D study. 11<sup>th</sup> CROI; 2004. Abstract 737.

# EVALUACION RIESGO CARDIOVASCULAR



Created 11-21-2014

| Framingham |        |       |        |      |       |
|------------|--------|-------|--------|------|-------|
| CHD-5      | CHD-10 | CVD-5 | CVD-10 | MI-5 | MI-10 |
| 1.4%       | 3.7%   | 1.4%  | 3.8%   | 0.3% | 1.2%  |

The algorithms used for the tool above are the exact same as published by:  
Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB.: Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J. 1991 Jan;121(1 Pt 2):293-8. [Abstract link](#)

The algorithm was used for modelling the risk of MI in the D:A:D study:  
Law M, Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, Pradier C, Morfeldt L, Calvo G, El-Sadr W, De Wit S, Sabin CA, Lundgren JD, for the DAD Study Group.: Modelling the three year risk of myocardial infarction among participants in the D:A:D study. HIV Med. 2003; 4(1):1-10. [Abstract link](#)

Updated: 15 Dec 2006

---

Gender **DAD**

Age Created 11-21-2014

40

Height 177

Weight 83

Risk Ass

| DAD   |      |
|-------|------|
| CHD-5 | 6.3% |

The algorithms used for the tool above are the exact same as published by:  
N Friis-Møller, R Thiébaut, P Reiss, R Weber, AD Monforte, S De Wit, W El-Sadr, E Fontas, S Worm, O Kirk, A Phillips, C Sabin, JD Lundgren, M Law; for the DAD study group: Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010 Jun 10. [Abstract link](#)

Updated: 24 Jan 2011

Framingham  
 DAD 5  
 EuroSI  
 GFR  
 NNH f

# Prevención de ECV

## Identificar Factores de riesgo cardiovascular

Hipertensión  
Tabaquismo  
Historia familiar de cardiopatía isquémica  
Glucemia y perfil lipídico en ayunas

## Identificar la presencia de Enfermedad Coronaria o Equivalentes (a):

Infarto de miocardio o angina  
Diabetes mellitus  
Enfermedad arterial periférica  
Enfermedad coronaria silente  
Aneurisma de aorta abdominal  
Enfermedad carotídea

Dieta y modificación del estilo de vida (b) Intervención sobre los factores de riesgo no lipídicos, sobre todo tabaquismo

Evaluar el riesgo de sufrir un evento coronario en los próximos 10 años mediante la ecuación de Framingham <http://cphiv.dk/tools.aspx> (c)

Riesgo de eventos coronarios en los próximos 10 años bajo (<10%) (0 ó 1 FRCV)

Modificación del TAR y/o hipolipemiantes (d) para controlar la hiperlipemia, si colesterol LDL > 130 mg/dl (**objetivo: <130 mg/dl**) (d)

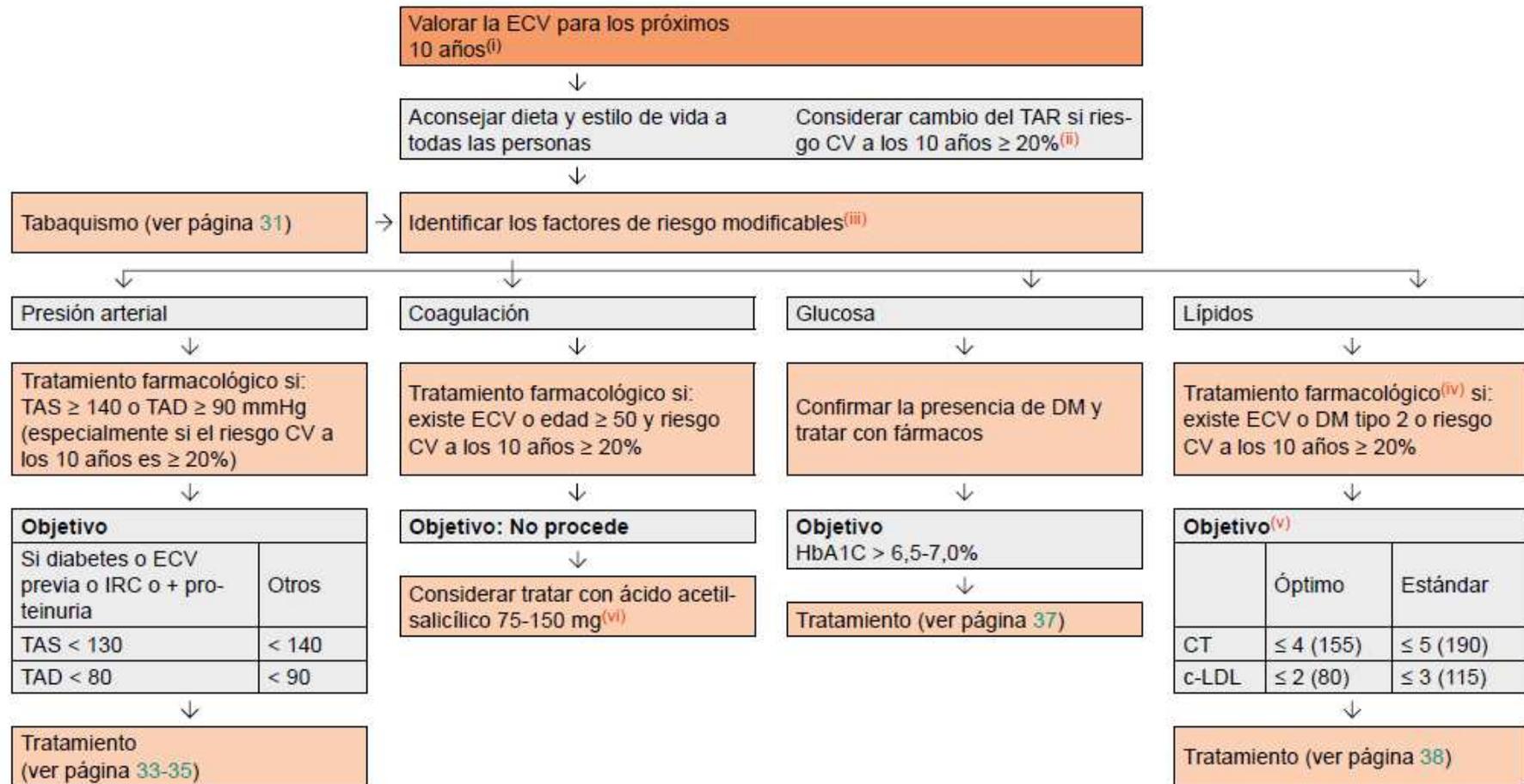
Riesgo de eventos coronarios en los próximos 10 años intermedio (10-20%) (2 ó + FRCV)

Modificación del TAR y/o hipolipemiantes (d) para controlar la hiperlipemia, si colesterol LDL > 100 mg/dl (**objetivo: <100 mg/dl**) (d)

Riesgo de eventos coronarios en los próximos 10 años alto (>20%) (3 ó + FRCV)

Modificación del TAR y/o hipolipemiantes (d) para controlar la hiperlipemia, si colesterol LDL > 70 mg/dl (**objetivo: <70 mg/dl**) (d)

# Prevención de ECV



# Manejo

- Dieta saludable
- Ejercicio regular
- Tratamiento de los FRCV asociados:
  - Tabaco
  - Hipertensión arterial
  - Diabetes
  - Dislipemias.
- Cambio tratamiento antirretroviral
- Valorar AAS y/o estatinas.



- 2,5-5 horas semanales de ejercicio físico moderado o 1-2,5 horas semanales de ejercicio intenso.
- < 5 g de sal diarios.
- 2-3 piezas de fruta diarias.
- Evitar grasas saturadas y ácidos grasos trans.
- 200 g de vegetales diarios, 30-45 g de fibra al día.
- Pescado al menos dos veces por semana.
- Limitar el consumo de alcohol a 10 g diarios en las mujeres y 20 g diarios en los varones.

# Abandono tabaco



¡50%!  
DEL RCV

SOLO SE CONSIGUEN 5%  
DE ABSTINENTES AL AÑO

## Farmacoterapia (OR frente a placebo):

nicotina: OR 1,66

bupropión: OR 2,06

vareniclina: OR 3,22

Bupropión interacciona con IP e ITINAN.

Bupropión y vareniclina pueden presentar efectos sobre SNC, incluido el suicidio: especial vigilancia a síntomas depresivos

EFICACIA GLOBAL AL AÑO: 20-25%  
ABSTINENCIA

# ....IGUAL QUE LA POBLACION GENERAL

## HTA

Objetivo general: < 140/90 mmHg.  
Si diabetes, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica o proteinuria: 130/80 mmHg.  
Tratamiento: Riesgo y Severidad

### PERFIL DE INTERACCIONES

Preferencias: IECAS, ARAII, Calcioantagonistas tipo dihidropidinas y Diuréticos (Indapamida)  
Precauciones: Interacciones sobretodo con ACA e IP

## DM2

|                                  | Glucosa plasmática en ayunas mmol/l (mg/dl) <sup>(ii)</sup> | Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) a las 2 h mmol/l (mg/dl) <sup>(iii)</sup> | HbA1c <sup>(iv)</sup> (mmol/mol) |
|----------------------------------|---|---|----------------------------------|
| Diabetes                         | ≥ 7,0 (126) O<br>→  | ≥ 11,1 (200)  | ≥ 6,5% (≥ 48)                    |
| Intolerancia a la glucosa (IG)   | < 7,0 (126) Y<br>→  | 7,8-11,0 (140-199)  |                                  |
| Glucosa en ayunas alterada (GAA) | 5,7-11,0 (100-125)  | < 7,8 (140)   | Prediabetes<br>5,7-6,4% (39-47)  |

### PERFIL DE INTERACCIONES

Objetivo: HbA1c<7%  
Preferencias: Metformina y Sulfonilureas  
Precauciones: Se desconoce efecto de las nuevas incretinas y pioglitazonas.  
Evaluar posibles interacciones

## Antiagregación

Baja incidencia de uso en población infectada, a pesar de indicación.  
Iniciar AAS 100 si RV10 ≥ 20 % y edad ≥ 50 años o evento vascular.

### PERFIL DE INTERACCIONES

Prasugrel y Ticagrelor con IP

# Manejo de las dislipemias

INFLAMACIÓN/VIH

- Cambio del perfil lipídico: aumento de colesterol VLDL, disminución de colesterol HDL, no modificación o aumento de colesterol LDL, hipertrigliceridemia
- Aumento de partículas de colesterol LDL pequeñas y densas
- Transformación de macrófagos en células espumosas

IP/AN

- Perfil lipídico alterado en el contexto de síndrome metabólico: hipertrigliceridemia y disminución de colesterol HDL
- Toxicidad mitocondrial ITIAN (AT) sobre los adipocitos

## Recomendaciones Generales

El tratamiento hipolipemiente (ESTATINAS) debe considerarse en pacientes con VIH y dislipemias para conseguir un objetivo de colesterol LDL similar **al del resto de los pacientes de ALTO RIESGO**.

**Conseguir una cifra de colesterol LDL, según el riesgo global:**

- Si enfermedad coronaria o riesgo equivalente, LDL < 70 mg/dl
- Si RCV  $\geq$  20 % (Framingham), LDL < 100 mg/dl.
- Tratamiento farmacológico si: existe ECV o DM tipo 2 o RCV a los 10 años  $\geq$  20 %.

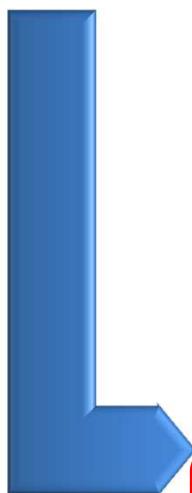
# Manejo de las dislipemias

- Las guías internacionales y nacionales arrojan dudas de cómo considerar a estos pacientes.
- ¿Qué objetivos debemos plantearnos?
- ¿Es correcto la utilización del cLDL? ¿No sería conveniente utilizar otros objetivos como colesterol no HDL?
- ¿Debemos considerarlos como pacientes de elevado riesgo cardiovascular?
- ¿A quién tratamos y con qué?
- ¿Qué hacemos primero, cambio de TAR o tratamiento hipolipemiante o ambos?

Recommendations for lipid-lowering drugs in HIV patients.

| Recommendations  | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> |
|--|--------------------|--------------------|
| Lipid-lowering therapy, mostly statins, should be considered in HIV patients with dyslipidaemia to achieve the LDL-C goal as defined for high risk subjects. | <b>Ila</b>         | <b>C</b>           |

| RIESGO          | Criterios   | OBJETIVO LDL                                    |
|-----------------|---|---|
| <b>MUY ALTO</b> | <b>Enfermedad CV establecida<br/>Diabetes + FR o LOD<br/>ERC IV con FG &lt; 30<br/>SCORE &gt; 10%</b> | <b>&lt; 70<br/>ó<br/>reducción &gt;<br/>50%</b> |
| <b>ALTO</b>     | <b>Dislipemias genéticas<br/>HTA severa<br/>DM sin FR<br/>ERC III con FG 30-60<br/>SCORE 5-10%</b>    | <b>&lt; 100</b>                                 |
| <b>MODERADO</b> | <b>SCORE 1-5%</b>   | <b>&lt; 115</b>                                 |
| <b>BAJO</b>     | <b>SCORE &lt; 1%</b>  | <b>-</b>  |



| Total CV risk (SCORE) %                | LDL-C levels                           |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  | <70 mg/dL<br><1.8 mmol/L               | 70 to <100 mg/dL<br>1.8 to <2.5 mmol/L                 | 100 to <155 mg/dL<br>2.5 to <4.0 mmol/L                | 155 to <190 mg/dL<br>4.0 to <4.9 mmol/L                | >190 mg/dL<br>>4.9 mmol/L                              |
| <1                                     | No lipid intervention                  | No lipid intervention                                  | Lifestyle intervention                                 | Lifestyle intervention                                 | Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled  |
| Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup> | I/C                                    | I/C  | I/C  | I/C  | Ila/A  |
| ≥1 to <5                               | Lifestyle intervention                 | Lifestyle intervention                                 | Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled  | Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled  | Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled  |
| Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup> | I/C                                    | I/C  | Ila/A  | Ila/A  | I/A  |
| >5 to <10, or high risk                | Lifestyle intervention, consider drug* | Lifestyle intervention, consider drug*                 | Lifestyle intervention and immediate drug intervention | Lifestyle intervention and immediate drug intervention | Lifestyle intervention and immediate drug intervention |
| Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup> | Ila/A                                  | Ila/A  | Ila/A  | I/A  | I/A  |
| ≥10 or very high risk                  | Lifestyle intervention, consider drug* | Lifestyle intervention and immediate drug intervention |
| Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup> | Ila/A                                  | Ila/A  | I/A  | I/A  | I/A  |

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society(EAS). 2011

Figura 1.- Algoritmo del tratamiento de la dislipemia en pacientes VIH en TAR, en prevención primaria.

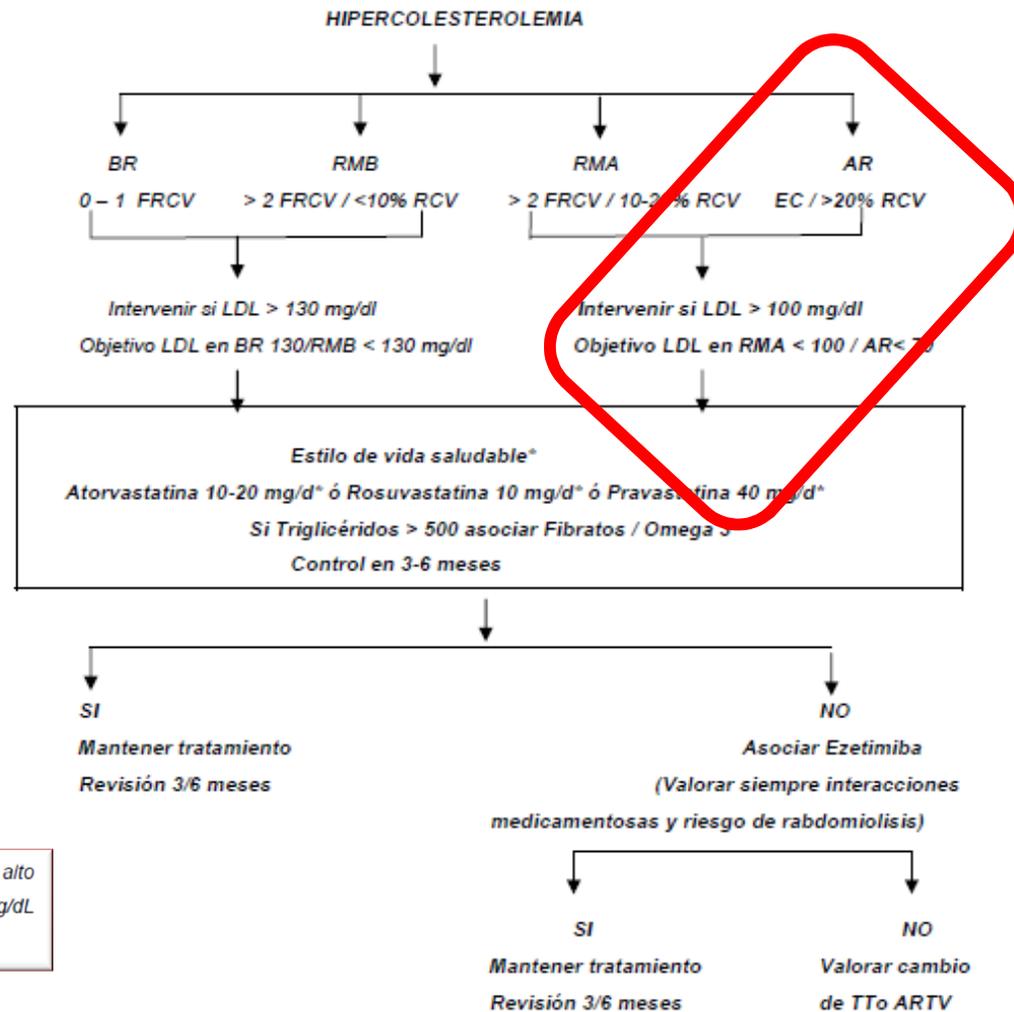
Recomendaciones de GEAM, SPNS y GeSIDA sobre alteraciones metabólicas en pacientes con infección por el VIH.

Evaluación del riesgo mediante la ecuación de Framingham:  
<http://cphiv.dk/tools.aspx>

Tabla 10. Criterios diagnósticos y de intervención terapéutica según niveles de colesterol LDL

| Riesgo CV  | Niveles ideales de LDLc (mg/dL) | Nivel LDLc (mg/dL) para iniciar tratamiento hipolipemiante |
|--|---------------------------------|--|
| Alto riesgo<br>- Enfermedad coronaria o equivalente<br>- Riesgo >20% | <70                             | 100  |
| Riesgo moderado-alto<br>- >2 FRCV<br>- Riesgo 10-20%                 | <100                            | 100  |
| Riesgo moderado-bajo<br>- >2 FRCV<br>- Riesgo <10%                   | <130                            | 130  |
| Riesgo bajo<br>- 0-1 FRCV  | 130                             | 130  |

3. Los pacientes VIH con dislipemia deben ser considerados como mínimo de alto RCV por lo que su objetivo terapéutico será LDLc menor de 100 mg/dL (Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).



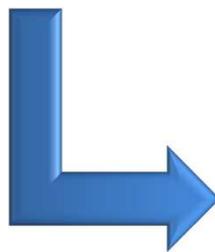
La SEC recomienda que los pacientes con infección VIH y en TARV sean considerados como pacientes de Alto Riesgo

# ¿QUE ESTATINAS?

## Interacciones farmacológicas entre el Tratamiento Antirretroviral y los Fármacos Hipolipemiantes<sup>3</sup>

|               | ATV | DRV | LPV | RTV | EFV | ETV | NVP | RPV | MRV | RAL |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Atorvastatina | ↑   | ↑   | ↑   | ↑   | ↓   | ↓   | ↓*  | ↔*  | ↔   | ↔   |
| Fluvastatina  | ↔*  | ↔*  | ↔*  | ↔*  |     | ↑*  |     |     | ↔*  | ↔*  |
| Pravastatina  | ↔*  | ↑   | ↔   | ↔   | ↓   | ↓*  | ↔*  |     | ↔   | ↔   |
| Rosuvastatina | ↑   | ↑*  | ↑   | ↑   | ↔   | ↑*  | ↔   |     | ↔   | ↔   |
| Pitavastatina |     |     | ↔   |     |     |     |     |     |     |     |
| Simvastatina  | ↑   | ↑   | ↑   | ↑   | ↓   | ↓*  | ↓*  | ↔*  | ↔   | ↔   |

■ Considerar aumentar dosis de TAR  
■ Iniciar estatina en dosis bajas  
■ Contraindicado



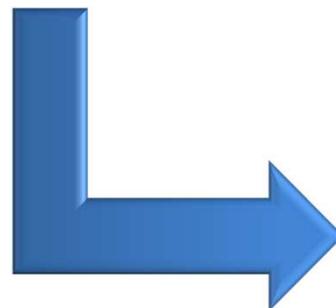
Se prefiere Atorvastatina y Pravastatina.  
 Contraindicadas la Lovastatina y la combinación de IP con Simvastatina..  
 Con Pitavastatina existen pocos estudios  
 Se puede añadir Ezetimibe a dosis bajas para alcanzar objetivos.

# CAMBIO DEL TAR PARA REDUCIR EL RCV

**Tabla 14.** Resumen de los posibles cambios de TAR para tratar dislipemia

| Combinación            | Consideraciones previas                   | Cambio                                  | Estudios   |
|------------------------|---|---|--|
| IP como tercer fármaco | No mutaciones de resistencia ni fracasos  | IP por nevirapina                       | NEFA <sup>7</sup>  |
|                        |   | IP por rilpivirina                      | SPIRIT <sup>8</sup>  |
|                        |   | IP por raltegravir                      | SPIRAL <sup>9</sup>  |
| IP como tercer fármaco | En tto con ABC/3TC+ATV/r                  | ATV/r 300/100 por AVT 400 mg            | ARIES <sup>10</sup>  |
|                        | Necesidad de mantener el IP               | LPV/r a ATV/r                           | SWAN <sup>11</sup>   |
|                        |   | LPV/r a DRV/r                           | TITAN <sup>12</sup>  |
| ITIANs                 | Sin mutaciones de resistencia para ITIANs | Cambio de AZT o D4T a TDF/FTC ó ABC/3TC | SWEET <sup>13</sup><br>RECOMB <sup>14</sup><br>RAVE <sup>15</sup><br>MITOX <sup>16</sup> |
|                        |   | Paso ABC/3TC a TDF/FTC                  | Moyle 2010 <sup>17</sup><br>ROCKET II 2012 <sup>18</sup><br>SWIFT2013 <sup>19</sup>      |

**NO ESTUDIOS QUE DEMUESTREN DISMINUCION DE EVENTOS**



Hacer un tratamiento individual considerando el riesgo de fracaso:

1. Si alto RCV y dislipemia provocada por TAR, cambiarlo y valorar añadir estatina.
2. Si dislipemia no provocada por TAR, valorar añadir estatina

# Manejo de las dislipemias

- ☞ Si: DM2 o evento vascular-enfermedad subclínica o RV10  $\geq 20\%$ , objetivo de colesterol LDL  $\leq 100$  mg/dl (115 mg/dl según la EACS como objetivo estándar).
- ☞ Factores de riesgo que modifican los objetivos en prevención primaria:
  - Tabaquismo.
  - Hipertensión arterial.
  - Colesterol HDL  $< 40$  mg/dl.
  - Historia familiar de enfermedad coronaria temprana (familiares de primer grado varones  $\leq 55$  años, mujeres  $\leq 65$  años).
  - Edad (varones  $\geq 45$  años, mujeres  $\geq 55$  años).
  - Los niveles de colesterol HDL cuentan como un factor de riesgo «negativo» y se resta a efectos de conteo de factores de riesgo.
- ☞ RV10 bajo-intermedio, pero al menos dos factores de riesgo más, objetivo de colesterol LDL  $\leq 130$  mg/dl.
- ☞ RV10 bajo-intermedio, y uno o ningún otro factor de riesgo, objetivo de colesterol LDL  $\leq 160$  mg/dl.
- ☞ Estatinas e IP:
  - Contraindicadas: simvastatina y lovastatina.
  - Límite de dosis:
    - Atorvastatina 20 mg/día con DRV-rtv, fAPV-rtv, evitar su uso con LPV-rtv.
    - Rosuvastatina 10 mg/día con ATV-rtv y LPV-rtv.
  - Sin limitación: pravastatina, pitavastatina.

Elaborado a partir de:

- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769-818.
- European AIDS clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. EACS version 6.1 november 2012. Disponible en: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelinesv6.1-2edition.pdf>. Último acceso: 18 de abril de 2013.



# Manejo de la hipertrigliceridemia

- Igual que la población general: Actividad física, dieta, etc.
- Estudio D.A.D. relaciona aumento de TG con mayor probabilidad de ECV.
- En general tratar con fármacos si  $>500$  mg/dl
- Primer paso cambiar TAR.
- Si entre 200 y 499 mg/dl: objetivo de tratamiento colesterol no HDL.

# CAMBIO DEL TAR PARA REDUCIR EL RCV

- **Si RV10 > 20 %, ser proactivos en el cambio del TAR siempre que sea posible:**
- Valorar sustitución de ABC, d4T o AZT por TDF: mejoría del perfil lipídico.
- Valorar sustitución de IP-rtv por ITINAN, ATV-rtv, RTG o ATV en casos seleccionados:
  - NVP produce aumento del colesterol HDL y la ratio CT/colesterol HDL en pacientes naive.
  - ATV-rtv en simplificación de IP-rtv ha demostrado disminuir el CT, los TG y la ratio CT/ colesterol HDL de pacientes infectados en tratamiento con IP-r. No se ha asociado la presencia de ictus o eventos isquémicos cardíacos (D:A:D).
  - RTG en simplificación de IP-r, ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado disminuir
  - de forma significativa el CT, los TG, el colesterol LDL y la ratio CT/colesterol HDL.
  - En la cohorte D:A:D se han implicado con una mayor tasa de incidencia de eventos squémicos ABC, ddl, LPV-rtv, IDV-rtv.
  - En una cohorte francesa se ha implicado a fAPV-rtv en la aparición de eventos isquémicos miocárdicos.
  - Un metaanálisis de la FDA no ha encontrado asociación con el uso reciente de ABC y eventos isquémicos miocárdicos.
- MRV se ha asociado a presencia de hipotensión ortostática: precaución si se prescriben hipotensores, en ancianos o presencia de síncope.
- La eficacia de las estatinas y los fibratos es menor en pacientes infectados en comparación con los no infectados: contemplar la simplificación del TAR como una estrategia más de disminución del RV10.

D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371(9622):1417-26; Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011;25(16):1993-2004; Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, Ribera E, et al.; ATAZIP Study Group. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(1):29-36; Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutiérrez F, Saumoy M, Antela A, et al.; SPIRAL Study Group. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010;24(11):1697-707; Silverberg MJ, Leyden W, Hurley L, Go AS, Quesenberry CP Jr, Klein D, et al. Response to newly prescribed lipid-lowering therapy in patients with and without HIV infection. *Ann Intern Med* 2009;150(5):301-9

## Estudios con cambio de tratamiento que demuestran la mejora en los lípidos en plasma

- **Cambio de IP:**

IP  $\Rightarrow$  ABC (CNA30017)

**IP  $\Rightarrow$  NVP, EFV o ABC (NEFA)**

IP / IPr  $\Rightarrow$  ATV (SWAN)

LPV/r  $\Rightarrow$  ATVr (ATAZIP)

LPV/r o FPV//r  $\Rightarrow$  ATVr o DRV/r (LARD)

ATV/r  $\Rightarrow$  ATV (ARIES)

**LPV/r  $\Rightarrow$  RAL (SWITCHMRK)**

**PI/r  $\Rightarrow$  RAL (SPIRAL)**

**Basado en PI/r  $\Rightarrow$  RPV/TDF/FTC (SPIRIT)**

- **Cambio de EFV:**

EFV  $\Rightarrow$  NVP (SIROCCO)

EFV  $\Rightarrow$  ETV (SWITCHING, SWITCH-EE)

- **Cambio de AZT o ABC:**

AZT/3TC  $\Rightarrow$  TDF/FTC (SWEET)

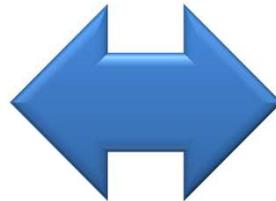
ABC/3TC  $\Rightarrow$  TDF/FTC (ROCKET)

# RESUMEN Y CONCLUSIONES



## LUCES

- Los pacientes tienen un RCV elevado, similar a los DM si toman TAR
- El tabaco/dislipemia son factores muy importantes
- El VIH, actividad inmune, inmunodepresión y TAR lo aumentan
- El cambio de TAR mejora perfil metabólico



## SOMBRAS



- No existe una buena herramienta de predicción del RCV
- No se ha demostrado que el cambio del TAR reduzca los eventos
- Se desconoce el efecto del tratamiento de la actividad inmune

# EN DEFINITIVA...

Paciente con bajo RCV (<10%, 0 ó 1 FR) + LPV/r o IND o AZT/D4T/ABC???

1. **CAMBIAR TAR** a uno con menor perfil aterogénico (IIS) si Dislipemia
2. Administrar Estatinas si no se corrige con lo primero

Paciente con RCV moderado o elevado (>10-20%, 2 o más FR) o con lesión orgánica + LPV/r o IND o AZT/D4T/ABC???

1. **Tratar TODOS los FRCV (Dejar de FUMAR, etc)**
2. **CAMBIAR TAR** a uno con menor perfil aterogénico: IIS
3. Estatina
4. AAS

A watercolor painting of a grand cathedral square. The central focus is the ornate facade of a cathedral, featuring a large dome and a tall, multi-tiered bell tower on the left. The square is paved with a grid pattern and is flanked by multi-story buildings with balconies. The sky is filled with soft, colorful clouds. The text '¡¡¡¡MUCHAS GRACIAS!!!' is written in large, red, outlined letters across the middle of the scene. A small signature is visible in the bottom right corner of the painting.

**¡¡¡¡MUCHAS GRACIAS!!!**