



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina

**“AFECCIÓN CARDÍACA EN LA INFECCIÓN POR VIRUS
DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1”**

Tesis doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Autor:

Albert Flotats Giralt

Directores:

Ignasi Carrió Gasset

Pere Domingo Pedrol

2008

Als meus pares, promotors de l'afany d'aprendre.

A la Mar, suport per aprendre.

A la Carla, entusiasme per aprendre.

AGRADECIMIENTOS

Aquesta és la única secció del treball redactada en català, la meua llengua materna (i paterna). La resta de la tesi, sotmesa a avaluació, ha estat escrita en castellà per no supeditar la constitució del tribunal a qüestions lingüístiques.

El més sentit reconeixement és per als qui dedico la tesi i per a tots “els meus”, que m’heu fet arribar aquí i doneu sentit a tot plegat. Espero que us sentiu cofois.

Aquest treball respon a la col·laboració dels Serveis de Medicina Nuclear, Medicina Interna i Cardiologia de l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, institució centenària, des de sempre seu de la meua formació acadèmica. Evidentment, no s’hagués pogut dur a terme sense la participació desinteressada dels pacients. A tots ells, gràcies.

El projecte va sorgir després de fer una gammagrafia cardíaca amb anticossos antimiosina a una nena amb insuficiència cardíaca i infectada per virus de la immunodeficiència humana (VIH). Casualitats de la vida, aquest fet va coincidir amb l’estada al nostre Hospital del professor Jagat Narula, actualment Cap de Servei de Cardiologia, Universitat de Califòrnia, *Irvine College of Medicine*, als Estats Units d’Amèrica, qui sempre “centellejant”, va suggerir-me encetar un estudi per a valorar l’afecció cardíaca en persones amb aquesta infecció. Aquesta motivació, juntament amb la de l’estudi d’una malaltia, l’origen i repercussió de la qual vaig viure amb inquietud mentre estudiava la carrera, van fer que posés fil a l’agulla. Afortunadament, l’avenç de la medicina durant aquest temps han fet canviar aquella inquietud per esperança.

La investigació no hagués estat possible sense el constant mestratge, esperó i consell del Professor Ignasi Carrió, líder europeu de la Medicina Nuclear, Director del Servei de Medicina Nuclear de l’Hospital i Catedràtic de Medicina Nuclear de la UAB, codirector d’aquesta tesi, i valedor meu des de que vaig arribar al servei que dirigeix. Amalgama d’enginy i coneixement, m’ha impulsat en la recerca, i insistit en la difusió dels resultats que d’ella se’n deriven. Amb ell he conegut investigadors d’arreu, que m’han engrandit els horitzons.

Des de la vessant clínica, l'altre codirector de la Tesi, el Dr. Pere Domingo, Consultor 2 del Servei de Medicina Interna de l'Hospital i professor de Medicina de la UAB, reconegut expert en la infecció per VIH, ha estat un pilar fonamental en la seva consecució, no només per la seva contribució en el reclutament dels pacients sinó també per la seva constant ajuda crítica, estímul i suport.

La meva formació d'especialista, a més de l'Ignasi, va nodrir-se de la instrucció de la Dra. Montserrat Estorch i el Dr. Lluís Bernà. Les mostres de constància, perseverança i confidencialitat de la Montse, consultora 2 de l'Hospital i professora de Medicina Nuclear de la UAB, van complementar-se amb les d'anàlisi contrastada i sentit clínic d'en Lluís, des de fa uns anys Director de la Unitat de Medicina Nuclear de la UDIAT Centre Diagnòstic. Tots dos han deixat empremta.

Tot i no haver treballat directament amb ells, vull agrair també, l'exemple i estímul llegats per la Professora Francesca Pons i el Dr. Joan Castell, directors dels serveis de Medicina Nuclear dels hospitals Clínic i Provincial i de la Vall d'Hebron de Barcelona, respectivament. La Cesca, Catedràtica de l'Àrea d'Obstetrícia-ginecologia, Pediatria, Radiologia i Medicina Física de la UB, amb la seva actitud emprenedora, i en Joan, professor de Medicina Nuclear de la UAB, amb la seva sensatesa despresa, han respòs sovint molts dels meus dubtes.

Reconèixer, igualment, el personal del Servei de Medicina Nuclear, especialment l'auxili incommensurable de la Núria Salvany, a la secretaria, i en el seu moment, de l'Àngels Hernández, a la radiofarmàcia.

Així mateix, ha resultat inestimable la col·laboració de tota la secció d'imatge del Servei de Cardiologia de l'Hospital, responsable dels estudis ecocardiogràfics, ressaltant la gran implicació del Dr. Rubén Leta. Agrair, finalment, la tasca realitzada pels serveis d'Hematologia, Immunologia i Microbiologia en la determinació dels paràmetres de laboratori analitzats.

(...)

Aprendre per saber-se desprendre, vet aquí el vell secret.

Aprendre, Lluís Llach (1984)

ÍNDICE

| | Página |
|---|----------|
| ABREVIATURAS | 3 |
| INTRODUCCIÓN | 7 |
| DEFINICIÓN | 10 |
| ETIOLOGÍA | 12 |
| Estructura del VIH | 12 |
| Genoma del VIH | 13 |
| Ciclo vital del VIH-1 | 14 |
| TRANSMISIÓN | 17 |
| Transmisión por contacto sexual | 17 |
| Transmisión por sangre y hemoderivados | 18 |
| Transmisión materno-infantil (transmisión vertical)..... | 19 |
| EPIDEMIOLOGÍA | 19 |
| Infección en el mundo..... | 20 |
| Infección en Europa occidental y central y en Norteamérica | 22 |
| Infección en España | 24 |
| INMUNOPATOGENIA Y FASES DE LA ENFERMEDAD..... | 26 |
| Primoinfección, viremia inicial y diseminación vírica | 26 |
| Periodo de latencia clínica: establecimiento de infección crónica y persistente | 27 |
| Enfermedad avanzada por VIH-1 | 28 |
| Supervivientes a largo plazo | 29 |
| Pacientes que no progresan a largo plazo | 29 |
| FISIOPATOLOGÍA | 29 |
| Cometido de los órganos linfoides..... | 29 |
| Cometido de la activación celular..... | 30 |
| Células blanco del VIH-1..... | 32 |
| Anomalías de los LT | 33 |
| Anomalías de los LB..... | 35 |
| Anomalías de los monocitos-macrófagos | 36 |
| Anomalías de las células dendríticas y de Langerhans | 36 |
| Anomalías de los LCN..... | 37 |
| RESPUESTA INMUNITARIA AL VIH-1 | 37 |
| DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 | 39 |
| Pruebas de detección de anticuerpos frente al VIH-1 | 40 |
| Pruebas de detección de componentes del VIH-1..... | 43 |
| <i>Análisis de captación del antígeno p24</i> | 43 |
| <i>Análisis de las cifras de ARN del VIH-1</i> | 43 |
| MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 | 44 |
| Infección aguda..... | 44 |
| Estadio asintomático-latencia clínica..... | 46 |
| Enfermedad sintomática..... | 46 |
| TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 | 47 |
| Antivíricos con actividad antirretrovírica | 48 |
| Tratamientos inmunomediados | 53 |
| Combinaciones de TARGA | 54 |
| <i>Pacientes sin TARGA previo</i> | 54 |

| | |
|--|------------|
| <i>Pacientes con TARGA previo</i> | 55 |
| <i>Simplificación del TARGA eficaz</i> | 58 |
| Interrupción supervisada del TARGA | 59 |
| SEGUIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 | 59 |
| ALTERACIONES METABÓLICAS Y DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL | 61 |
| Tratamiento de las alteraciones de la distribución de la grasa corporal | 65 |
| Tratamiento farmacológico de la dislipidemia | 66 |
| Tratamiento farmacológico de la DM | 67 |
| PRONÓSTICO EN LA INFECCIÓN POR VIH-1 | 68 |
| AFECCIÓN CARDÍACA EN LA INFECCIÓN POR VIH-1 | 69 |
| Epidemiología de la afección cardíaca en la infección por VIH-1 | 70 |
| <i>Antes de la introducción del TARGA</i> | 70 |
| <i>Tras la introducción del TARGA</i> | 74 |
| JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO | 75 |
| HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 79 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 83 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 85 |
| SELECCIÓN DE LA MUESTRA | 85 |
| PROTOCOLO DEL ESTUDIO | 86 |
| Ecocardiografía transtorácica | 87 |
| Gammagrafía con ¹¹¹ In-antimiosina | 89 |
| <i>Descripción, composición, preparación y manipulación del radiofármaco</i> | 89 |
| <i>Realización de la gammagrafía</i> | 89 |
| <i>Interpretación y procesado de la gammagrafía</i> | 90 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 91 |
| RESULTADOS | 93 |
| PERÍODO DE ESTUDIO | 95 |
| CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS | 95 |
| ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS | 98 |
| RELACIÓN ENTRE LAS EXPLORACIONES REALIZADAS | 99 |
| EVENTOS CARDÍACOS GRAVES Y MORTALIDAD GLOBAL | 104 |
| DISCUSIÓN | 107 |
| ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS | 109 |
| CAPTACIÓN DE ¹¹¹ IN-ANTIMIOSINA | 110 |
| EVENTOS CARDÍACOS GRAVES Y MORTALIDAD GLOBAL | 115 |
| LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 118 |
| CONCLUSIONES | 119 |
| BIBLIOGRAFÍA | 123 |

ABREVIATURAS

3TC: lamivudina
¹¹¹In-antimiosina: gammagrafía con anticuerpos monoclonales antimiosina marcados con indio-111
ABC: abacavir [sulfato de]
ADN: ácido desoxirribonucleico
APV: amprenavir
ARN: ácido ribonucleico
ATV: atazanavir
AZT: zidovudina
CCDA: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
CDC: centros de control y prevención de enfermedades
CDF: células dendríticas foliculares
CYP450: citocromo P450
CMV: citomegalovirus
CPH: complejo principal de histocompatibilidad
CVP: carga vírica plasmática del ARN del VIH-1 (copias/ml)
d4T: estavudina
ddC: zalcitabina
ddI: didanosina
DLV: delavirdina [mesilato de]
DM: diabetes mellitus
DRV: darunavir
DTPA: ácido dietilentriaminopentaacético
E2D: ecocardiografía transtorácica bidimensional
EFV: efavirenz
EUA: Estados Unidos de América
EI: endocarditis infecciosa
EIA: enzimoimmunoanálisis
ETR: etravirina
ETS: enfermedades de transmisión sexual
FAR: fármacos antirretrovíricos
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FPV: fosamprenavir
FTC: emtricitabina
HDL: lipoproteína de alta densidad
HLA: antígeno leucocitario humano
HTA: hipertensión arterial
HTP: hipertensión pulmonar
IAM: infarto agudo de miocardio
IC: intervalo de confianza
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva
ICP: índice cardiopulmonar de captación de anticuerpos monoclonales antimiosina marcados con indio-111 (¹¹¹In-antimiosina)
IDV: indinavir [sulfato de]
IEF: inhibidores de la entrada y de la fusión
IL: interleucina
IFN: interferón
IINT: inhibidores de la integrasa
IM: inhibidores de la maduración
IP: inhibidor de la proteasa

IP/r: inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir
ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos
ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos
LB: linfocitos B
LCN: linfocitos citolíticos naturales
LDL: lipoproteína de baja densidad
log: logaritmo decimal
LPV: lopinavir
LT: linfocitos T
LT CD4: linfocito T cooperador
LT CD8: linfocito T citotóxico
MVC: maraviroc
NFV: nelfiravir [mesilato de]
NVP: nevirapina
PPD: derivado proteínico purificado
RCV: racivir
RTG: raltegravir
RTV: ritonavir
SK: sarcoma de Kaposi
SQV: saquinavir
T-20: enfurvitida
TARGA: tratamiento antirretrovírico de gran actividad
TBC: tuberculosis
TDF: tenofovir [fumartato de disoproxilo de]
TI: transcriptasa inversa
TNF: factor de necrosis tumoral
TPV: tripanavir
UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral
VD: ventrículo derecho
VEB: virus Epstein-Barr
VHS: virus herpes simple
VI: ventrículo izquierdo
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
VIS: virus de la inmunodeficiencia de los simios

INTRODUCCIÓN

La infección por VIH es la principal pandemia humana de carácter transmisible desde finales del siglo XX.¹ Se caracteriza por producir una inmunosupresión adquirida, que predispone a padecer infecciones oportunistas y neoplasias malignas, especialmente hematológicas, de cérvix y sarcoma de Kaposi (SK). El síndrome de inmunodeficiencia adquirida o sida se reconoció por primera vez en el verano de 1981 en los Estados Unidos de América (EUA), en forma de aparición inexplicable, en hombres con prácticas homosexuales previamente sanos, de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (entonces designado *Pneumocystis carinii*) y SK. En pocos meses, la enfermedad se reconoció también en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y poco después en receptores de transfusiones sanguíneas y hemofílicos que habían recibido factores de coagulación derivados del plasma. El patrón epidemiológico de la enfermedad sugería una etiología infecciosa de la epidemia, con transmisión por contacto sexual y por sangre o hemoderivados. Las diversas manifestaciones de la enfermedad tenían un denominador común: la disminución de la subpoblación de linfocitos T (LT) cooperadores (LT CD4). En 1983 se aisló el VIH-1, y en 1984 se demostró que era el agente causal del sida. En 1986 se aisló el VIH-2.²

El desarrollo en 1985 de un enzimoimmunoanálisis (EIA) permitió apreciar la magnitud de la infección entre poblaciones de individuos de los EUA que admitían la práctica de conductas de riesgo, así como entre donantes de sangre, militares y pacientes de varios hospitales penitenciarios. Además, los estudios de seroprevalencia revelaron la profusión de la pandemia global, particularmente en los países subdesarrollados. Los motivos por los que la infección se extendió tan rápidamente no son bien conocidos, pero están relacionados con los cambios demográficos, de conducta, sociales, y económicos asociados a la globalización.

La combinación del EIA con el recuento de LT CD4 como parámetro de inmunosupresión reveló la existencia de un amplio espectro de trastornos en el contexto de la infección por VIH-1, que comprende desde la primoinfección, con o sin el síndrome retrovítico agudo por VIH-1, pasando por el estado de infección asintomática y de latencia clínica, hasta la enfermedad clínicamente avanzada o sida.

La gran pandemia mundial de esta infección se ha asociado a un gran impulso de la virología en general, y de la patogenia y tratamiento de la infección por VIH-1 en particular, así como del tratamiento y profilaxis de las enfermedades oportunistas asociadas a ésta, y del desarrollo de vacunas. Como resultado, el flujo de información relacionado con esta infección supera, con mucho, el generado por cualquier otra enfermedad.

Definición

Antes de la identificación etiológica del VIH, el sida fue definido, con fines de vigilancia por los Centros de control y prevención de enfermedades (CDC), como la presencia epidemiológica de una enfermedad oportunista diagnosticada de modo fiable, que fuera al menos moderadamente indicativa de un defecto subyacente de la inmunidad celular en ausencia de una causa conocida de defectos inmunitarios. Tras la identificación del agente etiológico y con la disponibilidad de pruebas diagnósticas sensibles y específicas para la infección, la definición de sida ha sufrido varias revisiones. La última en países desarrollados, de 1993, clasifica a la infección en adultos y adolescentes según el recuento de LT CD4 y diversas condiciones clínicas asociadas (tablas 1 y 2), haciendo hincapié en un recuento de LT CD4 <200 células/ μ l (indicativo de un defecto grave de la inmunidad celular) independientemente de las manifestaciones clínicas. Las distintas categorías de la clasificación son excluyentes, sin posibilidad de reclasificación a una categoría inferior cuando la condición determinante inicial haya desaparecido.

Tabla 1. Clasificación de la infección por VIH-1 y criterios de definición del sida de 1993 para adultos y adolescentes (>13 años)

| Cifra de LT CD4/ μ l | Categorías clínicas ^{&} | | |
|----------------------------|--------------------------------------|----|----|
| | A | B | C* |
| ≥ 500 ($\geq 29\%$) | A1 | B1 | C1 |
| 200-499 (14-28%) | A2 | B2 | C2 |
| <200 ($<14\%$)* | A3 | B3 | C3 |

LT CD4: linfocitos T CD4

* Engloba las categorías definitivas de sida.

& Ver Tabla 2.

Adaptado de Morb Mort Week Rep 42 (n.º RR-17), 18 de diciembre de 1992. Entró en vigor en enero de 1993.

Tabla 2. Categorías clínicas en pacientes adultos y adolescentes (>13 años) con infección documentada por VIH-1 sin que existan otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarlas

Categoría A: aparición de ≥ 1 de los cuadros siguientes, sin que se hayan producido cuadros pertenecientes a las categorías B o C:

1. Infección asintomática por VIH-1
2. Linfadenopatía generalizada persistente
3. Primoinfección por VIH-1 con enfermedad acompañante o historia de primoinfección por VIH-1

Categoría B: aparición de cuadros sintomáticos que no están incluidos en la categoría C y que cumplen ≥ 1 de los siguientes criterios: (a) cuadros atribuidos a la infección por VIH-1 o que indican un defecto de la inmunidad celular, o (b) cuadros cuya evolución clínica o tratamiento están complicados por la infección por VIH-1. Incluyen, pero no se limitan, a los siguientes:

1. Angiomatosis bacilar
2. Candidiasis orofaríngea (muguet)
3. Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente, o que responde mal al tratamiento
4. Displasia cervical moderada/severa o carcinoma in situ
5. Fiebre ($>38,5^{\circ}\text{C}$) o diarrea de > 1 mes de duración
6. Leucoplasia oral vellosa
7. Herpes zoster (≥ 2 episodios distintos, o 1 episodio que afecta a > 1 dermatoma)
8. Púrpura trombocitopénica idiopática
9. Listeriosis
10. Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo si se complica con abscesos tuboováricos
11. Neuropatía periférica

Categoría C: cuadros recogidos en la definición de caso de vigilancia del sida

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
2. Candidiasis esofágica
3. Carcinoma de cérvix invasor
4. Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
5. Criptococosis extrapulmonar
6. Criptosporidiosis intestinal crónica (diarrea de > 1 mes)
7. Infección por CMV no hepática, esplénica o ganglionar
8. Retinitis por CMV (con pérdida de visión)
9. Encefalopatía por VIH-1
10. VHS: úlceras mucocutáneas crónicas (> 1 mes de duración), bronquitis, neumonitis o esofagitis
11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
12. Isosporidiosis intestinal crónica (> 1 mes de duración)
13. SK
14. Linfoma de Burkitt o equivalente
15. Linfoma inmunoblastico o equivalente
16. Linfoma cerebral primario
17. Infección por *Mycobacterium avium complex* o *M. Kansasii* diseminada o extrapulmonar
18. TBC de cualquier localización
19. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
20. Neumonía por *Pneumocistis jiroveci*
21. Neumonía recurrente
22. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
23. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*
24. Toxoplasmosis cerebral
25. Síndrome de emaciación debido al VIH-1

CMV: citomegalovirus, SK: sarcomoma de Kaposi, TBC: tuberculosis, VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, VHS: virus del herpes simple

Adaptado de Morb Mort Week Rep 42 (n. ° RR-17), 18 de diciembre de 1992. Entró en vigor en enero de 1993.

Etiología

El VIH es un virus citopático perteneciente a la familia de los retrovirus humanos (*Retroviridae*), dentro de la subfamilia lentivirus. Se han descrito dos tipos, el VIH-1, más extendido, y VIH-2. Ambos provendrían de unos virus que conviven con varias especies de primates sin causar enfermedad aparente, que habrían saltado a la especie humana en diferentes regiones de África central a través de contacto sanguíneo accidental en cazadores de la zona.³

Estructura del VIH

Una envoltura externa bilipídica esférica, de unos 120 nanómetros de diámetro, recubre a una cápside icosaédrica, que a su vez encierra un núcleo de material denso. De la envoltura protruyen numerosas espículas glucoproteicas, principalmente gp160, que consta de dos subunidades principales: la gp120 (externa) y gp41 (transmembranosa), encargadas, respectivamente, de la unión a los receptores de las células hospedadoras y su anclaje a éstas. Otras proteínas de la envoltura provienen de la superficie de la célula infectada (e.g. antígenos del complejo principal de histocompatibilidad –CPH– de clase I y II), que el virión incorpora al desprenderse de la misma.⁴ Por dentro de la envoltura e íntimamente asociada a ésta se encuentra la matriz, esencialmente constituida por la proteína p17. Entre la matriz y la cápside se localiza una proteasa responsable de seccionar las poliproteínas codificadas por el genoma vírico y generar sus componentes funcionales. La cápside forma la mayor parte de la estructura interna del virus y está constituida fundamentalmente por la proteína p24. En el núcleo se halla el genoma vírico, formado por dos cadenas idénticas de ARN monocatenario de polaridad positiva (secuencia como la del ARN mensajero), asociadas a la proteína p6, ligadora de ácido nucleico (nucleocápside). Dentro de la cápside hay también la transcriptasa inversa (TI), enzima ADN-polimerasa ARN dependiente que cataliza la síntesis de ADN a partir del ARN genómico, y la integrasa, enzima responsable de que el ADN así fabricado se integre en el genoma de la célula hospedadora convirtiéndose en provirus (figura 1).^{5,6,7}

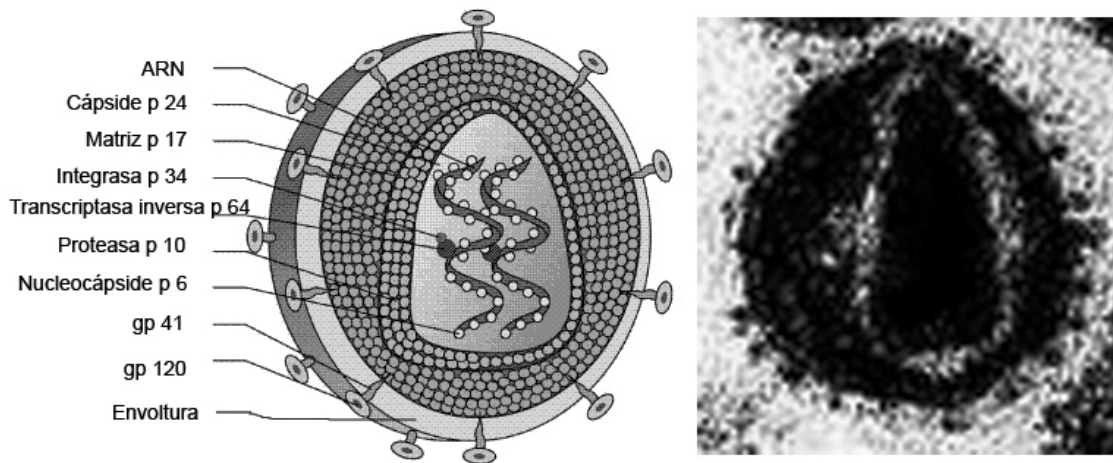


Figura 1. VIH-1: esquema de su estructura (izquierda). Microfotografía electrónica (derecha).

Genoma del VIH

El genoma del VIH cuando está integrado en el ADN del huésped (provirus) contiene 9 genes, tres de ellos codifican para proteínas estructurales comunes a todos los retrovirus (los genes *gag*, *pol* y *env*), siendo los seis restantes genes no estructurales. El gen *gag* codifica las proteínas de la cápside (e.g. p24), el *pol* las enzimas encargadas de la transcripción inversa y de la integración, y el *env* las glucoproteínas de la envoltura. Los genes no estructurales codifican para dos proteínas reguladoras de la expresión de los genes (genes *tat* y *rev*), y para proteínas accesorias (genes *vpu* – para el VIH-1– o *vpx* –para el VIH-2–, *vpr*, *vif* y *nef*).^{5,6,7}

Los extremos del genoma aparecen flanqueados por secuencias repetitivas (o repeticiones terminales largas), que contienen elementos reguladores participantes en la expresión génica.

El VIH-1 comprende tres grupos (M, O, N) atendiendo a su heterogeneidad molecular genética, cada uno con distinta distribución geográfica. El grupo M comprende nueve subgrupos (A-D, F-H, J, y K), así como un número creciente de formas recombinantes circulantes principales, que probablemente resultan de la recombinación entre los virus de subgrupos diferentes en sujetos infectados con más de un subgrupo de virus.

El VIH-2 estructuralmente se parece más al virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS), encontrado en los mangabeyos tiznados, que al VIH-1, con el que sólo muestra una homología secuencial del 40%. Casi todos los casos de infección por VIH-2 se han encontrado en África occidental, y pocos en Europa, Sudamérica, Canadá y

EUA. La infección por VIH-2 evoluciona de forma más lenta y benigna que la de VIH-1.

Ciclo vital del VIH-1

Desde el primer momento de la infección, el VIH-1 no deja de proliferar, independientemente de la vía de contagio. Se disemina rápidamente por todo el organismo, especialmente en las estructuras linfoides, debido a la elevada afinidad de unión entre la proteína gp120 vírica y la molécula CD4⁸ (proteína de 55 kDa) receptora del huésped, que se encuentra en la superficie de los LT CD4 (predominantemente), monocitos/macrófagos y células dendríticas y de Langerhans. La función de la proteína gp120 es la de reconocer y unirse a los receptores CD4 en la superficie celular. Cuando la gp120 se fija a la molécula CD4 experimenta un cambio de configuración que facilita su fijación a otros correceptores y se produce la fusión y penetración del VIH-1 en la célula blanco.⁹ Los principales correceptores del VIH-1 son el CCR5 y CXCR4, ambos pertenecientes a la familia de receptores celulares de 7 dominios (o regiones) transmembranosos acoplados a la proteína G, que son receptores primarios de ciertas citocinas quimioatrayentes (quimiocinas).¹⁰ La utilización de uno u otro correceptor es un determinante importante del tropismo celular del virus. De este modo, las cepas del VIH-1 que utilizan el correceptor CXCR4 se denominan virus X4, e infectan LT. Las cepas que utilizan el correceptor CCR5 se conocen como virus R5, e infectan también a macrófagos. Muchas cepas víricas tienen un tropismo dual, pudiendo utilizar ambos correceptores indistintamente, y se denominan virus R5X4.

Recientemente se ha observado que el VIH-1 puede unirse a otros correceptores. Las células dendríticas expresan una diversidad de receptores de lectina del tipo C sobre su superficie,¹¹ como DC-SIGN y L-SIGN a las que se adhieren con alta afinidad numerosos virus entre los que se encuentra el VIH-1.¹² Numerosos viriones quedan “atrapados” en la membrana plasmática de las células dendríticas, lo que facilita enormemente la propagación vírica ya que, en este contexto, la transmisión del VIH-1 a los LT CD4 tiene una eficacia muy superior a la capacidad infectiva de partículas víricas solubles no unidas a estas lectinas.^{13,14,15} También se ha descrito la unión del virus con la proteína anexina 2, que se encuentra en la superficie de los macrófagos, a través de la fosfatidilserina de la membrana externa de la envoltura vírica.¹⁶

Tras la interiorización de los viriones en la célula blanco, el ARN genómico del VIH-1 se descubre e interna en ésta. La TI cataliza la transcripción del ARN genómico

en ADN bicatenario provírico. Una vez sintetizado, el ADN provírico se acopla a una serie de factores celulares y víricos formando el “complejo de preintegración”, que es transportado al núcleo de la célula infectada, donde se integrará en sus cromosomas, por la acción de otra enzima codificada por el virus, la integrasa, en presencia de activación inmunológica de la célula infectada.¹⁷ En ausencia de señal de activación celular el ADN provírico pierde su capacidad infectiva productiva en horas-días. En presencia de activación celular, los sitios de integración del VIH-1 en el ADN nuclear son preferenciales para los genes activos y los puntos calientes regionales, y el resto de ADN vírico se integra al azar. Este provirus puede persistir inactivo desde el punto de vista transcripcional (postintegración latente) o poner de manifiesto niveles variables de expresión génica (transcripción del ADN provírico integrado en ARN genómico o ARNm), hasta la producción activa del virus, en función de la activación celular.¹⁸

La activación de la expresión del VIH-1 desde el estado latente depende de la interacción de diversos factores celulares y víricos. Tras la transcripción, el ARNm del VIH-1 es traducido a proteínas que sufren modificaciones mediante glucosilación, miristilación, fosforilación y escisión.¹⁹ La partícula vírica se forma por el ensamblaje de las proteínas, las enzimas y el ARN genómico del VIH-1 en la membrana plasmática de la célula, produciéndose la salida de la progenie de viriones a través de ésta (gemación). La proteasa codificada por el virus cataliza entonces la escisión del precursor gag-pol, aunque para dar lugar al virión maduro todavía es necesario el procesado de la cascada del gag (maduración).

Cada eslabón de este ciclo replicativo está regulado por diversos productos génicos víricos, y cada uno representa un objetivo, real o potencial, para la intervención terapéutica. Actualmente, desde el punto de vista clínico, las enzimas TI y proteasa ya son susceptibles de bloqueo farmacológico, así como la inhibición de la fusión y de la integrasa, y los inhibidores de la maduración están en fase relativamente avanzada de investigación.

En la fase aguda de la infección la viremia es elevada. Tras unas 6 semanas disminuye rápidamente debido a la respuesta inmunitaria. Posteriormente, en la fase crónica, de varios años de duración, la viremia es intermedia y se mantiene relativamente estable, aunque en aumento debido a la persistencia de replicación vírica. Finalmente, en la fase de crisis, la viremia alcanza valores más elevados, descienden los LT CD4 a <200-400 células/ μ l y aparecen las complicaciones infecciosas y/o

neoplásicas (SK y linfomas) de la enfermedad. Esta fase corresponde al complejo relacionado con el sida y sida (figura 2).

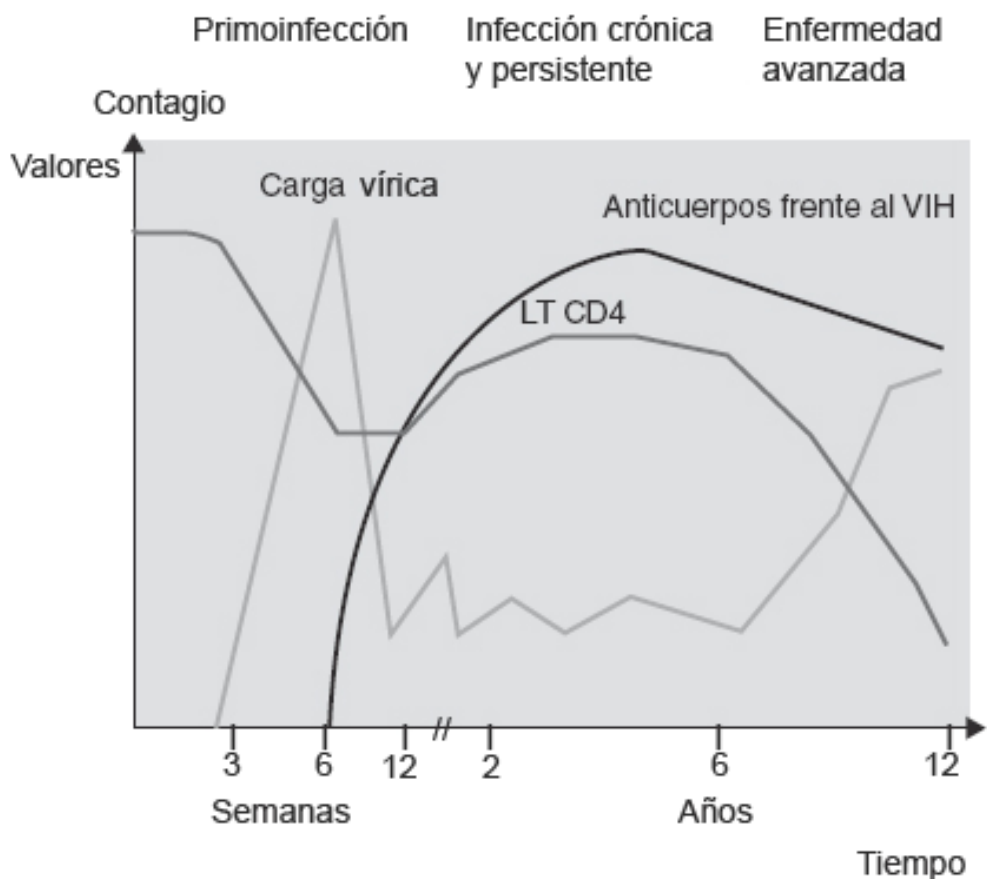


Figura 2. Historia natural de la enfermedad y evolución de los parámetros virológicos e inmunológicos en la infección por VIH-1.

Durante este proceso evolutivo, la viremia es el mejor y más precoz marcador del pronóstico. El tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) ha cambiado la historia natural de la infección, sin embargo la aparición de resistencias al mismo puede conducir al fracaso terapéutico.

La aparición de resistencias resulta de la interacción de tres factores: la gran capacidad de replicación del VIH-1, su gran diversidad y la presión del tratamiento antirretrovírico. Esta última se refiere, fundamentalmente, a la selección de mutantes preexistentes en los genes que codifican la TI o proteasa, que representan un porcentaje bajo de la población vírica total hasta que el VIH-1 se expone a la presión selectiva de uno o más fármacos antirretrovíricos (FAR) incapaces de suprimir totalmente su

replicación.²⁰ En esta situación, como la vida media de los LT CD4 infectados que replican activamente es aproximadamente de un día y la vida media del VIH-1 en plasma es de 6 horas,^{20,21,22,23} la rápida renovación de la población vírica produce una acumulación de gran cantidad de variantes con resistencia. El número de variantes genéticas distintas (denominadas quasiespecies) presentes en un momento dado en un individuo infectado es de $5 \times 10^5 - 5 \times 10^{10}$, dependiendo del estadio de la infección y de variaciones entre individuos. De este modo, el tratamiento antirretrovírico no suprime que las variantes resistentes se conviertan en la población predominante al cabo de semanas o meses de un tratamiento que no suprima de forma absoluta la replicación vírica.^{24,25} La resistencia a los FAR puede ser transmitida a otras personas y pueden detectarse hasta en un 12% de las infecciones recientes por VIH-1.²⁶

Transmisión

La transmisión de VIH-1 puede producirse (tabla 3) a través del contacto sexual (homo/heterosexual), con la sangre y hemoderivados, los trasplantes hísticos, y por contagio de la madre infectada a su hijo durante el embarazo, parto, período perinatal o lactancia materna (transmisión vertical).

Tabla 3. Riesgo de transmisión del VIH-1 (%)²⁷

| | |
|---|------------|
| Transfusión de sangre de fuente infectada por VIH-1 | 90 |
| Relación anal receptiva no protegida con varón infectado por VIH-1 | 0,5–3 |
| Intercambio de jeringuillas con un paciente infectado | 0,67 |
| Punción percutánea con objetos contaminados por VIH-1 | 0,3 |
| Contacto con mucosas o piel no intacta con sangre infectada por VIH-1 | 0,09 |
| Relación vaginal receptiva con varón infectado por VIH-1 | 0,05–0,8 |
| Relación vaginal o anal insertiva con persona infectada por VIH-1 | 0,05–0,065 |
| Relación orogenital receptiva e insertiva con persona infectada por VIH-1 | 0,005–0,01 |

Transmisión por contacto sexual

Es la forma más frecuente de contagio, especialmente a través de relaciones heterosexuales en los países subdesarrollados. Se ha demostrado la presencia de VIH-1 en el líquido seminal, tanto en células mononucleares infectadas como de forma libre. El número de viriones es particularmente elevado en aquellas situaciones en las que aumenta el número de linfocitos y monocitos del líquido seminal (estados de inflamación genital como uretritis y epididimitis), hecho relacionado con la presencia de

otras enfermedades de transmisión sexual (ETS). También se han encontrado VIH-1 en las secreciones cervicales y el flujo vaginal.

En esta vía de transmisión existe una fuerte asociación entre el tipo y estado de la mucosa expuesta, así como el trauma al que está sujeta. La transmisión a partir del semen es 8 veces más efectiva que las secreciones cérvico-vaginales.

El uso de preservativos, aunque no ofrece una protección absoluta, ha demostrado ser eficaz en la prevención de las ETS, incluyendo la infección por VIH-1.²⁸

Transmisión por sangre y hemoderivados

Esta forma de contagio comprende la transfusión de sangre infectada y de productos sanguíneos derivados de ella, excluyendo la gammaglobulina hiperinmune, inmunoglobulina de la hepatitis B, vacuna de la hepatitis B derivada del plasma e inmunoglobulina Rh₀. Los procesos que se siguen para la obtención de estos productos inactivarían o removerían el VIH-1.

Actualmente, los países desarrollados han adoptado una serie de medidas que han reducido extremadamente la transmisión de la infección a partir de donantes de sangre (y derivados), tejidos y semen. Se han excluido los donantes con actividades de riesgo o con marcadores de hepatitis B o C y serología luética, y además se criba cualquier muestra en busca de ácido nucleico de VIH-1, antígeno p24 y de anticuerpos anti-VIH-1 mediante EIA, prueba que de resultar positiva, se sigue de una prueba de confirmación con inmunotransferencia western. De todos modos, no es posible eliminar por completo el riesgo de transmisión del VIH-1 por medio de transfusiones, ya que las técnicas actuales no son capaces de detectar la baja concentración plasmática de ARN vírico (carga vírica plasmática –CVP– en copias/ml) existente durante las dos primeras semanas del contagio, cuando la viremia todavía es demasiado baja. La posibilidad de transmisión a través de factores de coagulación se ha eliminado mediante el tratamiento por calor durante el proceso. Por otro lado, antes de realizar un trasplante, los tejidos de los donantes se someten a pruebas de detección sistemática para descartar la infección por VIH-1.

En los UDVP compartir enseres (agujas, jeringuillas, agua para disolver la droga, o algodón para filtrarla) infectados para la inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea de la droga, constituyen vías de transmisión conocidas.

En personal sanitario, el riesgo de transmisión de VIH-1 a través de pinchazos cutáneos o de exposición mucocutánea accidentales con sangre de una persona infectada por VIH-1 también se ha documentado, en relación con exposiciones a volúmenes elevados de sangre o de gran infectividad, contactos prolongados o existencia de una puerta de entrada.

Transmisión maternoinfantil (transmisión vertical)

La transmisión maternoinfantil es la causa de prácticamente todos los casos de infección por VIH-1 en niños. La transmisión puede ocurrir en cualquier momento, pero la mayoría ocurre al final del embarazo y durante el parto. La tasa de transmisión vertical ha variado en diferentes estudios entre 13%–48%, dependiendo del lugar de estudio y de si las madres infectadas amamantaban o no a sus hijos,²⁹ dado que la lactancia materna es también una forma de transmisión muy efectiva, causando el 40% de los casos de transmisión vertical en países subdesarrollados.³⁰

En el riesgo de transmisión vertical influyen factores maternos, víricos, placentarios, obstétricos, fetales, neonatales, lactancia, etc.), no obstante el más determinante es la CVP de la madre durante el embarazo y en el momento del parto.³¹ Existe una clara correlación entre el nivel de CVP materna y riesgo de transmisión. Sin embargo, no existen valores de CVP por encima o debajo de los cuales se garantice la ocurrencia o ausencia de la transmisión, respectivamente.^{32,33} Además, este riesgo es 5 veces mayor si existen cepas resistentes al AZT independientemente de la CVP.³⁴

Las estrategias más importantes para intentar disminuir la transmisión vertical, además de evitar la lactancia materna, han sido el TARGA y la cesárea programada.^{35,36}

Epidemiología

En 26 años desde el inicio de la epidemia, más de 60 millones de personas se han infectado por VIH-1, y la enfermedad se ha convertido en una de las más devastadoras de la historia. El sida constituye la principal causa de mortalidad en África subsahariana, y la cuarta en el mundo.

Infección en el mundo

A finales de 2007 la prevalencia estimada de infectados vivos por VIH-1 era de 33,2 millones, afectando en el 46% a mujeres y en el 93% a adultos. La incidencia de infección durante este año fue de 2,5 millones, el 84% eran adultos, y la mortalidad por sida fue de 2,1 millones, el 81% eran adultos (Tabla 4). En países subdesarrollados, la proporción entre mujeres y varones infectados es aproximadamente de 1:1.

La incidencia de sida es un buen indicador para valorar la frecuencia y evolución de los estadios avanzados de la infección por VIH en la población. También es un indicador importante para evaluar la efectividad del diagnóstico precoz y tratamiento de la infección, intervenciones de mayor impacto en la evolución de la enfermedad. Para disminuir los casos de sida es necesario potenciar la prevención primaria, así como promover el diagnóstico precoz y el consejo en los que hayan tenido conductas de riesgo. De este modo, la tendencia favorable en la incidencia de sida de diversos países se relaciona con programas de prevención y cambios de comportamiento. Sin embargo, debido al crecimiento de la población y al beneficio del TARGA sobre la esperanza de vida, el número de infectados por VIH sigue aumentando, por lo que la incidencia de sida no es un indicador adecuado para valorar la frecuencia de infecciones nuevas.

Se considera que la prevalencia mundial de infección por VIH se ha mantenido estable desde el año 2001, y que en conjunto, la tasa de incidencia de la infección se ha estabilizado en la mayoría de países desde que alcanzara su máximo a finales de los noventa. África subsahariana es la región con la carga máxima de la epidemia y Sudáfrica es el país con mayor incidencia del mundo.

En Asia, la mayor prevalencia de VIH-1 se manifiesta en el sureste asiático. Las epidemias en Europa oriental y Asia central continúan creciendo, afectado a un número cada vez mayor de mujeres. Los países con mayor número de personas infectadas por VIH-1 son Ucrania y la Federación de Rusia, aunque Uzbekistán es el que actualmente padece la mayor epidemia de Asia central. El principal grupo de transmisión sigue siendo el de los UDVP (62%), pero aumenta la transmisión por prácticas heterosexuales (37%).

Tabla 4. *Epidemiología de la infección por VIH y sida en el mundo, en 2001 y 2007*

| | Infectados vivos por VIH | Nuevas infecciones por VIH | Prevalencia infección en adultos (15-49 años) (%) | Mortalidad por sida |
|---|---|---|--|---|
| África subsahariana | | | | |
| 2001 | 20,9 x10 ⁶ (19,7–23,6 x10 ⁶) | 2,2 x10 ⁶ (1,7–2,7 x10 ⁶) | 5,8 (5,5–6,6) | 1,4 x10 ⁶ (1,3–1,9 x10 ⁶) |
| 2007 | 22,5 x10 ⁶ (20,9–24,3 x10) | 1,7 x10 ⁶ (1,4–2,4 x10 ⁶) | 5,0 (4,6–5,5) | 1,6 x10 ⁶ (1,5–2,0 x10 ⁶) |
| Oriente medio y África del norte | | | | |
| 2001 | 300 000 (220 000–400 000) | 41 000 (17 000–58 000) | 0,3 (0,2–0,4) | 22 000 (11 000–39 000) |
| 2007 | 380 000 (270 000–500 000) | 35 000 (16 000–65 000) | 0,3 (0,2–0,4) | 25 000 (20 000–34 000) |
| Asia sur y sureste | | | | |
| 2001 | 3,5 x10 ⁶ (2,9–4,5 x10 ⁶) | 450 000 (150 000–800 000) | 0,3 (0,2–0,4) | 170 000 (120 000–220 000) |
| 2007 | 4,0 x10 ⁶ (3,3–5,1 x10) | 340 000 (180 000–740 000) | 0,3 (0,2–0,4) | 270 000 (230 000–380 000) |
| Asia este | | | | |
| 2001 | 420 000 (350 000–510 000) | 77 000 (4 900–130 000) | <0,1 (<0,2) | 32 000 (28 000–49 000) |
| 2007 | 800 000 (620 000–960 000) | 92 000 (21 000–220 000) | 0,1 (<0,2) | 43 000 (26 000–64 000) |
| Oceanía | | | | |
| 2001 | 26 000 (19 000–39 000) | 3 800 (3 000–5 600) | 0,2 (0,1–0,3) | <500 (1100) |
| 2007 | 75 000 (53 000–120 000) | 14 000 (11 000–26 000) | 0,4 (0,3–0,7) | 1 200 (<500–2 700) |
| Latinoamérica | | | | |
| 2001 | 1,3 x10 ⁶ (1,2–1,6 x10 ⁶) | 130 000 (56 000–220 000) | 0,4 (0,3–0,5) | 51 000 (44 000–100 000) |
| 2007 | 1,6 x10 ⁶ (1,4–1,9 x10 ⁶) | 100 000 (47 000–220 000) | 0,5 (0,4–0,6) | 58 000 (49 000–91 000) |
| Caribe | | | | |
| 2001 | 190 000 (180 000–250 000) | 20 000 (17 000–25 000) | 1,0 (0,9–1,2) | 121 000 (13 000–21 000) |
| 2007 | 230 000 (210 000–270 000) | 17 000 (15 000–23 000) | 1,0 (0,9–1,2) | 11 000 (9 800–18 000) |
| Europa del este y Asia central | | | | |
| 2001 | 630 000 (490 000–1,1 x10 ⁶) | 230 000 (98 000–340 000) | 0,4 (0,3–0,6) | 8 000 (55 00–14 000) |
| 2007 | 1,6 x10 ⁶ (1,2–2,1 x10 ⁶) | 150 000 (70 000–290 000) | 0,9 (0,7–1,2) | 55 000 (42 000–88 000) |
| Europa central y occidental | | | | |
| 2001 | 620 000 (500 000–870 000) | 32 000 (19 000–76 000) | 0,23 (0,1–0,3) | 10 000 (<15 000) |
| 2007 | 760 000 (600 000–1,1 x10 ⁶) | 31 000 (19 000–86 000) | 0,3 (0,2–0,4) | 12 000 (<15,000) |
| Norteamérica | | | | |
| 2001 | 1,1 x10 ⁶ (390 000–1,6 x10 ⁶) | 44 000 (40 000–63 000) | 0,6 (0,4–0,8) | 21 000 (18 000–31 000) |
| 2007 | 1,3 x10 ⁶ (480 000–1,9 x10 ⁶) | 46 000 (38 000–68 000) | 0,6 (0,5–0,9) | 21 000 (18 000–31 000) |
| TOTAL | | | | |
| 2001 | 29,0 x10 ⁶ (26,9–32,4 x10 ⁶) | 3,2 x10 ⁶ (2,1–4,4 x10 ⁶) | 0,8 (0,7–0,9) | 1,7 x10 ⁶ (1,6–2,3 x10 ⁶) |
| 2007 | 33,2 x10 ⁶ (30,6–36,1 x10 ⁶) | 2,5 x10 ⁶ (1,8–4,1 x10 ⁶) | 0,8 (0,7–0,9) | 2,1 x10 ⁶ (1,9–2,4 x10 ⁶) |

El Caribe es la segunda región, después de África subsahariana, con una mayor prevalencia de la infección en el mundo. La principal vía de transmisión son las prácticas heterosexuales.

En Brasil habitan más del 33% de todos los infectados por VIH-1 de Latinoamérica. La principal vía de transmisión son las prácticas heterosexuales y homosexuales entre hombres.

En Oceanía, la epidemia en Papua Nueva Guinea sigue en expansión, donde la principal vía de transmisión son las prácticas heterosexuales. En Australia y Nueva Zelanda la principal vía de transmisión son las prácticas homosexuales entre hombres.

Infección en Europa occidental y central y en Norteamérica

El número de infectados vivos por VIH-1 en estas regiones sigue creciendo debido al aumento de la esperanza de vida con el TARGA y al continuo aumento del número de nuevas infecciones en Europa occidental (permanece relativamente constante en Norteamérica desde 2002).

En los países desarrollados se diferencian tres periodos que caracterizan la infección. El primero, de 1981 a 1985, comprende desde que se descubrieron los primeros casos hasta la consecución de pruebas diagnósticas, con la consiguiente comprensión de los mecanismos de replicación vírica y posterior obtención de la medicación capaz de frenarla. En este periodo la recogida sistemática de casos permitió definir las características de la enfermedad, su historia natural, cuantificar la magnitud del problema y diseñar modelos matemáticos para predecir la evolución de la epidemia. El segundo periodo abarcó desde 1986 hasta 1996. Se disponía ya de un número limitado de medicamentos y se conocían las estrategias para prevenir y tratar algunas de las infecciones y cánceres oportunistas que se desarrollan en el sida. Algunos de aquellos tratamientos eran subóptimos, con escasa incidencia en la supervivencia y calidad de vida de los enfermos, y facilitaron la aparición de cepas resistentes a los antivíricos, comprometido a veces futuras opciones terapéuticas. El sida se convirtió en la primera causa de muerte entre los jóvenes (20–40 años) del mundo occidental. El tercer período, que comenzó en 1997, combinó tres hechos decisivos que facilitaron un gran cambio en la historia natural y pronóstico de la enfermedad: la introducción de nuevos medicamentos, la terapia combinada y la medición directa de la cantidad de virus circulante e histórico. Sin embargo, el tratamiento actual, aunque puede reducir la mortalidad más allá del 90%, aportando una vida casi o completamente normal, no

erradica el virus, es de carácter crónico, incómodo, relativamente tóxico y caro. Por otro lado, el aumento de confianza ha ido disminuyendo los esfuerzos de prevención en los países desarrollados.

En Europa occidental, el 91% de las infecciones por VIH-1 diagnosticadas en 2005 se transmitió por vía sexual: el 56% entre heterosexuales y el 35% entre hombres homosexuales. Alrededor del 75% de las infecciones por prácticas heterosexuales afectó a inmigrantes. La tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH-1 casi se duplicó durante el período 1998–2005 (de 42 casos por millón de habitantes en 1998 a 74 por millón en 2006). Hay más hombres infectados que mujeres, a pesar de que la progresión de la transmisión se traduce en un aumento en las últimas, desde el 10% de los casos diagnosticados en 1985 al 20% en 1995 y el 27% en 2003.³⁷

El Reino Unido es el país con mayor incremento de casos nuevos, los cuales en 2005 duplicaron los del año 2000. En este país la epidemia tiende a concentrarse en Londres, con el 43% de los nuevos diagnósticos del 2005. Además, aproximadamente el 33% de los afectados por VIH-1 desconocía sufrir la infección, con el consiguiente riesgo de transmisión de la enfermedad. El 75% de los nuevos diagnósticos de transmisión heterosexual correspondió a personas originarias de otros países, principalmente de África subsahariana. De hecho, las personas originarias de esta región constituyen actualmente el grupo mayoritario con la infección por VIH-1 en el Reino Unido, ligeramente por encima de los hombres con prácticas homosexuales. Aún así, cerca del 33% de las nuevas infecciones en el Reino Unido se dan entre estos hombres.

En Europa occidental, la prevalencia de infección por VIH-1 entre hombres homosexuales es del 10%-20%. Diversos informes en Francia, España, Suiza y Reino Unido revelan un aumento de la práctica de las relaciones sin protección en esta población. Otros países de la región están experimentando un aumento de incidencia de la infección en hombres homosexuales, del 40%–75% según el país, entre los años 2001 y 2005. Este incremento va asociado a aumento de otras ETS, indicando aumento de las conductas sexuales de riesgo en esta población.

La efectividad de los programas de reducción de riesgos entre UDVP es evidente en diversos países y ciudades europeas. El número de nuevas infecciones entre UDVP disminuyó un 31% en Portugal, entre los años 2001–2005, y un 83% en Holanda, entre 2002–2005. En Barcelona y Sevilla, la prevalencia de casos en este grupo de riesgo disminuyó a la mitad entre 1995 y 2001–2003 (del 44% al 21% y 22%, respectivamente).

La epidemia en Europa central permanece baja en comparación con el resto de Europa. La vía de transmisión predominante varía según los países, aunque mayoritariamente es por relaciones heterosexuales.

En las repúblicas bálticas la epidemia parece haberse estabilizado. Sin embargo, Estonia sigue registrando la tasa de incidencia más elevada (504 en un millón) y la más alta prevalencia (1,3% en 2005) de toda Europa. El uso de material no estéril por los UDVP es la vía de transmisión más frecuente.

En los EUA el factor de riesgo más común de la infección por VIH-1 sigue siendo la práctica de relaciones homosexuales entre hombres (44% de los casos de infección y de sida comunicados entre 2001–2004), seguido por la práctica de relaciones heterosexuales (34%) y por el uso de material no estéril en los UDVP (17%). Aunque los hombres siguen constituyendo el 75% de las nuevas infecciones por VIH-1, la proporción de mujeres afectas ha aumentado considerablemente (15% antes de 1995 vs. 27% en 2004). La vía de contagio en el 65% de los hombres es la práctica de relaciones homosexuales, y en el 75% de las mujeres la práctica de relaciones heterosexuales.

En Canadá, el 46% de los nuevos casos de infección por VIH-1 diagnosticados en 2005 corresponde a hombres homosexuales, el 37% a la práctica de relaciones heterosexuales (casi el 50% entre inmigrantes) y el 14% al uso de material no estéril en los UDVP. En 2005 aumentaron los nuevos casos en mujeres (27% vs. 24% en 2002).

Se estima que tanto en los EUA como en Canadá el 25% de los infectados por VIH-1 desconocen estarlo. Asimismo, la epidemia sigue afectando mayoritariamente a la población afroamericana e hispanica de los EUA y a la aborigen de Canadá (en estos últimos la principal vía de contagio es el uso de material no estéril en los UDVP).

Infección en España

La tasa de diagnósticos de infección por VIH-1 ha disminuido más de un 70% desde principios de 1990 en las comunidades autónomas que disponen de esta información. Las nuevas infecciones en UDVP han disminuido y, aunque la transmisión heterosexual no ha sufrido cambios importantes, ha pasado a ser la primera causa de las nuevas infecciones. La tasa de diagnósticos de VIH-1 ha disminuido tanto en la población autóctona como en inmigrantes; no obstante, los cambios demográficos hacen que crezca el porcentaje de diagnósticos de VIH-1 entre inmigrantes. Recientemente ha aumentado la incidencia de ETS en hombres con prácticas homosexuales, lo que alerta

sobre un posible incremento en la transmisión del VIH-1 en este colectivo. El número de infectados por VIH-1 vivos en España se mantiene entre 100 000 y 150 000 (2,4 a 3,6 por 1 000 habitantes).

Desde el inicio de la epidemia hasta finales de 2005 se habían notificado 72 099 casos de sida, y el país sigue siendo uno de los de mayor incidencia de sida en Europa occidental. A pesar del TARGA, se estima que en 2005 se diagnosticaron 1 873 casos de sida (4,8 por 100 000 habitantes), una incidencia 11,5% menor que en 2004, con descensos similares entre hombres y mujeres. El 76,8% de los diagnósticos de sida recayeron en hombres y la edad media al diagnóstico se mantiene en torno a los 40 años. La proporción de casos en menores de 13 años se sitúa en el 0,3%. La mortalidad por sida en 2005 fue de 1 492 muertes (3,61 por 100 000 habitantes).

Entre los casos de sida notificados en 2005, el 47,8% afectó a UDVP (el grupo más numeroso, aunque disminuyó un 9% respecto al año anterior, manteniéndose la tendencia iniciada años atrás), el 30,6% afectó a personas que mantuvieron relaciones heterosexuales sin protección (más frecuente en hombres, aunque en mujeres esta vía de contagio adquiere gran importancia, al representar el 52,3% de los diagnósticos de sida de 2005), y el 15,4% a hombres homosexuales (el 20,1% de los que afectan a hombres). Los casos atribuidos a relaciones sexuales sin protección también descendieron en relación al año anterior. La incidencia de sida de transmisión madre-hijo se mantiene alrededor de los 10 casos desde 2002.

Hasta 1997 la proporción de casos de sida en la población inmigrante se mantuvo por debajo del 3%, siendo a partir de 1998 cuando se detectó una tendencia ascendente, alcanzando el 16,5% de los diagnósticos de sida de 2005. El 77,3% de estos casos proceden de África y Latinoamérica. Las relaciones heterosexuales constituyen la principal vía de transmisión entre los africanos, agrupando al 64,6% de los casos diagnosticados hasta junio de 2005. Entre los latinoamericanos, la relación homosexual entre hombres fue el mecanismo de transmisión más frecuente, concentrando el 45,5% de los casos diagnosticados.

El 36,5% de las personas que debutaron con sida en 2004 no conocía su infección. Esta proporción asciende a 58,5% en personas que se infectaron por relaciones heterosexuales y 54,6% por relaciones homosexuales entre hombres.

En el periodo 2002-2005 la TBC de cualquier localización siguió siendo la enfermedad indicativa de sida más frecuente, afectando al 29,3% de los casos, seguida de la neumonía por *P. jiroveci* (22,4%) y la candidiasis esofágica (14,5%).³⁸

En Cataluña, hasta el final de 2007 se declararon 4 484 personas infectadas por VIH-1. De estos, 3 479 son hombres (77,6%) y 1 005 mujeres (22,4%), la mayoría (47,9%) localizados en la ciudad de Barcelona. En los últimos 2 años, el 42% de los nuevos diagnósticos responde a prácticas heterosexuales (30,2% hombres, 88,8% mujeres), el 45,3% en hombres con prácticas homo/bisexuales, y el 8,3% a UDVP.³⁹

Inmunopatogenia y fases de la enfermedad

La característica fundamental de la infección por VIH-1 es el desarrollo de profunda inmunodepresión, resultado de una progresiva deficiencia, cuantitativa y cualitativa, de los LT CD4, cuya función es la de ayuda o inducción de la respuesta inmunitaria.

Cuando el número de LT CD4 desciende por debajo de un cierto nivel, aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades oportunistas, en particular infecciones y neoplasias, que son las que definen el sida. De todos modos, la aparición de inmunodepresión no es el único factor a tener en cuenta en la patogenia de la infección por VIH-1, puesto que algunas enfermedades oportunistas (e.g. SK y alteraciones neurológicas) pueden aparecer antes de que se comprometa de forma grave el sistema inmunitario.

A continuación se describen los efectos patógenos del virus y los acontecimientos inmunopatogénicos que ocurren en el transcurso de la infección por VIH-1 no tratada, que varían en los distintos períodos de la enfermedad (figura 2).^{40,41,42}

Primoinfección, viremia inicial y diseminación vírica

Los acontecimientos asociados a la primoinfección, con diseminación vírica a los órganos linfoides, son probablemente determinantes del curso subsiguiente de la enfermedad y del establecimiento de la infección crónica y persistente. Estos acontecimientos varían ligeramente con la vía de contagio.⁴³ Cuando ésta ocurre por entrada directa de VIH-1 al torrente sanguíneo, se produce depuración de los virus circulantes en los órganos linfoides, donde tiene lugar la replicación vírica. Cuando la vía de contagio es vaginal, rectal, uretral o gastrointestinal, las células dendríticas de estas mucosas contactarían con los virus mediante el receptor celular DC-SIGN,

transmitiéndolos a los LT CD4 una vez en los ganglios linfáticos de drenaje. En este proceso, las células dendríticas, dependiendo de su estado madurativo, pueden infectarse directamente o simplemente vehicular los virus para que contacten con los LT CD4.^{13,15}

Una vez infectados los LT CD4, tiene lugar el período de multiplicación rápida del VIH-1 que ocurre entre las 2 y 4 semanas siguientes a la infección por el virus, intensificándose la replicación vírica hasta que se manifiesta la respuesta inmunitaria específica frente al VIH-1 (respuesta humoral, con secreción de anticuerpos neutralizantes, y respuesta celular, con expansión de clonas de linfocitos T CD8 citotóxicos -LT CD8-). Durante este tiempo se produce una gran viremia, con rápida diseminación de virus a los órganos linfoides, cerebro, y otros tejidos. Posiblemente, la velocidad de progresión de la enfermedad está relacionada con la viremia existente al año del contagio (viremia en estado estacionario o nivel basal vírico -*viral set point*-), cuyo valor tiene implicación pronóstica (los infectados con baja viremia en estado estacionario progresan a sida más lentamente que los que la presentan muy elevada).

Periodo de latencia clínica: establecimiento de infección crónica y persistente

A pesar de que tras la primoinfección se activa una potente respuesta inmunitaria celular y humoral, el VIH-1 generalmente logra evadir su total eliminación.⁴⁴ Se constituye un fondo de reserva de células con infección latente crónica, persistiendo un grado variable de replicación vírica que se mantiene aproximadamente una mediana de 10 años, durante los que la mayoría de pacientes permanecen asintomáticos (en países desarrollados).⁴⁵ El TARGA ha prolongado este periodo, aunque falta definir el alcance global de este beneficio.

El modo por el que el VIH-1 evade el control del sistema inmunitario podría estar relacionado con la desaparición de las clonas de LT CD8 con mayor eficiencia anti-VIH-1, probablemente debido a una sobreexposición a los antígenos víricos durante la gran viremia inicial. Un segundo mecanismo estaría relacionado con la proteína *Nef* vírica, que hace disminuir la expresión de moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I en la superficie de las células infectadas, y con ello, disminuiría la capacidad de los LT CD8 de reconocerlas y eliminarlas. Este déficit no se vería compensado por los linfocitos citolíticos naturales (LCN), con actividad citolítica no restringida por el CPH y no mediada por opsonización de las células blanco. Además, la evasión inmunitaria del VIH-1 también estaría relacionada con la gran habilidad que el

virus tiene para mutar y enmascarar la configuración de sus receptores, y con ello, escabullirse de los anticuerpos neutralizantes y la vigilancia de los LT CD8. Este mecanismo, sin embargo, actuaría principalmente una vez establecida la infección crónica.⁴⁶

Las células infectadas por VIH-1 también escaparían al control de los LT CD8 por su secuestro en santuarios inmunitarios (e.g. sistema nervioso central), así como la segregación de los LT CD8 específicos frente al VIH-1 (y de sus precursores) en sangre periférica, donde la replicación vírica es relativamente escasa, en lugar del tejido linfático, principal localización de la replicación y diseminación vírica. Asimismo, como la infección compromete especialmente a los LT CD4,⁴⁷ la integridad de las reacciones inmunitarias específicas del antígeno, tanto de la inmunidad humoral como de la celular, se ven comprometidas.

Por otro lado, el continuo reservorio de LT CD4 en estado de infección latente contribuye a la persistencia del virus. Durante el curso de la primoinfección, el reservorio de células en estado de postintegración latente queda establecido de forma temprana. A pesar del control prolongado (hasta 3 años) de la viremia a niveles de escasa CVP, este reservorio de LT CD4 infectados persiste, obstaculizando en gran manera la erradicación del VIH-1.

A lo largo de este periodo, y salvo algunas excepciones, se produce una disminución progresiva del número de LT CD4 sanguíneos. La rapidez de este proceso, junto con la viremia, son buenos predictores del patrón evolutivo clínico y del desarrollo de enfermedad avanzada.⁴⁸

Enfermedad avanzada por VIH-1

En ausencia de tratamiento o cuando éste no ha controlado adecuadamente la replicación vírica, tras el periodo de latencia clínica, los LT CD4 disminuyen por debajo de un nivel crítico (<200 células/ μl), existiendo gran vulnerabilidad a sufrir enfermedades oportunistas. Con la instauración de TARGA y la profilaxis de enfermedades oportunistas graves no es raro conseguir supervivencias de varios meses con cifras de LT CD4 $\leq 10/\mu\text{l}$, tras los que la defunción suele acontecer a consecuencia de neoplasias o infecciones oportunistas que se benefician de la extrema inmunodepresión.

Supervivientes a largo plazo

De forma empírica, actualmente se consideran supervivientes a largo plazo los pacientes que sobreviven ≥ 20 años tras el contagio. En la mayoría de los casos, la enfermedad se encuentra avanzada, con inmunodeficiencia grave, y muchos experimentan infecciones oportunistas. Algunos pacientes permanecen estables durante años con cifras de LT CD4 $\leq 200/\mu\text{l}$, posiblemente por los efectos beneficiosos del tratamiento antirretrovírico y de la profilaxis contra las infecciones oportunistas, aunque probablemente también contribuyen factores dependientes del virus (menor virulencia) y/o del huésped (cantidad y calidad de la reacción inmunitaria específica frente al VIH-1).

Pacientes que no progresan a largo plazo

Transcurridos ≥ 10 años del contagio, $< 5\%$ de los infectados por VIH-1 se mantienen estables en ausencia de tratamiento antirretrovírico, sin presentar enfermedades relacionadas con el VIH-1 y con cifras sostenidas de LT CD4 ≥ 600 células/ μl . Su CVP suele ser baja ($< 20-50$ copias/ml), las pruebas de función inmunitaria normales y conservan la arquitectura de los ganglios linfáticos.⁴⁹

Probablemente representan un grupo heterogéneo de pacientes en los que la falta de progresión de la enfermedad puede explicarse por la existencia de algún defecto vírico, por factores dependientes del huésped (variantes genéticas del CPH o de los receptores celulares)⁵⁰ o por la combinación de ambos.

Fisiopatología

Cometido de los órganos linfoides

Inicialmente, la infección por VIH-1 se localiza principalmente en los órganos linfoides, donde se replica, y desde donde se propaga a todo el organismo. La viremia es reflejo directo del grado de replicación vírica. La afección de los ganglios linfáticos es común, incluso en pacientes en los que la enfermedad cursa sin linfadenopatía detectable. Las adenopatías reflejan la activación celular y la respuesta inmunitaria del tejido linfático frente al virus, y se caracterizan por una hiperplasia folicular o de los centros germinales.

En la mayoría de pacientes sin tratamiento antirretrovírico, en las fases iniciales de la infección, los viriones extracelulares son atrapados en las prolongaciones de las células dendríticas foliculares (CDF) de los centros germinales de los ganglios linfáticos. Este proceso y la generación de una respuesta inmunitaria específica frente al VIH-1 probablemente contribuyen a la rápida disminución de la viremia que generalmente se observa tras el estallido inicial de la viremia en la primoinfección.

Durante los estadios tempranos de la infección, la arquitectura de los centros germinales habitualmente está preservada o incluso hiperplasiada, a causa de proliferación celular *in situ* (mayoritariamente de linfocitos B –LB–) y reclutamiento celular en los ganglios linfáticos (LB, LT CD4 y LT CD8).⁵¹

La captura de antígenos es una función fisiológica normal de las CDF, que los presentan a los LB, contribuyendo a generar LB con memoria. En la infección por VIH-1, sin embargo, los viriones atrapados en las CDF sirven de estímulo persistente para la activación celular. Aunque los virus atrapados estén rodeados por anticuerpos neutralizantes, siguen siendo infecciosos para los LT CD4 mientras estén fijados a las prolongaciones de las CDF. De este modo, los LT CD4 que migran a los centros germinales para ayudar a los LB a generar la respuesta inmunitaria específica frente al VIH-1 son vulnerables a la infección por los viriones allí atrapados. Además, estos viriones atrapados dan lugar a la secreción de citocinas proinflamatorias que inducen la expresión del VIH-1, estimulando la replicación vírica en las células infectadas. Por consiguiente, la función fisiológica normal del sistema inmunitario que contribuye a la eliminación de virus y a la generación de una respuesta inmunitaria específica, tiene consecuencias devastadoras en la infección por VIH-1.^{52,53}

A medida que la infección progresa, se va desestructurando la arquitectura de los centros germinales, junto con desaparición del entramado de las CDF y un importante descenso de su número, con lo que va disminuyendo la eficiencia de captura de los ganglios linfáticos, aumentando así la viremia. La destrucción del tejido linfático forma parte de la inmunodeficiencia de la infección por VIH-1 y contribuye a la incapacidad de desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada frente a patógenos oportunistas.

Cometido de la activación celular

El carácter crónico de la infección por VIH-1 con replicación vírica persistente, determina una continua activación del sistema inmunitario, que se caracteriza por: hiperactivación de los LB e hipergammaglobulinemia, proliferación linfocítica

espontánea, activación de monocitos, expresión de marcadores de activación en LT CD4 y LT CD8, hiperplasia de ganglios linfáticos (particularmente en los estadios iniciales de la infección), aumento de secreción de citocinas proinflamatorias, elevación de los niveles de neopterina, β 2-microglobulina, interferón (IFN) lábil a los ácidos, y de receptores solubles de interleucina (IL) 2, así como fenómenos autoinmunitarios. Existe un marcado incremento del recambio de linfocitos (LT CD4, LT CD8 y LB), que se reduce inmediatamente con el tratamiento antirretrovírico eficaz, habiendo gran correlación entre el grado de recambio de los linfocitos y las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1. Es probable que a consecuencia de esta acelerada tasa de recambio, la mortalidad celular esté aumentada.

Las citocinas son proteínas solubles que, actuando de modo auto/para/endocrino, interaccionan con receptores celulares específicos de diversas células, participando en la regulación del crecimiento y la activación de las células inmunitarias, mediando las respuestas inflamatorias e inmunitarias tanto normales como patológicas. Las citocinas desempeñan un importante papel en la expresión del VIH-1. Citocinas como IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral (TNF) α y TNF- β , factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) inducen la expresión vírica. De todas ellas, las que inducen de forma más constante y enérgica la expresión del VIH-1 son las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 e IL-6. El IFN- α e IFN- β inhiben la replicación del VIH-1, mientras que el factor transformador del crecimiento (TGF) β , IL-4, IL-10 e IFN- γ pueden unas veces inducir y otras inhibir la expresión del VIH-1 dependiendo de la situación en la que se liberan. Las CC-quimiocinas RANTES y la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1α y la MIP- 1β inhiben la infección y propagación de las cepas R5 del VIH-1, probablemente por bloqueo de la unión del virus al correceptor CCR5, mientras que el factor derivado de células del estroma 1 (SDF-1) inhibe la infección y propagación de las cepas X4 del VIH-1. La familia de citocinas de la defensina- α inhibe la replicación tanto de cepas tanto R5 como X4, por un mecanismo todavía no aclarado.

54,55

Las proteínas de la envoltura del VIH-1 pueden interactuar con receptores de los LT CD4 (moléculas CD4 y receptores de quimiocinas) incluso en ausencia de infección directa en éstos, provocando su activación, que mejora la eficiencia de la transcripción inversa, integración y propagación del VIH-1. Además, la activación celular induce la

expresión vírica en células con infección latente. Por otro lado, la exposición crónica del sistema inmunitario a un antígeno determinado puede, en último término, derivar en una incapacidad para mantener una respuesta inmunitaria adecuada a dicho antígeno. Es más, la capacidad del sistema inmunitario de responder a un amplio espectro de antígenos puede verse comprometida.^{17,56} Asimismo, la activación del sistema inmunitario puede favorecer la secreción de ciertas citocinas que pueden inducir la expresión del VIH-1, así como la muerte celular programada de LT CD4, LT CD8 y LB, con lo que la apoptosis también estaría implicada en la producción de inmunodepresión. Además, puede activarse la apoptosis en ausencia de infección celular directa a través de determinadas proteínas víricas (gp120, Tat, Vpr y Nef).^{17,57,58} La intensidad de apoptosis se correlaciona con el estado general de activación del sistema inmunitario y no con el estadio de la enfermedad.

La activación crónica del sistema inmunitario explicaría, al menos en parte, los fenómenos autoinmunitarios observados en la infección por VIH-1. Se han descrito anticuerpos contra linfocitos, plaquetas (posiblemente relacionados con la trombocitopenia de la enfermedad por VIH-1), neutrófilos, diversos componentes celulares, así como anticuerpos anticardiolípidina contra las moléculas CD4, CD43 y C1q-A, y contra las regiones variables de las cadenas α , β y γ del receptor de los LT, Fas, colágeno desnaturalizado e IL-2. También se han encontrado anticuerpos contra proteínas séricas (e.g. albúmina, inmunoglobulina, tiroglobulina) y determinantes del CPH de clase II. Posiblemente, estos últimos anticuerpos tienen relación con la reactividad cruzada que presentan estos determinantes con las proteínas víricas gp120 y gp41, y podrían ser responsables de la eliminación de las células con estos receptores por medio de la reacción inmunitaria de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

Distintos microorganismos pueden contribuir en la patogenia del VIH-1 mediante la inducción de la expresión del VIH-1 en un proceso íntimamente relacionado con la activación celular.

Células blanco del VIH-1

Las únicas células en las que se ha demostrado inequívocamente infección por VIH-1 y que, por lo tanto, mantienen la replicación vírica, son las células de la estirpe de los monocitos/macrófagos y los LT CD4. Este tropismo determina el acceso del VIH-1 a los santuarios inmunitarios del organismo y la reducción del número de LT

CD4, respectivamente. Sin embargo, cualquier célula que exprese la molécula CD4 junto con las moléculas correceptoras podría potencialmente ser infectada por VIH-1. Las células dendríticas circulantes expresan bajos niveles de CD4, y dependiendo de su estado de maduración pueden infectarse, al igual que las células epidérmicas de Langerhans, que también expresan la molécula de CD4. Asimismo, se ha demostrado *in vitro* que células y líneas celulares que expresan niveles bajos o no detectables de CD4, o sólo ARNm para CD4, pueden ser infectadas por VIH-1, aunque la relevancia de estos hallazgos es cuestionable. De este modo, se ha observado infección en una gran variedad de células: CDF, megacariocitos, eosinófilos, astrocitos, oligodendrocitos, microglía, LT CD8, LB, LCN, células epiteliales renales, células cervicales, células de la mucosa rectal e intestinal (enterocromafinas, globulosas y del epitelio columnar), células trofoblásticas, células del hígado, del pulmón, corazón, glándulas salivares, ojos, próstata, testículos y adrenales. También se ha demostrado que las células precursoras tímicas, que expresan bajos niveles de CD4, pueden infectarse *in vitro*. Como estas células pueden estar implicadas en la regeneración de los LT CD4, es posible que su infección y depleción contribuya, al menos en parte, a la discapacidad de reconstitución total de los LT CD4 en ciertos pacientes en los que la medicación antirretrovírica ha suprimido la replicación vírica a valores de CVP <20-50 copias/ml. Por otro lado, se ha demostrado, *in vivo*, la infección de células precursoras de los monocitos CD34 en pacientes con enfermedad avanzada. Es probable que estas células expresen también niveles bajos de CD4.

Como se ha comentado anteriormente, el VIH-1 utiliza para unirse, fusionarse y penetrar en las células blanco el receptor CD4 junto con el correceptor CXCR4 o CCR5. Generalmente la forma de transmisión vírica es un virus R5, que predomina durante los estadios iniciales de la infección. En el 40% de los infectados se produce una transición a predominancia de virus X4, que está asociada con una progresión relativamente rápida de la enfermedad.

Anomalías de los LT

Las anomalías de los LT en la infección por VIH-1 son tanto cuantitativas como cualitativas. El grado de disfunción aumenta con la progresión de la enfermedad, afectando a la globalidad del sistema inmunitario, poniendo de manifiesto la gran dependencia del mismo a la función inductora/colaboradora de los LT CD4. Incluso en estadios precoces de la infección, con un número de LT CD4 en el límite bajo de la

normalidad, existe disfunción de los LT, que a lo largo de la infección irán mostrando alteración de cada una de sus funciones. En las fases avanzadas de la enfermedad, prácticamente todos los defectos inmunitarios pueden explicarse, en última instancia, por la disminución cuantitativa de los LT CD4, ya que al ser éstos facilitadores de la respuesta humoral, su disminución conduce a un desbalance en la respuesta de los LT a favor de la respuesta celular (estimulación de la proliferación y actividad lítica de los LT CD8 y de los LCN).

Como las principales células blanco del VIH-1 son las células de la estirpe de los monocitos/macrófagos y los LT CD4, las distintas respuestas inmunitarias que se desencadenan frente a la infección pueden contribuir a su depleción y generar la disfunción inmunitaria. En el curso de la infección se eliminan tanto células infectadas como no infectadas pero con proteínas solubles víricas (principalmente gp120) unidas a moléculas CD4, por mediación de anticuerpos específicos frente al VIH-1 que reconocerían estas proteínas y cooperarían con la CCDA para eliminar estas células.^{23,59}

Una de las primeras alteraciones que se detectan es un defecto en la respuesta a los antígenos de recuerdo remotos, como el toxoide tetánico y los antígenos de la gripe. Los defectos de respuesta a los antígenos solubles van seguidos de la pérdida de la capacidad de proliferación de los LT en respuesta a los aloantígenos y, posteriormente, a los mitógenos.

La disfunción de los LT CD4 responde tanto a la acción vírica (directa citopática e indirecta, por alteración de la señalización intracelular) como a la incapacidad de regeneración del sistema inmunitario. Las diferencias en los mecanismos de agresión celular entre las diferentes cepas víricas están determinadas en su mayor parte por la secuencia de la gp120 de la envoltura vírica.

A medida que progresa la enfermedad disminuyen los LT CD4 que expresan CD28 (molécula necesaria para su activación). Además, los LT CD4 pueden expresar marcadores de finalización de la activación, como HLA-DR, CD38 y CD45RO. Por otro lado, los LT CD4 expresan niveles anormalmente bajos del ligando CD40, fenómeno que podría explicar la disregulación funcional de los LB.

Determinantes no polimórficos del CPH de clase I comparten cierta homología con las proteínas gp120 y gp41 del VIH-1, con la posibilidad de estimular la producción de autoanticuerpos contra determinantes propios del CPH. De hecho, se han encontrado anticuerpos contra moléculas de HLA-DR séricos, que podrían contribuir a eliminar las

células que expresan esta molécula mediante CCDA. Estos anticuerpos podrían también inhibir ciertas funciones de los LT en relación con las moléculas de HLA-DR.

Asimismo, el número de LT CD8 muestra variaciones durante la infección. Estos linfocitos secretan una variedad de factores solubles que inhiben la replicación del VIH-1 (quimiocinas RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β y defensinas α 1, 2 y 3). Tras la resolución de la primoinfección aguda, la cifra de LT CD8 aumenta por encima de la normalidad, y puede permanecer elevada durante el estadio clínico latente de la enfermedad, reflejando, al menos en parte, la expansión de clones de LT CD8 específicas frente al VIH-1. Durante los estadios finales de la enfermedad puede haber una reducción significativa tanto del número como de la capacidad citolítica de los LT CD8, de causa no demasiado clara. Sin embargo, con la progresión de la enfermedad los LT CD8 sufren un cambio de fenotipo, con expresión de marcadores de activación como el HLA-DR y ausencia de expresión del receptor IL-2 (CD25), con pérdida del potencial clonogénico. Se ha sugerido que el fenotipo de los LT CD8 puede tener significación pronóstica, y que el fenotipo HLA-DR+/CD38- se relacionaría con estabilización de la cifra de LT CD4 tras la seroconversión, mientras que el fenotipo HLA-DR+/CD38+ lo haría con un curso más agresivo y peor pronóstico. Además de las alteraciones de los LT CD8 específicos frente al VIH-1, se han demostrado alteraciones funcionales en otros LT CD8 con restricción del CPH, como los dirigidos contra el virus de la influenza y el CMV. Las alteraciones de los LT CD8 probablemente se interrelacionan con la cuantía de la pérdida de LT CD4, ya que la integridad funcional de los primeros depende, en parte, del correcto funcionalismo de los segundos.⁶⁰

Anomalías de los LB

El defecto predominante en los LB en la infección por VIH-1 consiste en una activación aberrante, con proliferación y secreción espontánea de inmunoglobulinas, TNF- α e IL-6. El VIH-1 o sus productos (e.g. porciones de la proteína gp41 de la envoltura) pueden inducir la activación policlonal de LB. Además, estos LB muestran disminución de la capacidad de desarrollar una reacción proliferativa en respuesta a la unión de un antígeno con la IgM de su superficie y de diferenciar la respuesta de diferentes estímulos.

El estado de activación aberrante de los LB se manifiesta por la presencia de hipergammaglobulinemia, inmunocomplejos y autoanticuerpos circulantes, así como respuesta pobre a las inmunizaciones primarias y secundarias con antígenos proteicos y

polisacáridos. Probablemente, estas alteraciones en los LB son parcialmente responsables de la vulnerabilidad a padecer ciertas infecciones bacterianas en los estadios avanzados de la enfermedad. La activación aberrante podría, igualmente, estar relacionada con la incidencia aumentada de linfomas B vinculados con el VEB en los pacientes infectados por VIH-1.

Los LB de los pacientes infectados por VIH-1 expresan en su superficie niveles anormalmente bajos de HLA-DR y CD21. La interacción entre los LB y los LT CD4 está alterada, con una pobre respuesta de los LB a la asistencia de los LT CD4, en parte relacionada con la incapacidad de aumentar el número de moléculas CD25 (receptoras de la IL-2), y de proliferar en respuesta a la secreción de IL-2. Tras la asistencia de los LT CD4 también aumenta deficitariamente la expresión de moléculas CD80 y CD86 en los LB.

El número absoluto de LB puede estar disminuido, pero este fenómeno generalmente es transitorio y probablemente refleja, en parte, la redistribución de los mismos fuera de la circulación, hacia el tejido linfático. En algunos pacientes, el número de LB circulantes disminuye en los estadios avanzados de la enfermedad.

Anomalías de los monocitos-macrófagos

Generalmente, el número de monocitos circulantes se conserva a lo largo de la infección. A pesar de que las células de la línea monocítica son blanco del VIH-1 (expresan en su superficie CD4 y varios de los correceptores del virus), éste puede replicarse ampliamente en ellas sin producir excesivos efectos citopáticos, jugando un papel relevante tanto en la diseminación como en de el reservorio de la infección, obstaculizando su erradicación.⁶¹ Sin embargo, los monocitos circulantes presentan gran número de alteraciones cualitativas. Además, la infección de los precursores de los monocitos en la médula ósea puede ser la causa directa o indirecta de ciertas alteraciones hematológicas observadas en la infección por VIH-1.

Anomalías de las células dendríticas y de Langerhans

Las células dendríticas desempeñan una importante función en la iniciación y mantenimiento de la infección a causa de la capacidad del VIH-1 de unirse a sus receptores. Muchos virus quedan atrapados en las proyecciones de estas células en los órganos linfoides, que se convierten en reservorio de la infección. El VIH-1 es presentado por las células dendríticas a los LT CD4 que acuden hasta los órganos

linfoides para ayudar a los LB a propagar las respuestas humorales específicas frente al VIH-1, infectándose. Los complejos de LT CD4 y células dendríticas infectadas constituyen un microambiente óptimo para la replicación vírica.

Las células dendríticas maduras pueden infectarse por cepas tanto R5 como X4 del VIH-1, aunque tanto la eficiencia como la productividad infectiva es bastante menor que en los LT CD4.

Dependiendo del estado madurativo de las células dendríticas varía su expresión de receptores CD4 y de receptores de diversas quimiocinas que actúan como correceptores del VIH-1 (particularmente los DC-SIGN y DC-SIGNR)⁶², variando con ello su vulnerabilidad a la infección. Las células dendríticas que poseen la molécula DC-SIGN en su superficie se encuentran en el epitelio del útero, cérvix y recto, y las que poseen la DC-SIGNR, en el epitelio de los sinusoides hepáticos, en los ganglios linfáticos y en la placenta.

Anomalías de los LCN

Generalmente, en el transcurso de la infección se mantienen conservados el número global y fenotipo de LCN, sin embargo, progresivamente aparecen alteraciones funcionales, posiblemente dependientes de un defecto del mecanismo de lisis postunión, independiente de la propia maquinaria lítica celular, pero vinculado con la regulación a la baja de las moléculas de HLA-A y -B, mediado por el propio VIH-1.

La subpoblación de LCN CD16/CD56 desciende, así como lo hacen los receptores de activación celular (encargados de la función citolítica) y aumentan ciertos receptores inhibidores (encargados de inhibir la citolisis).

Respuesta inmunitaria al VIH-1

Durante la primoinfección, tras el estallido de la viremia inicial se desarrolla una fuerte respuesta inmunitaria que, por lo habitual, reduce substancialmente la viremia.^{44,63} Esta reacción, probablemente, contribuye al retraso del desarrollo definitivo y clínicamente aparente de la enfermedad durante una mediana de 10 años.

Se trata de una respuesta inmunitaria humoral y, sobre todo, celular, dirigida frente determinantes antigénicos del propio virión y proteínas víricas expresadas en la superficie de las células infectadas. Paradójicamente, los LT CD4 con receptores

específicos para el VIH-1 son las células del sistema inmunitario con mayor probabilidad de unirse al VIH-1, pero acabarán sucumbiendo tras ello, lo que conlleva a la incapacidad de generar una respuesta inmunitaria efectiva.^{64,65, 66}

En la sangre periférica de pacientes infectados por VIH-1 se identifican LT CD8 específicos del VIH-1 con restricción del CPH de clase I y actividad citotóxica (LT CD8c) o inmunorreguladora (LT CD8i). Los LT CD8c se identifican tras unas semanas de la primoinfección. A través de los receptores específicos que disponen para los antígenos del VIH-1 se unen a las células con moléculas autólogas de clase I del CPH asociadas a antígenos víricos, causando su lisis. Se han diferenciado dos tipos de actividad citotóxica, según se produzca lisis de las células blanco en cultivos sin estimulación previa (actividad citotóxica espontánea) o con un mitógeno (mediante fitohemaglutinina o anticuerpos anti-CD3). Tras la primoinfección, la calidad de respuesta específica frente al VIH-1 de los LT CD8c predice la evolución clínica: una amplia respuesta de los LT CD8c se asocia generalmente a un curso clínico más favorable.⁶⁷

Los LT CD8i expresan citocinas como el IFN- γ al ser inducidos por antígenos del VIH-1. No está claro que los LT CD8i representen una respuesta efectora distinta a la de los LT CD8c, así como tampoco la distribución de funciones entre ellos en la defensa del huésped contra la infección por VIH-1. Parece que los LT CD8i resultan de la expansión *in vivo* determinada por los antígenos del VIH-1, existiendo una correlación directa entre su número en sangre y la concentración plasmática de ARN del VIH-1.

Se han descrito otras tres formas de inmunidad celular frente al VIH-1: la CCDA, la actividad citolítica natural y la supresión de la replicación vírica mediada por LT CD8 (inhibición de la replicación del VIH-1 de forma no citolítica, sin restricción del CPH, al parecer mediada por quimiocinas CC RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β y la familia de citocinas de la defensiva- α).

La infección por VIH-1 induce una intensa respuesta de anticuerpos frente a prácticamente todas las proteínas reguladoras y estructurales del VIH-1. Sin embargo, la producción de anticuerpos con capacidad neutralizante es escasa y muy rápidamente se observa un escape vírico a los mismos.⁶⁸ Los anticuerpos frente al VIH-1 aparecen generalmente dentro de las 6 semanas de la primoinfección (o a las 12 semanas a más tardar),⁶⁹ salvo en raras excepciones (individuos con discapacidad de producción de anticuerpos específicos contra el VIH-1). La detección de estos anticuerpos constituye

la base de la mayoría de las pruebas diagnósticas de cribado de esta infección. La detección de anticuerpos fijadores del VIH-1 mediante EIA o la prueba de inmunotransferencia western preceden a la aparición de anticuerpos neutralizadores. Estos últimos suelen surgir siguiendo el descenso inicial de la viremia, fenómeno estrechamente relacionado con la aparición de LT CD8 específicos del VIH-1.

Los primeros anticuerpos que se detectan son los dirigidos en contra de productos del gen *gag*: las proteínas estructurales p24, p17 y el precursor p55. El desarrollo de anticuerpos frente a la p24 se asocia a disminución del antígeno p24 en suero. A continuación aparecen anticuerpos contra productos del gen *env*: las proteínas de la envoltura gp160, gp120, p88, y gp41; y contra productos del gen *pol*: p31, p51, y p66. Pueden observarse, además, anticuerpos dirigidos contra proteínas reguladoras del VIH-1 de bajo peso molecular producidas por los genes *vpr*, *vpu*, *vif*, *rev*, *tat* y *nef*.

Los anticuerpos antienvoltura desarrollan tanto un papel protector (anticuerpos neutralizantes del VIH-1) como, posiblemente, cooperador en la patogenia de la enfermedad por VIH-1. Los anticuerpos con un papel cooperador posiblemente se encuentran los dirigidos contra la gp41. Un título bajo de estos anticuerpos puede facilitar la infección de células que dispongan de receptores Fc de superficie, *in vitro*, en un mecanismo conocido como “potenciación de anticuerpos”. Además, los anticuerpos anti-gp120 que intervienen en la destrucción de las células infectadas por VIH-1 mediante CCDA podrían también destruir los LT CD4 no infectados si éstos han fijado la gp120 que se encuentra libremente en la circulación, en un fenómeno denominado “destrucción del espectador”.

Diagnóstico de la infección por VIH-1

El diagnóstico de la infección por VIH-1 depende de la demostración de anticuerpos frente al virus y/o de la detección directa del mismo o de sus componentes.

En marzo de 1985 se dispuso de la primera prueba diagnóstica, basada en la detección en sangre periférica de anticuerpos (anti-p24 y anti-Env) contra el VIH-1. A finales de 1995 se consiguió amplificar la secuencia de ARN del VIH-1, y en junio de 1996 detectar el antígeno vírico p24. El intervalo de tiempo entre la infección y su detección (período ventana) ha disminuido con la consecución de cada una de estas pruebas, desde los 22 días con la primera de ellas, hasta los 12 días con la segunda,

pasando por 16 días con la tercera. El desarrollo de pruebas sensibles para la monitorización de la viremia ha permitido un seguimiento mucho más minucioso de la infección. La utilización de estas pruebas junto con el recuento de los LT CD4 en sangre periférica resulta esencial en el manejo de los pacientes infectados por VIH-1.⁷⁰

Pruebas de detección de anticuerpos frente al VIH-1

Los anticuerpos frente al VIH generalmente aparecen en sangre a las 3-12 semanas de la primoinfección. La prueba estándar de cribado de la infección es el EIA (figura 3). Actualmente, la mayoría de laboratorios utiliza un kit que contiene antígenos tanto del VIH-1 como del VIH-2, de origen recombinante/sintético, útiles en la detección de la infección por ambos virus, que se actualizan continuamente con inclusión de nuevas especies.⁷¹ Con los EIA de cuarta generación actuales, que utilizan sustratos fluorescentes (*enzyme-linked fluorescent assay* o ELFA), se dispone de una elevada sensibilidad (>99,5%) aunque baja especificidad. Son causa de falsa positividad la existencia de anticuerpos frente antígenos del CPH de clase II, autoanticuerpos, hepatopatía, vacunación gripal reciente o infecciones víricas agudas. El resultado de la prueba puede ser positivo, negativo o indeterminado, atendiendo al grado de reactividad. Si el EIA es indeterminado o positivo, debe repetirse, y si resulta negativo en dos ocasiones, se puede suponer que en la lectura positiva inicial hubo un error técnico y que el sujeto no está infectado. Si la repetición resulta indeterminada o positiva, debe confirmarse el resultado con otra prueba más específica. La última aportación de las pruebas de EIA ha sido la detección simultánea del antígeno p24, lo que acorta el período ventana.

La prueba de confirmación más habitual es la de inmunotransferencia western (*Western blot*), que se basa en la separación en este medio de los distintos anticuerpos frente diferentes antígenos del VIH, en distintas bandas según su peso molecular. Existen distintos criterios de positividad emitidos o recomendados por organismos o sociedades involucrados en el diagnóstico de la infección por VIH; de ellos, el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el más específico cuando se trabaja con sueros de procedencia poblacional muy diversa.⁷² Cuando no existen bandas en los pesos moleculares correspondientes a los productos génicos del VIH la prueba se considera negativa. Por otro lado, se considera una inmunotransferencia western positiva si contiene bandas correspondientes al menos a dos de las tres proteínas del VIH: gp160, gp120 y gp41.^{70,72} Los patrones de actividad de la inmunotransferencia

western que no son positivos ni negativos se consideran "indeterminados" (muestran sólo alguna banda). Estos patrones pueden deberse a la presencia de anticuerpos en el suero del paciente con reacciones cruzadas para una de las proteínas del VIH. También pueden deberse, aunque es menos probable, a que el sujeto esté infectado por VIH y esté poniendo en marcha la respuesta por anticuerpos. En cualquier caso, debe repetirse la inmunotransferencia western al mes para confirmar si el resultado indeterminado se trataba de un patrón de respuesta muy inicial. Además, el diagnóstico de infección por VIH puede tratarse de confirmar con el análisis de captación del antígeno p24 o con alguna de las pruebas del ARN del VIH.

La inmunotransferencia western es una prueba de confirmación de la infección por VIH de excelente calidad en los pacientes con EIA positivo o indeterminado, pero es una mala prueba de detección sistemática, ya que pueden encontrarse una o más bandas hasta en un 20%-30% de individuos con EIA y PCR para el VIH negativas. Aunque esas bandas suelen ser tenues y corresponder a una reactividad cruzada, su aparición obliga a emplear otras técnicas de detección de componentes del VIH, como la PCR del ADN, la PCR del ARN, el análisis del ADN ramificado (ADNr) o la captación del antígeno p24, para asegurarse de que las bandas no indican una fase temprana de la infección por VIH.

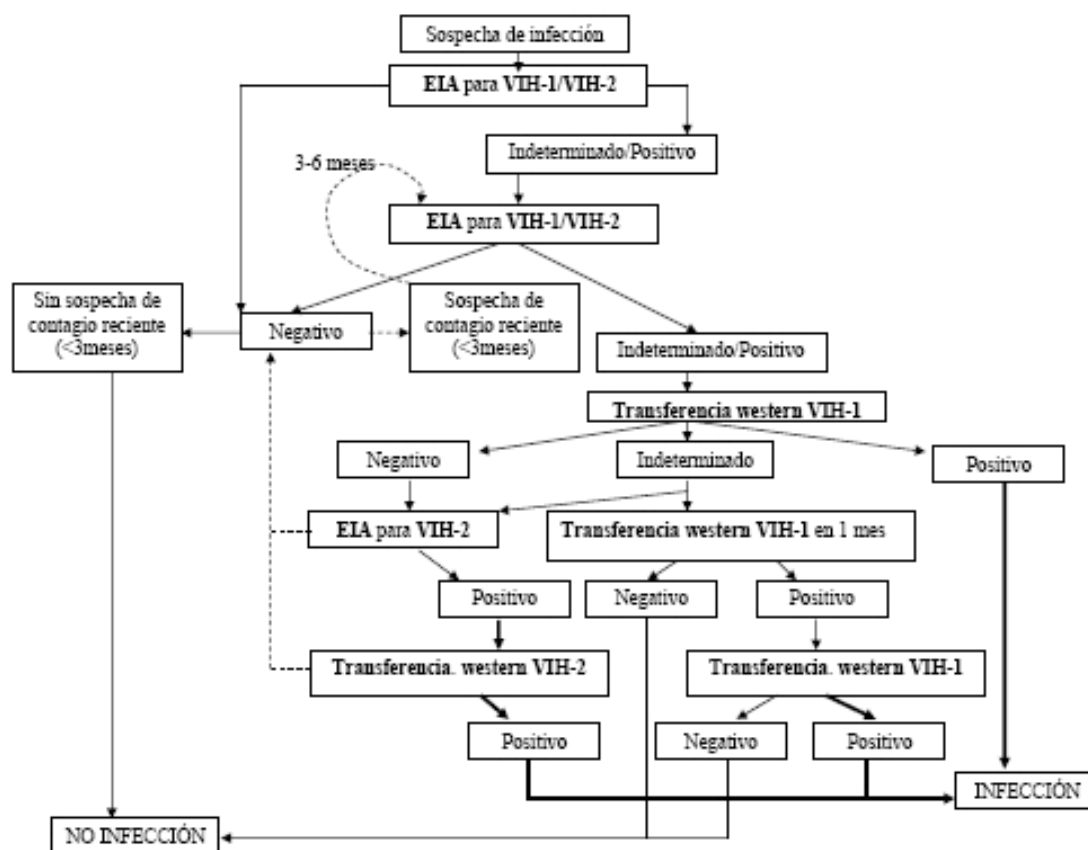


Figura 3. Algoritmo para la utilización de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por VIH-1 o VIH-2. Si el resultado indeterminado de la prueba de transferencia western se mantiene estable durante cuatro a seis semanas, es poco probable que exista una infección por el VIH. Sin embargo, la prueba debe repetirse dos veces con un intervalo de tres meses para excluir la infección por el VIH. Otra posibilidad es analizar el antígeno p24 del VIH-1 o el ARN del virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuando el EIA es positivo o indeterminado y la inmunotransferencia western negativa, el resultado del EIA se trata de un falso positivo. En esta situación, se aconseja confirmar la infección con una prueba basada en el ARN vírico, con una inmunotransferencia western de seguimiento unas semanas más tarde, o con ambas. Si la inmunotransferencia western del VIH-1 es positiva, el diagnóstico es de infección por VIH-1. Si es negativa, debería realizarse una prueba serológica específica para VIH-2 siguiendo el mismo tipo de algoritmo. Si la inmunotransferencia western es indeterminada para VIH-1, debe repetirse al cabo de cuatro a seis semanas; además, hay que efectuar un análisis de captación del antígeno p24, un análisis del ARN del VIH-1, una PCR del ADN del VIH-1 y pruebas serológicas específicas para el VIH-2. Si los análisis del p24 y del ARN del VIH son negativos y no hay progresión en la inmunotransferencia western, se excluye el diagnóstico de infección por VIH-1. Si los análisis del p24 o del ARN del VIH-1 son positivos y la inmunotransferencia western muestra progresión, o ambas cosas a la vez, se puede hacer el diagnóstico provisional de

infección por VIH-1 para confirmarlo más adelante con una nueva inmunotransferencia western de seguimiento si se obtiene un resultado positivo del mismo.

Pruebas de detección de componentes del VIH-1

Existen varias pruebas para realizar la detección directa del VIH-1 o de sus componentes, que pueden ser de gran ayuda para diagnosticar la infección cuando los resultados de la inmunotransferencia western son indeterminados. Además, se pueden usar las pruebas que detectan los valores de ARN del VIH-1 para determinar el pronóstico y evaluar la eficacia del TARGA.

Análisis de captación del antígeno p24

Fue la primera de las pruebas de detección de componentes del VIH-1 y es la más sencilla. Se trata de un análisis de tipo EIA en el que la fase sólida contiene los anticuerpos contra el antígeno p24 del VIH-1, que fijan dicho antígeno, tanto en forma de antígeno libre como formando complejos con los anticuerpos anti-p24 del individuo infectado. Alrededor del 30% de los infectados por VIH-1 tienen niveles detectables de antígeno p24 libre, porcentaje que llega al 50% cuando las muestras se tratan con un ácido débil para disociar los complejos antígeno-anticuerpo antes del análisis.

Durante toda la evolución de la infección por VIH-1 parece existir una relación inversa entre las concentraciones de antígeno p24 y las de los anticuerpos anti-p24.

Esta prueba tiene su mayor utilidad como prueba de detección sistemática de la infección por VIH-1 en los pacientes en los que se sospecha un síndrome agudo por VIH-1, ya que existen cifras altas del antígeno p24 antes de que aparezcan los anticuerpos.

Análisis de las cifras de ARN del VIH-1

Constituye un medio diagnóstico en las situaciones donde las determinaciones de los anticuerpos contra el VIH-1 pueden conducir a un error, como en la infección aguda (tras algo más de una semana de la primoinfección, se puede detectar el ARN del VIH-1 en plasma, antes de la aparición de los síntomas) y la infección neonatal; también en los pacientes con una prueba de EIA positiva o indeterminada y una inmunotransferencia western indeterminada, y cuando las pruebas serológicas no son fiables (como en los pacientes con hipogammaglobulinemia o enfermedad avanzada por VIH-1). Por lo tanto, debe recurrirse a este análisis cuando las pruebas serológicas

convencionales no han proporcionado un resultado definitivo. Además, resulta de utilidad no sólo para establecer el diagnóstico de infección por VIH-1, sino también para establecer el pronóstico inicial, y decidir cambios en el tratamiento.⁷³ Existen tres pruebas disponibles comercialmente: 1) prueba de PCR con transcriptasa inversa (PCR-TR, Amplicor), 2) prueba del ADN ramificado (ADNr, Versant), y 3) prueba basada en el ácido nucleico ordenado en serie (NASBA, *nucleic acid sequenced based assay*, NucliSens), que actualmente han reemplazado a la prueba del antígeno p24. Además, en los laboratorios de investigación también puede utilizarse la PCR del ADN amplificando el ADN provírico a partir de células mononucleares de la sangre periférica.

Tanto las pruebas de detección del ARN comercializadas como las pruebas de PCR del ADN son extremadamente sensibles. El nivel de detección de las primeras llega a las 20-50 copias de ARN vírico/ml de plasma, y el de las segundas a una copia de ADN provírico por cada 10 000–100 000 células. Sin embargo adolecen de una cierta falta de especificidad, motivo por el cual el método de referencia para el diagnóstico de la infección sigue siendo un resultado positivo de dos EIA no simultáneas, con una inmunotransferencia western de confirmación.

Manifestaciones clínicas de la infección por VIH-1

La clínica de la infección por VIH-1 comprende desde un síndrome agudo que se presenta en asociación con la primoinfección pasando por un estado asintomático prolongado, hasta la fase de enfermedad avanzada. A excepción de los individuos que no progresan a largo plazo, la enfermedad por VIH-1 avanza de forma inexorable incluso durante el estado de latencia clínica. Sin embargo, el tratamiento antirretrovírico consigue bloquear o enlentecer la progresión de la enfermedad durante largos períodos en una proporción sustancial de pacientes tratados adecuadamente.

Infeción aguda

La primoinfección por VIH-1 es sintomática en el 50%-70% de los casos. Los síntomas suelen aparecer unas 2 semanas después de la infección, aunque pueden pasar desapercibidos al ser parecidos a los de virosis comunes (mononucleosis o meningoencefalitis vírica), lo que suele retrasar el diagnóstico.^{74,75,76} Es por ello que

debe sospecharse en todo paciente seronegativo con conductas de riesgo para adquirir la infección por VIH-1 y que tenga síntomas compatibles (fiebre, faringitis, artralgias, mialgias, linfadenopatía, erupción maculopapular, ulceración mucocutánea, náuseas, vómitos, diarrea, meningitis aséptica). Como en esta fase aún no hay anticuerpos (período ventana), el diagnóstico se basa en la determinación de la CVP, que tiene una sensibilidad y especificidad de 100% y 97% (los raros falsos positivos suelen tener CVP <10.000 copias/ml), respectivamente.⁷⁷ En general, la CVP es muy elevada, con frecuencia >6 logaritmos decimales (log)/ml. Las manifestaciones clínicas son más numerosas y graves cuanto mayor es la CVP. La progresión a sida es más rápida en los pacientes sintomáticos.⁷⁸

La aparición de fiebre, erupción cutánea, faringitis y mialgias es más frecuente en casos de transmisión de la infección por contacto sexual.⁷⁹ Los síntomas persisten durante una 1 o 2 semanas y generalmente ceden gradualmente, de forma espontánea a medida que se desarrolla la respuesta inmunitaria al VIH-1 y disminuye la viremia.

Durante esta etapa pueden aparecer infecciones oportunistas, reflejo de la inmunodeficiencia resultante de la reducción del número de LT CD4 y, probablemente también, de la disfunción de éstos a causa de la acción de la proteína vírica y las perturbaciones inducidas por las citocinas endógenas que acompañan a viremias extremadamente elevadas.

Este síndrome se acompaña de varios trastornos inmunitarios, como son las alteraciones multifásicas del número de poblaciones linfocitarias circulantes. Inicialmente, disminuyen el número total de linfocitos y todas las poblaciones de LT (LT CD4 y LT CD8). Posteriormente, aparece una inversión del cociente LT CD4/LT CD8 debido a la elevación de los LT CD8. En realidad, puede haber una expansión selectiva y transitoria de los LT CD8. El número total de LT CD8 circulantes puede mantenerse elevado o volver a la normalidad; sin embargo, el de LT CD4 suele permanecer algo disminuido, aunque puede haber un leve rebote que tiende a la normalidad (en algunos incluso se normaliza), y se mantiene estable durante un período variable antes de que comience a disminuir progresivamente. Alrededor del 10% de los pacientes presenta un cuadro de deterioro clínico e inmunitario que evoluciona de forma fulminante tras el contagio, incluso después de haber desaparecido los síntomas de la infección aguda. Sin embargo, la mayoría de los primoinfectados, con o sin manifestaciones clínicas de la infección aguda, progresan a una fase prolongada de latencia clínica.

Estadio asintomático-latencia clínica

Aunque el tiempo que transcurre desde el contagio o del síndrome agudo hasta las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad es muy variable, la mediana es de aproximadamente 10 años, en ausencia de tratamiento. En esta infección, la replicación (activa) del virus suele progresar durante este período asintomático, y la rapidez de la progresión de la enfermedad está en relación directa con la concentración plasmática de ARN vírico.

Generalmente, los LT CD4 descienden progresivamente mientras el individuo permanece totalmente asintomático, hasta que la disminución del número de LT CD4 produce un estado de inmunodeficiencia de la intensidad suficiente como para que exista un alto riesgo de contraer infecciones y neoplasias oportunistas, y por tanto de presentar una enfermedad clínicamente evidente. Sólo los pacientes “no progresores a largo plazo” muestran un descenso escaso o nulo del número de LT CD4 durante un período prolongado y por lo común tienen una concentración muy baja de ARN vírico.

Enfermedad sintomática

Los síntomas de la infección por VIH-1 pueden aparecer en cualquier momento durante el curso de la infección. Las complicaciones más graves y potencialmente letales aparecen cuando el recuento de LT CD4 es <200 células/ μ l. La etiología de las infecciones secundarias suele corresponder a microorganismos oportunistas que no acostumbran a provocar enfermedad en ausencia de afección del sistema inmunitario, pero también incluye bacterias comunes y micobacterias patógenas. Cerca del 60% de la mortalidad entre los pacientes con sida es consecuencia directa de una infección diferente del VIH-1, del *P. jiroveci* o la hepatitis vírica, siendo las infecciones bacterianas las principales. La incidencia de las infecciones secundarias ha disminuido espectacularmente después de la utilización extendida del TARGA y las normas sobre la prevención de las infecciones oportunistas.

El espectro clínico de la enfermedad por VIH-1 está en constante cambio debido a la progresiva mejora en las técnicas terapéuticas y profilácticas, que han permitido prolongar la supervivencia. En general, hay que destacar que los elementos esenciales del tratamiento de las complicaciones sintomáticas de la infección por VIH-1, ya sean primarias o secundarias, son la consecución de un buen control de la replicación vírica

mediante el TARGA y la instauración de profilaxis (primaria o secundaria, según esté indicado).

Tratamiento de la infección por VIH-1

Las bases de la terapia antirretrovírica tienen en consideración la imposibilidad actual de erradicar el VIH-1, la posibilidad de producir toxicidad crónica⁸⁰ y la dificultad de mantener la adherencia al mismo.⁸¹ El tratamiento puede restaurar, al menos parcialmente, el sistema inmunitario, tanto cuantitativamente (cifra de LT CD4) como cualitativamente, incluso en fases avanzadas de la infección.^{82,83,84,85} Se trata de una recuperación lenta pero al parecer constante mientras el TARGA es efectivo, aunque podría ser más difícil a partir de un determinado grado de deterioro inmunológico y en pacientes de edad avanzada. De todos modos, la respuesta inmuno-específica frente al VIH-1 no suele recuperarse.

En 1996 se inició el primer tratamiento combinado, y desde entonces, la monoterapia está contraindicada, ya que se asocia a una rápida aparición de resistencias. Los regímenes antirretrovíricos actuales aunque no erradican la infección, generalmente consiguen hacer indetectable la CVP (<20-50 copias/ml), a la vez que aumentan considerablemente los LT CD4. Estos regímenes han transformado una enfermedad rápidamente fatal en una enfermedad crónica, con una supervivencia superior a las dos décadas.

En la tabla 5 aparecen los principios sobre los que se articula el tratamiento de la infección por VIH-1. Los métodos para conseguir estos objetivos pasan por aumentar al máximo el cumplimiento del régimen antirretrovírico, secuenciar racionalmente los FAR administrados, conservar las opciones terapéuticas futuras y emplear pruebas de resistencia (en determinados ámbitos clínicos). La causa más frecuente de fallo terapéutico es el cumplimiento deficiente, por lo que hay que intentar facilitar las pautas de dosificación.⁸⁶

Tabla 5. Principios generales del tratamiento antirretrovírico de la infección por VIH-1

1-La replicación vírica continuada deteriora el sistema inmunitario y favorece la progresión a sida.

2-La CVP indica la magnitud de replicación del virus y de destrucción de LT CD4. La cifra de LT CD4 indica el nivel de inmunocompetencia. Ambos valores son predictores independientes de la progresión de la enfermedad. Además, la cifra de LT CD4 indica el riesgo de padecer eventos oportunistas y señala el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas.

Existe una buena correlación entre la respuesta virológica, inmunológica y clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso de la progresión de la enfermedad y aumento de la supervivencia).

3-La situación clínica, la cifra de LT CD4 y la CVP constituyen los elementos básicos para establecer la toma de decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas y para el seguimiento de la efectividad del tratamiento.

4-El objetivo del tratamiento es la disminución de la CVP por debajo de los límites de detección de los métodos comerciales actualmente disponibles (<20-50 copias/ml) durante el mayor tiempo posible, para disminuir la probabilidad de aparición de resistencias al tratamiento.

5-Actualmente, el tratamiento de elección comprende la combinación de ≥ 3 FAR efectivos, no administrados con anterioridad, y sin resistencia cruzada con otros FAR recibidos con anterioridad. El TARGA consigue retrasar la progresión clínica, disminuir la morbilidad y aumentar significativamente la supervivencia.

6-El TARGA debe utilizarse según dosificaciones y pautas óptimas. La toxicidad es un factor limitante que obliga a cambiar a otra combinación con menos efectos secundarios, manteniendo la potencia antivírica. Los beneficios del TARGA generalmente superan los posibles perjuicios.

7-Las decisiones terapéuticas con FAR tienen repercusión a largo plazo sobre futuras opciones de tratamiento. Las opciones terapéuticas en los fracasos del TARGA son limitadas por la aparición de resistencias cruzadas, aunque los nuevos FAR aparecidos posibilitan la consecución del objetivo de CVP indetectable también en pacientes multitratados.

8-Las mujeres deben recibir tratamiento antirretrovírico óptimo independientemente de su estado gestacional.

9-Los mismos principios deben aplicarse tanto a niños como a adultos.

10-La cumplimentación del tratamiento es primordial en cuanto al grado y duración de la respuesta antivírica, por lo que deben prescribirse las pautas de TARGA mejor toleradas y que mejor se adapten a los hábitos del paciente.

CVP: carga vírica plasmática del ARN del VIH-1; FAR: fármacos antirretrovíricos; LT CD4: linfocitos T CD4; TARGA: tratamiento antirretrovírico de gran actividad

Antivíricos con actividad antirretrovírica

El tratamiento de la infección por VIH-1 ha avanzado considerablemente desde la introducción, en 1985, del primer antirretrovírico (zidovudina, AZT). En diciembre de 2007 se dispone de 20 FAR comercializados que pertenecen a cuatro familias. Además, es posible el acceso a otros 3 FAR (2 de ellos de dos nuevas familias) mediante programas de acceso expandido y/o uso compasivo. Todos ellos aparecen en

las tablas 6-11, junto con la abreviación por la que se los conoce y, los comercializados, con su nombre registrado y enumerados.

Según su mecanismo de acción sobre el virus se clasifican en: 1) inhibidores de la TI análogos de nucleósido o de nucleótido (ITIAN); 2) inhibidores de la TI no análogos de nucleósidos (ITINN); 3) inhibidores de la proteasa (IP); 4) inhibidores de la entrada al interior de la célula y de la fusión (IEF); 5) inhibidores de la integrasa (IINT); y 6) inhibidores de la maduración (IM).

Tabla 6. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (ITIAN)

| Autorizados | ® | En investigación |
|---|-------------------------|---|
| 1. Abacavir [sulfato de] (ABC) | Ziagen | Apricitabina |
| 2. Didanosina (ddI) | Videx | Elvucitabina |
| 3. Emtricitabina (FTC) | Emtriva, Coviracil | KP-1461 |
| 4. Estavudina (d4T) | Zerit | Racivir (RCV) |
| 5. Lamivudina (3TC) | Epivir | |
| 6. Tenofovir [Fumartato de disoproxilo] (TDF) | Viread | Retirado |
| 7. Zidovudina (AZT, ZDV) | Retrovir, ZidovudinaCom | Zalcitabina (ddC) (Hivid [®]) |
| <i>Combinaciones</i> | | |
| 3TC 300 mg + ABC 600 mg | Kivexa | |
| AZT 300 mg + 3TC 150 mg + ABC 300 mg | Trizivir | |
| TDF 300 mg + FTC 200 mg | Truvada | |
| AZT 300 mg + 3TC 150 mg | Combivir | |

Tabla 7. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)

| Autorizados | ® | En investigación |
|---|----------|---|
| 8. Efavirenz (EFV) | Sustiva | Rilpivirine |
| 9. Nevirapina (NVP) | Viramune | |
| Etravirina (ETR) –acceso expandido/compasivo– | | Retirado Delavirdina [mesilato de] (DLV) (Rescriptor [®]) |

Tabla 8. Combinación de ITIANN e ITINN

| Autorizados | ® |
|--------------------|----------|
| FTC + TDF + EFV | Atripla |

Tabla 9. Inhibidores de la proteasa

| Autorizados | ® |
|------------------------------------|---------------------|
| 10. Amprenavir (APV) | Agenerase |
| 11. Atazanavir (ATV) | Reyataz |
| 12. Darunavir (DRV) + RTV | Prezista |
| 13. Fosamprenavir (FPV) | Lexiva, Telzir |
| 14. Indinavir [sulfato de] (IDV) | Crixivan |
| 15. Lopinavir (LPV)+ RTVr | Kaletra |
| 16. Nelfiravir [mesilato de] (NFV) | Viracept |
| 17. Ritonavir (RTV) | Norvir |
| 18. Saquinavir (SQV) | Fortovase, Invirase |
| 19. Tripanavir (TPV) | Aptivus |

Tabla 10. *Inhibidores de la entrada y fusión*

| Autorizados | ® | En investigación |
|---|-----------|-----------------------------|
| 20. Enfuvirtida (T-20) | Fuzeon | AMD070 |
| Maraviroc (MVC)– acceso expandido/compasivo – | Celsentry | PRO 140 SCH-D TNX-355 |

Tabla 11. *Inhibidores de la integrasa*

| Autorizados | ® | En investigación |
|--|-----------|-------------------------|
| Raltegravir (RTG) –acceso expandido/compasivo– | Isentress | Elvitegravir |

Los ITIAN compiten con los nucleósidos (estavudina –d4T– y AZT con la timidina, el resto con otros nucleósidos, salvo el tenofovir –TDF–, que compite con los nucleótidos) para incorporarse al ADN vírico, bloqueando la TI, deteniéndose prematuramente la síntesis de ADN vírico, y con ello la replicación del virus. A pesar de la mayor avidez para bloquear la ADN polimerasa vírica que la celular, ésta experimenta también cierto grado de inhibición, en especial la ADN polimerasa γ mitocondrial, responsable de disfunción mitocondrial y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, y posible aparición efectos indeseables y toxicidad. La toxicidad mitocondrial tiene una prevalencia del 20%-40%, y está relacionada con la aparición de molestias gastrointestinales, esteatosis hepática, miopatía, miocardiopatía, neuropatía periférica, acidosis láctica, mielotoxicidad, alteración tubular proximal renal y probablemente pancreatitis, lipoatrofia periférica e hiperlipidemia. El TDF puede inducir, además, nefrotoxicidad. La lamivudina (3TC) es el ITIAN mejor tolerado y con menor toxicidad.

Los ITINN inhiben la TI uniéndose a regiones situadas fuera del sitio activo de la enzima, causando cambios conformacionales que la inactivan. Son más selectivos para la TI del VIH-1 que los ITIAN, pero no muestran actividad frente al VIH-2. Como efectos secundarios pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad en un 15%-30% de los casos, con exantema, de extensión y gravedad variable (raramente síndrome de Stevens-Johnson), y elevación de las enzimas hepáticas. No presentan toxicidad ni resistencia cruzada con los ITIAN, pero afectan en diferente manera el metabolismo de la isoenzima 3A4 del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450), sistema implicado en la metabolización de muchos fármacos. El EFV es un inductor e inhibidor mixto,⁸⁷ y la nevirapina (NVP) es inductora de este sistema. Ambos tienen una barrera genética (resistencia a la inducción de mutaciones) baja y elevada tasa de resistencias cruzadas

entre ellos, por lo que deben utilizarse en combinaciones potentes.⁸⁸ Por el contrario la etravirina (ETR) presenta una barrera genética elevada, activa frente a cepas resistentes a EFV y NVP.⁸⁹

Los IP actúan sobre un único punto activo, la proteasa del VIH-1 bloqueándola e impidiendo que las poliproteínas sintetizadas por el virus puedan escindirse por los lugares adecuados, con lo que resultan viriones inviables, además también podrían tener algún efecto sobre la reconstitución del sistema inmunitario. Los efectos secundarios, que aparecen en un 25%-50% de los casos, incluyen el desarrollo de hiperlipidemia (principalmente hipertrigliceridemia), hiperglucemia, diabetes mellitus (DM), síndrome de lipodistrofia, molestias gastrointestinales, disfunción sexual, hepatotoxicidad y riesgo aumentado de sangrado. Se han descrito casos de hipertrigliceridemia extrema y pancreatitis.⁹⁰ Todos los IP inhiben el metabolismo de la isoenzima 3A4 del CYP450, sistema que también está implicado en su propia metabolización, por lo que además de considerar las posibles interacciones con otros fármacos (rifamicinas, antifúngicos imidazólicos, macrólidos, quinolonas, etc.), deben considerarse las interacciones entre ellos mismos. La administración conjunta de pequeñas dosis de ritonavir (RTV, IP con mayor efecto inhibidor del CYP450) con un segundo IP, inhibe el metabolismo del segundo IP y mejora su perfil farmacocinético (potenciación -IP/r-). Estas combinaciones de 2 IP tienen el inconveniente de que pueden potenciar la toxicidad, sin embargo se ve compensado por un marcado incremento en su potencia antivírica y en la barrera genética para el desarrollo de resistencias. El SQV es posiblemente el IP que se tolera mejor y con menos efectos secundarios. Actualmente, el DRV/r es también bien tolerado.

En pacientes tratados con LPV, NFV, RTV y SQV se han comunicado casos de prolongación del intervalo QT, dosis dependiente, relacionado con el bloqueo de los canales de potasio HERG.⁹¹ También, se ha comunicado un caso de taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsade de pointes*) en un paciente en tratamiento con ATV,⁹² por lo que es aconsejable supervisar la presencia de los factores de riesgo arritmogénicos (presencia en situación basal de bradicardia o prolongación del intervalo QT, alteraciones electrolíticas e ICC) antes de su prescripción.

Los IEF actúan a nivel extracelular con lo que su perfil de resistencias es distinto al del resto de antrirretrovíricos, constituyendo una alternativa para el tratamiento de la infección con cepas multirresistentes.

Existen algunos FAR recientemente comercializados pero en fases avanzadas de investigación. El maraviroc (MVC) es el primer inhibidor del correceptor CCR5 próximo a comercializarse. El principal inconveniente de esta familia de FAR es que antes de su administración se debe estudiar el tropismo del VIH-1 de cada paciente en una muestra de su sangre, ya que no son efectivos en si el VIH-1 tiene tropismo dual o CXCR4 trópica.

Los IINT no muestran resistencias cruzadas con los anteriores. Presentan una excelente eficacia tanto en pacientes sin tratamiento previo como pretratados, excelente tolerancia, incluyendo un buen perfil lipídico, y pocas interacciones con otros fármacos.

El bevirimat es un IM que se encuentra en fase II de investigación. Asimismo, hay potenciales avances dentro de las familias ya existentes como inhibidores de la TI con un nuevo mecanismo de acción o inhibidores de la fusión de vida media prolongada.

La mejor estrategia para evitar el desarrollo de resistencias consiste en utilizar una combinación de FAR capaz de suprimir totalmente la replicación vírica (CVP indetectable) y que además tenga una barrera genética elevada.^{93,94} Cuando existen niveles subterapéuticos de los FAR el VIH-1 puede replicarse y desarrollar resistencias. En pautas basadas en IP no potenciados se puede comprobar aparición de resistencias con niveles altos de cumplimiento. Por el contrario, en pautas con ITINN las resistencias son inusuales en los pacientes cumplidores. En el caso de los IP potenciados, la aparición de resistencias es más difícil en cualquier nivel de adhesión.

Actualmente existen técnicas genotípicas y fenotípicas, complementarias entre sí, de detección de resistencias, que pueden ser muy útiles en varias situaciones clínicas, especialmente cuando existe fracaso virológico.^{70,95} Está indicada la realización selectiva de las técnicas genotípicas de detección de resistencias en la práctica asistencial al inicio del seguimiento, en la infección aguda por VIH-1, antes de iniciar el TARGA (si no se dispone de un estudio previo), en mujeres embarazadas, en la profilaxis postexposición (en la fuente) y en los pacientes en los que fracasa el TARGA. Asimismo, la medición de los niveles plasmáticos de FAR puede ser de utilidad en la evaluación de interacciones farmacológicas, en pacientes que han recibido trasplante de órganos, los que tienen pesos extremos, insuficiencia hepática o renal grave, etc. Actualmente se limita a los ITINN y a los IP, dado que la medición de la forma activa intracelular (trifosfato) de los ITIAN presenta una variabilidad inter e intrapaciente tan amplia que dificulta su uso clínico.

Entre los ITINN y los IP el grado de resistencia cruzada es muy elevado. En el caso del AZT la aparición de resistencias se ha descrito a partir de los 6 meses del inicio de la monoterapia, y recientemente se ha registrado al inicio del tratamiento, lo que implica la transmisión de resistencias de persona a persona. Las resistencias aparecen más rápidamente en los estadios finales de la enfermedad, probablemente como consecuencia de un mayor grado de replicación vírica y por consiguiente mayores oportunidades para la mutación. Se ha observado un excelente sinergismo entre 3TC y los otros ITIAN, probablemente debido a que las cadenas del VIH-1 resistentes al 3TC muestran gran sensibilidad a éstos, siendo difícil el desarrollo de resistencia dual. También se ha sugerido que las cadenas de VIH-1 resistentes al 3TC podrían ser menos virulentas y con menor capacidad de generar resistencias. Por otro lado, generalmente las cadenas de VIH-1 resistentes al ABC muestran resistencia cruzada al ddC, ddI y 3TC.

Las complicaciones asociadas al TARGA son de gran relevancia debido a la cronicidad del tratamiento. Por otro lado, la farmacocinética de los diversos FAR obliga a tener en cuenta las interacciones farmacológicas entre ellos y entre otros fármacos de frecuente dispensación en la infección por VIH-1.

Tratamientos inmunomediados

En algunos pacientes el TARGA sólo consigue una reconstitución inmunológica parcial. En estos casos se ha ensayado el tratamiento con inmunomoduladores, asociando INF- α pegilado⁹⁶ o IL-2⁹⁷ a los FAR, con la finalidad de disminuir el reservorio vírico y mejorar la respuesta inmunitaria. Sin embargo, no se ha demostrado mejoría de la respuesta inmuno-específica frente al VIH-1, ni reducción del reservorio vírico.

Con la finalidad de reducir la intensa activación del sistema inmunitario, también se ha ensayado la asociación de inmunosupresores (hidroxiurea, ciclosporina, ácido micofenólico) a los FAR,^{98,99} pero la toxicidad de los primeros y la falta de datos con respecto al beneficio clínico a medio-largo plazo hacen que sólo se recomiende su uso en el contexto de ensayos clínicos.

Finalmente, también se está evaluando la eficacia de las vacunas terapéuticas con el fin de restaurar y/o potenciar la respuesta inmuno-específica frente al VIH-1.¹⁰⁰ Aunque los resultados preliminares en modelos animales con algunas de estas vacunas han sido satisfactorios,^{101,102} no han tenido igual traducción en el hombre.¹⁰³ Se ha

observado una respuesta inmunespecífica frente al VIH-1, pero sin un claro beneficio inmunológico, virológico o clínico,¹⁰⁴ por lo que actualmente las vacunaciones terapéuticas están en el ámbito exclusivamente experimental.^{105,106}

Combinaciones de TARGA

Pacientes sin TARGA previo

Las indicaciones para iniciar el tratamiento antirretrovírico aparecen resumidas en la tabla 12. Estas indicaciones se basan en la eficacia del TARGA actual, considerando su toxicidad y posibilidad de incumplimiento, así como la selección de mutaciones y resistencias, responsables del fracaso terapéutico. Una vez iniciado, el tratamiento se prolonga de forma indefinida en la mayoría de los casos.

Tabla 12. *Indicaciones de inicio del TARGA en la infección por VIH-1*

1. Infección sintomática (eventos B y C de la clasificación de los CDC –ver tabla 2–

2. Infección asintomática según la cifra de LT CD4/ μ l (y CVP):

a- <200 células/ μ l: iniciar TARGA en todos los casos

b- 200–350 células / μ l: iniciar TARGA en la mayoría de casos (es posible diferirlo cuando los LT CD4 ~350 células/ μ l y CVP <20 000 copias/ml)

c- 350–500 células / μ l: iniciar TARGA si además existe CVP >100 000 copias/ml o proporción de LT CD4 <14% o determinadas comorbilidades (e.g. hepatitis B que deba tratarse, hepatitis crónica C o cirrosis)

3. Infección en mujeres embarazadas

CVP: carga vírica plasmática del ARN del VIH-1; LT CD4: linfocitos T CD4; TARGA: tratamiento antirretrovírico de gran actividad

La aparición de toxicidad medicamentosa a corto plazo es común y puede contribuir a la interrupción e incumplimiento de la medicación. La toxicidad medicamentosa a medio y largo plazo justifica las indicaciones actuales sobre el inicio del tratamiento en la fase crónica de la infección (tabla 12). Además, el inicio del tratamiento en la fase aguda no ha demostrado beneficio clínico a medio–largo plazo, en términos de reducción de la progresión a sida o muerte.¹⁰⁷ Sólo podría recomendarse el inicio del TARGA en la infección aguda cuando existan manifestaciones clínicas graves o una duración prolongada de los síntomas, y siguiendo las mismas pautas que en la infección crónica.

El TARGA inicial de elección (tabla 13) consiste en una combinación de tres FAR: 2 ITIAN y 1 ITINN o 1 IP (generalmente potenciado con RTV). Con la mayoría de estas combinaciones se consiguen CVP <20–50 copias/ml en >70% de casos a las 48 semanas.¹⁰⁸ Probablemente existen diversas combinaciones de TARGA similares en cuanto a potencia antirretrovírica,^{27,93,94} y la elección entre ellas dependerá de las

preferencias del médico o paciente, efectos secundarios, tolerancia y adherencia, tratamientos previos y posibilidad de resistencias cruzadas, potenciales interacciones farmacológicas, costes y disponibilidad de los FAR.

Tabla 13. Pautas de tratamiento antirretrovírico inicial

| | | | |
|---|---|----------------------------------|---|
| Pautas preferentes (1 FAR de cada columna) | TDF 300 mg/día ABC 300 mg/12 h | FTC 200 mg/día 3TC 300 mg/día | EFV 600 mg/día LPV/r 400/100 mg/12 h FPV/r 700/100 mg/12 h SQV/r 600 mg/12 h ATV/r 300/100 mg/día |
| Pautas alternativas (1 FAR de cada columna) | AZT 250-300 mg/12 h ddI 400 mg/día d4T 40 mg/12 h | FTC 200 mg/día 3TC 300 mg/día | NVP 200 mg/12 h LPV/r 800/200 mg/día FPV/r 1400/200 mg/día ATV 400 mg/día FPV 700 mg/12 h |
| Pautas alternativas al uso de ITINN o IP | ABC 300 mg/12 h + 3TC 300 mg/día + AZT 250-300 mg/12 h ± TDF 300 mg/día MVC 300 mg/12 h + 3TC 300 mg/día + AZT 250-300 mg/12 h | | |
| Pautas contraindicadas | AZT + d4T (antagonismo) FTC + 3TC (perfil de resistencias similar) ABC + 3TC + TDF ddI + 3TC + TDF (toxicidad) d4T + ddI + ABC (toxicidad y menor eficacia) | | |

FAR: fármacos antirretrovíricos; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa. Para el resto de abreviaturas de los antirretrovíricos dirigirse a la sección de abreviaturas.

- Si se va a iniciar tratamiento con ABC se recomienda prueba de genotipificación de HLA-B5701, contraindicándolo si resulta positiva. Si resulta negativa, informar para que el paciente pueda reconocer la reacción de hipersensibilidad.
- No hay experiencia con ABC + 3TC + NVP o ATV/r; AZT + 3TC + ATV/r; TDF + 3TC (o FTC) + NVP; TDF + 3TC + IP; ddI + FTC + NVP o un IP
- AZT + 3TC es eficaz pero presenta un riesgo de lipoatrofia a partir de los 2 años de uso mayor que TDF + FTC o ABC + 3TC.
- DDI + 3TC es eficaz, pero el riesgo de lipoatrofia es similar a AZT + 3TC
- d4T sólo debe usarse en situaciones excepcionales por su toxicidad.
- EVF contraindicada en embarazadas y en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves.
- NVP contraindicada si la cifra de LT CD4 >250 células/μl en mujeres y >400 células/μl en hombres.
- El uso generalizado de IP potenciados ha disminuido la incidencia de fracaso virológico, así como el acúmulo de mutaciones. Los IP no potenciados sólo se utilizarán cuando no se pueda administrar RTV.
- MVC no está aprobado como tratamiento de inicio. Sólo debe emplearse como tratamiento de inicio en pacientes infectados por virus R5 trópico cuando no sea posible el tratamiento con ITINN ni IP.

Pacientes con TARGA previo

Generalmente, los motivos para cambiar la pauta de TARGA incluyen el fracaso virológico, aparición de toxicidad o intolerancia, falta de adherencia o deseo de simplificación a una pauta más sencilla. En la tabla 14 se definen los criterios de respuesta y fracaso virológico al TARGA.

Tabla 14. *Criterios de respuesta y fracaso virológico al TARGA*

Respuesta virológica

CVP <50/20 copias/ml a las 16-24 semanas. Al mes disminución de la CVP >1 log/ml, y a los 3-6 meses CVP indetectable por las técnicas convencionales.

Fracaso virológico

CVP detectable a las 24 semanas de iniciado el TARGA, o CVP nuevamente detectable habiendo sido indetectable (<50 copias/ml) previamente.

CVP: carga vírica plasmática del ARN del VIH-1; TARGA: tratamiento antirretrovírico de gran actividad

Las causas e incidencia de fracaso terapéutico, así como las mutaciones de resistencia asociadas al mismo han ido cambiando a lo largo de la historia del TARGA. La incidencia en los primeros años (1996-99) era del 20%–63% de los pacientes en su primer TARGA, el cual se caracterizaba por la utilización de combinaciones complejas y tóxicas de ITIAN e IP no potenciados en pacientes que frecuentemente habían recibido tratamientos subóptimos con los primeros. Tras la introducción de los ITINN la incidencia de fracaso terapéutico disminuyó.¹⁰⁹ Otros factores relacionados con el fracaso terapéutico tienen que ver con el paciente (la adherencia al tratamiento es el más importante), los FAR (menor potencia antivírica de las pautas de inicio con 3 ITAN o con 2 ITIAN y 1 IP no potenciado) o el VIH-1 (resistencia a los FAR). Las recomendaciones generales sobre el cambio de TARGA por fracaso terapéutico aparecen resumidas en la tabla 15.

Tabla 15. Recomendaciones sobre cambio de TARGA por fracaso terapéutico**Reconocimiento de la causa del fracaso y actitud a adoptar**Mal cumplimiento

- Identificación y corrección de las causas antes de plantear nuevas estrategias terapéuticas (accesibilidad a los FAR, depresión, consumo de drogas, falta de apoyo sociofamiliar, etc.).
- Simplificación del tratamiento (reducción del nº de pastillas o el intervalo de dosificación).

Mala tolerancia

- Considerar tratamiento sintomático si la intensidad del efecto adverso lo permite (antieméticos, antidiarreicos, etc.).
- Valorar cambio de FAR dentro de la misma clase (e.g. NVP por EFV si hay efectos adversos del sistema nervioso central).
- Valorar cambio de FAR de diferente clase (e.g. sustituir IP por ITINN o viceversa).

Problemas de farmacocinética

- Considerar toma de algunos FAR en relación con la comida.
- Investigar posibles interacciones medicamentosas que puedan justificar concentraciones insuficientes de alguno de los FAR.

Recomendaciones según exposición previa a FAREn todos los pacientes

- El cambio de TARGA tras un fracaso virológico debe realizarse de forma precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y la elevación de la CVP, facilitando la respuesta al nuevo tratamiento.
- Realizar un estudio de resistencias y valorar una prueba de tropismo en cualquier situación de fracaso virológico y mientras el paciente está recibiendo el TARGA fallido o durante las 4 semanas siguientes a su suspensión.
- Objetivo del nuevo TARGA: consecución nuevamente de una CVP indetectable (<50 copias/ml).
- El TARGA debe contener 3 FAR totalmente activos
- Para considerar que un FAR mantiene actividad se tendrán en cuenta los estudios de resistencias realizados previamente y la historia farmacológica completa que pueda informar de posibles resistencias favorecidas por terapias previas y no detectadas por las pruebas *in vitro*.
- Es aconsejable realizar una secuenciación razonable de FAR en los tratamientos de rescate. Deben preservarse opciones de futuro ante nuevos fracasos virológicos, especialmente en pacientes con sospecha de problemas de adherencia.
- En algunas situaciones clínicas concretas puede estar justificada la determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos.
- Es muy importante hacer una valoración tanto del cumplimiento como de la disposición del paciente para afrontar el nuevo tratamiento con sus potenciales efectos adversos, interacciones medicamentosas, restricciones alimentarias y cambios en la medicación concomitante.

TARGA de rescate (exposición extensa)

- Se recomienda utilizar 3 FAR totalmente activos. Con frecuencia será necesario recurrir a FAR de las nuevas familias: IINT o IEF.

Tratamiento de la infección por VIH-1 multirresistente (exposición múltiple) con escasas opciones terapéuticas:

- Situación en que existe una resistencia intermedia o elevada a todos los ITIAN, ITINN e IP más utilizados hasta el momento actual, incluso en algunos casos a T-20.
- No debe suspenderse el TARGA, pues incluso en los pacientes con múltiples fracasos terapéuticos continúa aportando beneficios desde el punto de vista inmunológico y clínico superiores a su supresión completa.
- Se recomienda utilizar 3 FAR totalmente activos, intentando recuperar, si es posible, alguno de los FAR ya utilizados. Cuando resulta imposible diseñar un TARGA con 3 FAR activos, un tratamiento constituido por 2 FAR activos acompañados de otros que conserven cierto grado de actividad, puede resultar eficaz en un porcentaje importante de casos. Es aconsejable incluir 3TC o FTC para seleccionar y mantener la mutación M184V, con menor capacidad replicativa, y con ello disminuir la capacidad replicativa vírica.
- En algunas situaciones es recomendable consultar con un clínico con experiencia en TARGA de rescate o remitir al paciente a otro centro hospitalario donde dispongan de experiencia y FAR suficientes para conseguir las máximas posibilidades de éxito.

CVP: carga vírica plasmática del ARN del VIH-1; FAR: fármacos antirretrovíricos; IEF: inhibidores de la entrada y de la fusión; IINT: inhibidores de la integrasa; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN:

inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; TARGA: tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Para el resto de abreviaturas de los antirretrovíricos dirigirse a la sección de abreviaturas.

- Elevaciones transitorias de la CVP entre 50-500 copias/ml (*blips*) no obligan a cambiar el TARGA.
- La existencia de un fracaso virológico sin selección de mutaciones de resistencia a los FAR que recibe el paciente sugiere mal cumplimiento o que la prueba de resistencias se ha realizado de forma tardía tras el cambio de TARGA.

El cambio de TARGA tras más de un fracaso terapéutico (terapia de rescate), salvo en los pacientes que iniciaron tratamiento con 3 ITIAN, suele asociarse a fracaso con las tres familias principales de FAR, con existencia de varias mutaciones que confieren resistencia a los FAR de estas tres familias. De todos modos, algunos de ellos conservan actividad moderada o elevada frente al VIH-1.

En la infección por VIH-1 multirresistente con escasas opciones terapéuticas, las combinaciones de DRV/r + ETR + T-20 o DRV/r + RTG + T-20 han proporcionado excelentes resultados cuando los pacientes no han sido tratados previamente con T-20. Si ésta no puede añadirse por fracaso previo o por intolerancia, podría sustituirse por MVC, siempre y cuando el virus mantenga tropismo R5.

Simplificación del TARGA eficaz

Consiste en el cambio de una combinación de FAR con la que se ha llegado a la supresión virológica absoluta por otra más sencilla que mantenga dicha supresión, así como el control virológico e inmunológico. Tiene como finalidad mejorar la calidad de vida, la adherencia al tratamiento, y prevenir, mejorar o resolver algunos efectos secundarios del TARGA, consiguiendo, además, eliminar las restricciones alimentarias y reducir el riesgo de interacciones. Puede conseguirse reduciendo el número de FAR, el número de comprimidos o el número de tomas.

La mayoría de los estudios de simplificación se han efectuado partiendo de pautas con IP no potenciados. El uso de RTV a dosis bajas como potenciador de los otros IP, las nuevas formulaciones de IP antiguos como el SQV y los IP de nueva generación como el LPV, ATV y FPV, han permitido elaborar regímenes terapéuticos con IP que no presentan los problemas de complejidad y tolerabilidad de los IP de primera generación.

No existen diferencias de eficacia notables en la sustitución del IP por EFV, NVP, ABC en pacientes sin fracaso previo de los ITIAN. Sin embargo, en los que existe fracaso previo de los ITIAN o tratamientos subóptimos previos se ha observado un

mayor número de fracaso virológico por acumulación de mutaciones de resistencia a los ITIAN, sobre todo en la simplificación a ABC.

En la tabla 16 aparecen las recomendaciones en cuanto a las pautas de simplificación.

Tabla 16. Recomendaciones de simplificación

En los pacientes sin fracaso previo con ITIAN ni tratamientos subóptimos previos, se puede simplificar el tratamiento indistintamente a EFV, NVP, ABC o ATV.

En pacientes en su primera pauta terapéutica y con CVP indetectable es posible simplificar a una pauta de una única administración diaria, como EFV +ddI+ 3TC (o FTC), EFV + TDF +3TC (o FTC, en este caso, en un futuro próximo, en pastilla única) o ATV/r + TDF + FTC.

No se recomienda simplificar a ABC, cuando existan tratamientos subóptimos previos con ITIAN y está contraindicada esta simplificación a ABC asociado a TDF y 3TC o a TDF y ddI.

En pacientes con riesgo cardiovascular elevado la simplificación a ATV o NVP puede añadir ventajas metabólicas.

En pacientes, sin historia de fracaso previo a IP, con CVP indetectable y signos o síntomas de toxicidad por los ITIAN es posible la simplificación a LPV/r en monoterapia.

CVP: carga vírica plasmática del ARN del VIH-1; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos. Para el resto de abreviaturas de los antirretrovíricos dirigirse a la sección de abreviaturas.

Interrupción supervisada del TARGA

La interrupción supervisada del TARGA (o vacaciones terapéuticas) consistía en reducir la exposición al mismo para evitar o revertir toxicidades, mejorar la calidad de vida, y reducir costes, manteniendo la eficacia clínica e inmunológica.^{110,111} Sin embargo, esta estrategia conlleva una serie de riesgos que han provocado que no se recomiende en la actualidad: aumento rápido de la CVP, presentación de un síndrome retrovírico agudo, posibilidad de deterioro inmunológico y progresión de la enfermedad, aparición de resistencias y aumento en la capacidad de transmisión del VIH-1, y aumento de enfermedades cardiovasculares y hepáticas, no diagnósticas de sida.¹¹²

Seguimiento de la infección por VIH-1

Tras el diagnóstico y clasificación inicial (tabla 17) se realiza un control clínico a las 4 semanas y posteriormente cada 3 meses (6 meses en los pacientes estables) con anamnesis, exploración física, analítica general (hemograma, recuento de plaquetas,

función hepática y renal) y determinación de subpoblaciones linfocitarias (LT CD4 y LT CD8) y CVP (mediante una técnica ultrasensible, siempre la misma).

Tabla 17. *Conducta inicial en los pacientes con infección por VIH-1*

| |
|---|
| Historia clínica y exploración física |
| Bioquímica general y hemograma |
| Radiología de tórax |
| Cuantificación de las subpoblaciones linfocitarias (LT CD4 y LT CD8)* § |
| CVP* |
| Detección de resistencias del VIH-1 a FAR |
| Serología para toxoplasma (IgG)& |
| Serología para CMV (IgG) |
| Serología para lúes (pruebas reagínicas y treponémicas)& |
| Serología para hepatitis A, B, C y D |
| Prueba cutánea con PPD‡ |
| Examen ginecológico con citología |
| Prueba de mini-mental |
| Vacunación antigripal& |
| Vacunación antineumocócica |
| Vacunación antihepatitis B y A si paciente seronegativo |

CMV: citomegalovirus; CVP: carga vírica plasmática del ARN del VIH-1; FAR: fármacos antirretrovíricos; LT CD4: linfocitos T CD4; LT CD8: linfocitos T CD8; PPD: derivado proteínico purificado

* Obtener 2 determinaciones seriadas antes de plantearse cambios en la actitud terapéutica.

& Repetir anualmente.

‡ Cuando el PPD es positivo hay que iniciar la profilaxis antiTBC. Cuando es negativo y los LT CD4 >400/μl, debe repetirse anualmente. Si los LT CD4 <400/μl es poco probable que la prueba resulte positiva porque suele existir anergia cutánea, por lo que debe considerarse la necesidad de profilaxis antiTBC.

§ Tener en cuenta valores inapropiadamente elevados en pacientes esplenectomizados.

Debido a la variabilidad en la técnica de cuantificación de LT CD4 y CVP se recomienda confirmar los resultados con una segunda determinación antes de tomar decisiones terapéuticas. En los pacientes con inmunodepresión avanzada conviene realizar un seguimiento más frecuente, al menos inicialmente.

La cifra de LT CD4 es el parámetro más importante para decidir el inicio del TARGA, mientras que la CVP lo es para evaluar la efectividad del TARGA y para decidir cambios en el tratamiento ya que el fracaso virológico suele preceder al fracaso inmunológico (tabla 14).

La aparición de eventos B y C de la clasificación de los CDC (tabla 2), tanto de nueva aparición como recidivados en el curso de una correcta profilaxis, en un paciente con TARGA se considera un fracaso terapéutico clínico, que generalmente viene precedido de un fracaso inmunológico y virológico. No obstante no se debe considerar fracaso terapéutico la aparición de enfermedades oportunistas durante los primeros 3-6 meses de TARGA en los pacientes con inmunodepresión avanzada y con una respuesta virológica adecuada. En este periodo aumenta el número de LT CD4 pero éstos no son

normofuncionantes, pudiendo así aparecer eventos oportunistas. En caso de existir enfermedades latentes, la restauración del sistema inmunitario puede ponerlas de manifiesto clínicamente con una presentación clínica inusual, denominada síndrome de reconstitución inmune.¹¹³

El TARGA produce un aumento lento pero constante de los LT CD4. La respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria se restaura tras las primeras semanas de iniciar el tratamiento, lo que permite suspender la profilaxis de las infecciones oportunistas. Paralelamente se produce una disminución de los LT CD8 y de otros marcadores de activación del sistema inmunitario.¹¹⁴ Asimismo, la CVP disminuye rápidamente (1-2 log/ml), y el nadir que se alcanza a las 4-8 semanas se correlaciona con la duración de la respuesta.¹¹⁵ En pacientes sin tratamiento previo, los niveles indetectables de la CVP suelen alcanzarse tras un período medio de 3-8 semanas de tratamiento, aunque en algunos, generalmente los que tienen CVP inicial alta, pueden tardar >24 semanas.^{116,117} Durante el primer año de TARGA los LT CD4 deben aumentar ≥ 50 -100 células/ μ l. A veces hay discordancia entre la respuesta virológica y la inmunológica.¹¹⁸ Algunos pacientes experimentan frecuentes rebotes transitorios de la CVP (*blips*) justo por encima del nivel de detección, de patogenia incierta pero posiblemente relacionada con una activación inmunitaria secundaria a infecciones intercurrentes o vacunaciones que estimularían las células crónicamente infectadas, reservorio de la infección. Estos rebotes generalmente no se asocian a una mayor incidencia de fracaso virológico.

Alteraciones metabólicas y de la distribución de la grasa corporal

La propia infección por VIH-1 se asocia con dislipidemia. Tras la infección es común encontrar hipocolesterolemia (primero del colesterol total y HDL y posteriormente del colesterol-LDL), hipertrigliceridemia e incremento de la sensibilidad a la insulina. La patogenia de esta hipertrigliceridemia se ha relacionado con el incremento de ciertas citocinas como el INF- α y el TNF- α , marcadoras de progresión de la infección por VIH-1, que inducen elevación de los ácidos grasos libres y resistencia a la insulina.¹¹⁹

Por otro lado, en los pacientes con TARGA pueden aparecer alteraciones de la distribución de la grasa corporal englobadas bajo el término de síndrome de

lipodistrofia, que se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida selectiva de la grasa subcutánea de la cara y de las extremidades (lipoatrofia), y de acúmulo de grasa visceral y troncal –abdomen, mamas, cuello, región dorsocervical (giba de búfalo)– (lipoacumulación), sin variaciones ponderales, lo que puede llevar a una menor adherencia al tratamiento y fracaso del mismo. Durante los primeros meses del TARGA la grasa de las extremidades aumenta, para disminuir progresivamente durante los tres años siguientes. Por el contrario, la grasa troncal aumenta desde el inicio del tratamiento y se mantiene estable durante los 2–3 años siguientes, resultando en una relativa adiposidad central. Es posible que la lipoacumulación pueda mejorar, no así la lipoatrofia, habiéndose evidenciado apoptosis de los adipocitos del tejido subcutáneo.¹²⁰

Las características, factores de riesgo, etiopatogenia, relación con los FAR, historia natural y tratamiento de este síndrome no han sido totalmente definidas. El TARGA prolongado, seguramente con efectos diferenciales dependiendo del tipo y duración de FAR administrados, aumenta la incidencia del síndrome de lipodistrofia, pero por sí mismo no es suficiente, por lo que deben existir otros factores implicados en su patogenia, como la propia infección por VIH-1 (diagnóstico previo de sida, bajo nadir de LT CD4), así como factores genéticos (edad avanzada, sexo femenino, bajo peso) y ambientales (dieta, tipo de vida). La lipoatrofia es muy característica de los TARGA que incluyen AZT o d4T, pero no se ha observado relación entre lipoacumulación y un determinado FAR.¹²¹ Por otro lado, independientemente de los cambios en el hábito corporal, el tratamiento con IP induce hiperlipidemia (principalmente hipertrigliceridemia) y resistencia insulínica (especialmente los IP de primera generación),¹²² que pueden sumarse a los efectos de los ITIAN.

Los ITIAN producen inhibición de la ADN polimerasa γ mitocondrial, con depleción del ADN mitocondrial, que en los adipocitos puede inhibir su diferenciación así como la adipogénesis, y promover la lipólisis. Además, el almacenamiento y/o deterioro de la oxidación de los ácidos grasos puede contribuir al aumento del contenido lipídico intramiocelular, a la esteatosis hepática y resistencia a la insulina. En el caso de los IP, la inducción de lipoatrofia puede estar mediada por la inhibición de la proteína 1 reguladora de la unión de esterol (SREBP1),^{123,124} aumentando la apoptosis de adipocitos y macrófagos subcutáneos, y disminuyendo la promoción de colesterol. Estudios *in vitro* han demostrado que los IP pueden inhibir la lipogénesis y diferenciación de los adipocitos,¹²⁵ estimular la lipólisis¹²⁶ y deteriorar la localización nuclear de la SREBP1.¹²⁷

Las pautas que incluyen AZT o d4T se asocian a un mayor riesgo de lipoatrofia y de hiperlipidemia que las que no los contienen,^{128,129,130,131} y su sustitución por ABC o TNF se asocia con una mejoría de ambos trastornos.¹³² Las pautas de EFV + IP parecen mejorar la lipoatrofia ocasionada por ITIAN, pero tienen un efecto desfavorable sobre la lipídemia.^{133,134} Por otro lado, AZT y especialmente d4T constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de DM.¹³⁵

Estudios comparativos entre EFV y LPV/r sugieren que también el EFV puede asociarse con el desarrollo de lipoatrofia periférica. No obstante, la posibilidad de que tales resultados, más que a un efecto específico de EFV, se deban a una interacción entre EFV y los ITIAN utilizados o a que LPV/r tenga un efecto sobre la grasa contrapuesto al de estos últimos, así como el hecho de que no se haya observado lipoatrofia en numerosos ensayos efectuados con EFV cuando no está asociado a AZT o d4T cuestionan dicha asociación.^{130,136,137}

Los efectos sobre el metabolismo lipídico de los IP parecen específicos para cada tipo de IP. El RTV aumenta los triglicéridos y disminuye el colesterol-HDL, sin aumentar el colesterol-LDL,^{138,138,139} mientras que el IDV y APV no afectan la concentración de lipoproteínas plasmáticas, pero el primero causa resistencia insulínica.^{138,140} La combinación LPV/r aumenta los triglicéridos sin afectar las lipoproteínas plasmáticas ni causar resistencia insulínica.¹⁴¹ El riesgo de desarrollar estos trastornos metabólicos es mayor cuando se utiliza RTV, ya sea como único IP o como potenciador. El ATV tiene un perfil metabólico más favorable que el resto de los IP.^{142,143} La dislipidemia se puede manifestar en forma de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y disminución de colesterol-HDL.^{87,132,144} La DM es menos común.^{145,146} Estas alteraciones suelen ser más frecuentes en pacientes con redistribución de la grasa corporal.

En pacientes que reciben IP, no se ha comunicado una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares a corto plazo, pero sí cuando el tratamiento se prolonga más de un año, siendo esta terapia un factor de riesgo independiente para desarrollar cardiopatía isquémica y accidentes vasculares cerebrales.^{147,148,149,150}

El diagnóstico y seguimiento de las alteraciones metabólicas en los pacientes infectados por VIH-1 no son complicados. Es importante realizar las determinaciones analíticas de lípidos y glucosa en ayunas, realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa en pacientes con glucemia basal alterada, y seguir los rangos de referencia para la población general. Por el contrario, no existen métodos objetivos de medida o rangos

de referencia estandarizados para poder cuantificar las alteraciones de la grasa corporal, a pesar de la existencia de técnicas objetivas como antropometría (ratio de las circunferencias cintura-cadera y espesor de los pliegues cutáneos), absorciometría de rayos-X de doble energía (DEXA), tomografía computarizada (TC), resonancia magnética y ecografía, por lo que la valoración de la distribución de la grasa corporal sigue basándose en criterios clínicos.

Aunque no existe evidencia directa de que el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular mejore el pronóstico de los pacientes VIH-1, parece razonable pensar que su evaluación y control resulten beneficiosos. En cuanto a la dislipidemia, el objetivo es la prevención de la aterosclerosis y evitar las complicaciones inmediatas de la hipertrigliceridemia grave. Deben descartarse otras causas de hiperlipidemia secundaria (DM, hipotiroidismo, hepatopatía obstructiva, nefropatía crónica o medicación intercurrente que aumente el colesterol-LDL y disminuya el colesterol-HDL, principalmente corticoesteroides, progestágenos y esteroides anabolizantes). Cuando la trigliceridemia es >500 mg/dl, la prevención de la pancreatitis aguda es preferente, independientemente de la concentración de colesterol-LDL. Respecto a la DM, el tratamiento va encaminado, aparte de prevenir las complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo, a evitar las complicaciones metabólicas a corto plazo (hipoglucemia, cetosis, cetoacidosis, y estado hiperosmolar). La eficacia terapéutica se constata con la consecución de una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) $<7\%$, que traduce un control persistente de la glucemia. En cuanto al síndrome de lipodistrofia, los principales objetivos del tratamiento consisten en minimizar su impacto físico y psicológico, evitar su progresión y tratar de revertirlo.

Las primeras medidas pasan por prevenir y/o tratar la obesidad con dieta y ejercicio físico moderado. Una reducción modesta de peso mejora la dislipidemia, la hipertensión arterial (HTA) y la intolerancia a la glucosa, y reduce los marcadores de inflamación y trombosis. La dieta debe adecuarse a la alteración metabólica predominante.

De todos modos, debe vigilarse que la dieta no incida negativamente en la distribución de la grasa corporal. La lipoatrofia puede empeorar si la dieta es lo suficientemente restrictiva como para que sobrevenga una pérdida peso y, por el contrario, la obesidad intraabdominal puede incrementar si se produce una ganancia de peso. Estos cambios pueden ser difíciles de restaurar a pesar de modificaciones dietéticas ulteriores y deben evitarse. Si el peso es el adecuado, la dieta debe contener

una cantidad de calorías suficiente como para mantener el peso estable. Asimismo, la práctica de ejercicio moderado aeróbico regular puede contribuir a disminuir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y glucosa en los pacientes con hipertrigliceridemia y DM, respectivamente,^{87,146,151} así como disminuir ligeramente las de colesterol total.¹⁵² Debe evitarse el ejercicio intenso ya que estos efectos beneficiosos pueden quedar oscurecidos por una acentuación de la disminución de la grasa subcutánea.

Aunque no hay informes específicos de los efectos cardiovasculares del tabaquismo en los pacientes infectados por VIH-1, éste constituye un factor de riesgo susceptible de intervención, por lo que debe recomendarse su abandono.

Cuando las medidas generales no pueden aplicarse o son incapaces de mantener un buen control metabólico debe efectuarse una valoración individualizada de la retirada de AZT o d4T y/o IP, y si a pesar de todo persisten las alteraciones, debe iniciarse su tratamiento farmacológico específico teniendo en cuenta el riesgo de eventuales interacciones farmacológicas. Actualmente no se recomienda la interrupción del tratamiento antirretrovírico, ya que se ha observado que respecto al mantenimiento del mismo, se asocia a una mayor tasa de eventos cardiovasculares adversos y de la proporción colesterol total / colesterol-HDL. Además, esta estrategia puede comportar la aparición de resistencias a los FAR y progresión del deterioro inmunitario, por lo que en caso de realizarse, debería restringirse a pacientes con una situación inmunitaria bien preservada.^{112,153}

Tratamiento de las alteraciones de la distribución de la grasa corporal

Ningún tratamiento médico ha demostrado ser completamente satisfactorio para resolver las alteraciones de la distribución de la grasa corporal. La única intervención que se ha mostrado capaz de revertir parcialmente la lipoatrofia ha sido la sustitución de los ITIAN, pero con resultados modestos, variables entre los pacientes y poco predecibles para un paciente individual. Los resultados favorables parecen limitarse a la obesidad abdominal. La lipoatrofia generalmente no mejora o puede ser difícilmente reversible, ya que se ha confirmado apoptosis de los adipocitos subcutáneos en los pacientes infectados por VIH-1 con lipoatrofia.

La cirugía plástica puede ser efectiva en alteraciones de la distribución de la grasa localizadas y accesibles (liposucción del cuello o mamas o implantación de grasa autóloga o material sintético en la cara).^{154,155,156}

La metformina produce disminución de la grasa intraabdominal al cabo de 2-3 meses de tratamiento, sin embargo, al mismo tiempo podría favorecer o agravar la lipoatrofia.^{157,158}

La rosiglitazona y pioglitazona son nuevas tiazolidindionas que podrían aumentar la grasa subcutánea en la lipoatrofia con un riesgo de hepatotoxicidad menor que la troglitazona,¹⁵⁹ aunque en los pacientes infectados por VIH-1 su utilización puede estar limitada por la elevada prevalencia de hepatitis vírica y el tratamiento concomitante con FAR con potencial hepatotoxicidad. Además, la rosiglitazona (pero no la pioglitazona) ha demostrado empeorar el perfil lipídico¹⁶⁰ sin producir resultados favorables en la lipoatrofia de los pacientes infectados por VIH-1¹⁶¹

Tratamiento farmacológico de la dislipidemia

Si se estuvieran tomando IP, antes de prescribir fármacos hipolipemiantes debería considerarse sustituirlos por otros FAR equipotentes en términos de supresión vírica. Aún así, la resolución de la dislipidemia puede no ser completa.

Las estatinas son los fármacos de elección si la hipercolesterolemia es la alteración metabólica predominante.¹⁶² Debe evitarse prescribir simvastatina y lovastatina, que se metabolizan a través de la isoenzima 3A4 del CYP450, y fluvastatina, que lo hace por la isoenzima 2C9 del mismo citocromo, si el paciente recibe IP (inhibidores del CYP450) o ITINN (inductores del CYP450) para evitar interacciones farmacocinéticas. En estos casos está indicada la pravastatina, que no interacciona con el CYP450, o la atorvastatina, que interacciona con el isoenzima 3A4 del CYP450 en mucha menor medida que las otras estatinas (aunque debe utilizarse con cautela). A pesar de la seguridad de la pravastatina, su eficacia se encuentra limitada por la baja potencia que tiene en la disminución del colesterol-LDL.^{162,163}

La existencia de hepatopatía activa o crónica contraindica la administración de estatinas.

El inhibidor de la absorción de colesterol, ezetimibe, representa una alternativa atractiva para disminuir el colesterol-LDL ya que no presenta interacciones medicamentosas.^{164,165,166}

Los fibratos (generalmente gemfibrozil, pero también fenofibrato y bezafibrato) constituyen el tratamiento de elección de la hipertrigliceridemia. Mediante un aumento de la actividad de la lipoproteinlipasa disminuyen la trigliceridemia, pero también disminuyen la concentración de colesterol-LDL, con lo que son una buena opción

terapéutica en casos de hipertrigliceridemia y aumento moderado de colesterol-LDL. Generalmente son bien tolerados y no es probable que produzcan interacciones con los FAR. Sin embargo, al eliminarse por vía renal tras glucuronidación, RTV y NFV, inductores de la glucuronidación, pueden disminuir su eficacia.

Si es necesario, se pueden combinar estatinas y fibratos,¹⁶⁷ vigilando la posibilidad de miopatía, especialmente si el paciente recibe IP y/o presenta insuficiencia renal.

La niacina constituye una alternativa para disminuir la trigliceridemia, pero en los pacientes infectados por VIH-1 se ha limitado su uso dada la propensión a aumentar la glucemia, aunque las formas de liberación prolongada parecen eficaces.¹⁶⁸

Tratamiento farmacológico de la DM

La aparición de DM sintomática de debut o el empeoramiento de una DM previamente estable después de comenzar tratamiento con IP deben hacer considerar la sustitución definitiva de éstos. Sin embargo, en los pacientes que desarrollan DM no sintomática (la mayoría) o cuando el aumento de glucemia en ayunas no se acompaña de cetosis, puede intentarse un tratamiento farmacológico sin interrumpir los IP.

La prescripción de tratamiento antidiabético específico en los pacientes infectados por VIH-1 debe contemplar el grado de hiperglucemia y la presencia de síntomas o signos de insulinopenia (cetosis o cetoacidosis), que puede confirmarse en presencia de hiperglucemia con una concentración de insulina normal o baja.

En la mayoría de los casos, los fármacos antidiabéticos orales son el tratamiento de elección. Si no hay cambios del hábito corporal ni evidencia de insulinopenia, el tratamiento antidiabético puede realizarse con secretagogos de insulina (sulfonilureas o meglitinidas) o retrasando la absorción de glucosa en el intestino con inhibidores de la α -glucosidasa (acarbosea o miglitol). Cuando el cambio corporal predominante es la lipoacumulación o si existe sobrepeso, la metformina parece el tratamiento de elección (mejora la sensibilidad a la insulina y favorece una ligera pérdida de peso, mejorando levemente el perfil lipídico sin causar hipoglucemia en régimen de monoterapia).¹⁶⁹ Esta biguanida es generalmente bien tolerada, no se metaboliza y por eso no interfiere con el metabolismo de otros fármacos concomitantes, sin embargo, está contraindicada en la insuficiencia renal, ICC, cualquier forma de acidosis, hepatopatía o hipoxia grave, y debe ser suspendida de forma transitoria en los pacientes gravemente enfermos o que reciben contrastes radiográficos. Por último, puede ser necesario utilizar combinaciones

de fármacos antidiabéticos orales con efectos aditivos para conseguir un control adecuado.

El tratamiento con insulina debe considerarse en los pacientes con DM de debut e insulinopenia, cuando hay pérdida de peso, y cuando no sea posible conseguir el objetivo de HbA_{1c} <7% con antidiabéticos orales.

En todos los pacientes con DM debe considerarse la administración de aspirina 75-150 mg/día.

Pronóstico en la infección por VIH-1

El curso natural de la infección por VIH-1 es la evolución a sida, con elevada morbilidad y mortalidad. Tras la introducción del TARGA la incidencia de sida y la mortalidad disminuyeron de forma considerable, mejorando también la calidad de vida de las personas infectadas. De todos modos, actualmente no es posible erradicar la infección, por lo que se requiere tratamiento indefinido, habiéndose convertido en un proceso crónico.

La progresión a sida o muerte de los pacientes no tratados se asocia a varios factores de riesgo basales: 1) gravedad de la sintomatología aguda (mayor riesgo a mayor número de síntomas, lo que refleja una mayor viremia), 2) cifra inicial de LT CD4/μl (mayor riesgo si <500 células/μl),¹⁷⁰ 3) valor de CVP, tanto en lo referente a su aclaración inicial (mayor riesgo si <0.63 log/mes)¹⁷¹ como a la viremia que se alcanza a partir del 4º mes (mayor progresión si >100 000 copias/ml), y 4) valor del DNA provírico inicial.

El riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes no tratados cuando la cifra de LT CD4 es <200 células/μl es alto a los tres años, variando del 14,3% al 85,5% en función de la CVP.¹⁷²

Los mejores marcadores de progresión de la enfermedad son el descenso de la cifra de LT CD4 <200-350/μl (mínimo dos determinaciones separadas un mes) o una CVP >30 000 copias/ml, que por si solos, pero sobre todo si se asocian a otros marcadores clínicos (categoría B de la tabla 2) obligan a plantearse la necesidad de iniciar tratamiento antirretrovírico y profilaxis primaria para algunas infecciones oportunistas mientras no se recupere el sistema inmunitario como respuesta al tratamiento realizado.¹⁷³

Los principales factores que impiden un mayor impacto del TARGA son: 1) el diagnóstico tardío de la infección por VIH-1, que origina retrasos en el inicio del tratamiento, 2) la falta de adherencia de los pacientes al tratamiento, 3) la aparición de resistencias a los FAR y 4) las reacciones adversas a los FAR, que obligan a retirar o cambiar las prescripciones.

La incidencia de fracaso terapéutico a las tres familias principales de FAR es de 3,9 casos y de 1,6 casos /100 pacientes-año, en pacientes con y sin TARGA previo, respectivamente. El multifracaso conlleva menores posibilidades de éxito en las sucesivas líneas de TARGA y un aumento en la incidencia de sida y muerte.¹⁷⁴ De todos modos, generalmente el fracaso virológico en el paciente multitratado rara vez conduce de forma rápida al fracaso inmunológico y clínico, y dos tercios de los pacientes en esta situación continúan con recuentos de LT CD4 estables o incluso mayores que las del inicio del tratamiento.¹⁷⁵

La adherencia incorrecta al TARGA es la primera causa de fracaso terapéutico, hecho que se relaciona con una mala respuesta virológica, una peor reconstitución inmune y un mayor riesgo de mortalidad. Se han identificado varios factores asociados con mala adherencia, entre los que destacan los siguientes: mala relación médico-paciente, consumo activo de drogas y/o alcohol, enfermedad mental, edad joven, bajo nivel educacional, falta de apoyo social y de acceso por parte del paciente a un seguimiento correcto y a la medicación, complejidad del tratamiento, efectos secundarios de los fármacos y, más recientemente, temor acerca de la aparición de efectos metabólicos y morfológicos secundarios al tratamiento. En el lado opuesto, los factores que predicen una correcta adherencia al TARGA incluyen: apoyo emocional y vital, capacidad para incluir la medicación en la vida diaria, comprensión de que la mala adherencia conduce al desarrollo de resistencias, y el reconocimiento de la importancia de tomar toda la medicación.

Afección cardíaca en la infección por VIH-1

Al inicio de la epidemia, la afección cardíaca se consideró una manifestación infrecuente del sida, a pesar de su hallazgo relativamente frecuente en los estudios necrópsicos (25 a 75% según las series),^{176,177,178,179} posiblemente debido a que sólo alrededor del 5% de los pacientes infectados por VIH-1 presentaba sintomatología

cardíaca.^{180,181,182,183,184} Desde el año 1981 hasta el 1985, se comunicó la afección cardíaca como causa primaria de muerte en pacientes con sida en el 1,1% de las autopsias realizadas, y desde 1986 hasta 1988 en el 6,3%, indicando que una pequeña pero creciente población de pacientes infectados por VIH-1 presentaba riesgo de patología cardíaca.^{185,186,187} Aproximadamente un tercio de estas muertes fue debida a miocardiopatía dilatada. Las descripciones necrópsicas correspondían a endocarditis maránticas o infecciosas, pericarditis y derrames pericárdicos, miocarditis secundarias a microorganismos oportunistas y neoplasias cardíacas, particularmente SK y linfoma.^{179,188} Desde que en 1986 se comunicara por primera vez la aparición de miocardiopatía dilatada rápidamente fatal en tres pacientes con sida,¹⁸⁹ se fueron realizando estudios clínicos y ecocardiográficos prospectivos que demostraron una mayor incidencia de compromiso ventricular clínicamente significativo y progresivo en los pacientes infectados por VIH-1.^{176,177} Más recientemente, aunque no hay evidencia de que la infección por VIH-1 predisponga a presentar arteriopatía coronaria acelerada, se ha comunicado un aumento de la tasa de eventos coronarios en estos pacientes.

En la tabla 18 se citan las diversas alteraciones cardíacas descritas en los pacientes infectados por VIH-1.

Epidemiología de la afección cardíaca en la infección por VIH-1

Las cifras sobre la incidencia de la afección cardíaca en la infección por VIH-1 varían ampliamente en las series publicadas, hecho que probablemente refleja diferencias de metodología, del grupo de riesgo al que pertenecen los pacientes, del estadio de la enfermedad, de factores ambientales y del tratamiento recibido.

A diferencia que en la población general, ningún estudio prospectivo ha demostrado correlación significativa entre los factores tradicionales de riesgo cardiovascular y el desarrollo de enfermedad cardíaca sintomática en estos pacientes.

Antes de la introducción del TARGA

El desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con disfunción ventricular izquierda se diagnosticaba en el 2%-3% de los pacientes infectados por VIH-1,^{190,191,192,193} especialmente en los que la enfermedad se encontraba en estadios avanzados y tenían severa inmunodepresión (habitualmente con cifras de LT CD4 <200 células/ μ l), afectando a todos los grupos de riesgo.^{185,194,195,196} Se encontraba disfunción ventricular izquierda global en el 20% de los pacientes con sida sobre la base de

estudios ecocardiográficos, con el diagnóstico de miocarditis en más de la mitad de los casos.^{178,185,190,194,197} La disfunción ventricular izquierda mantenida traducía mal pronóstico, especialmente en presencia de síntomas y signos ecocardiográficos. En ninguna otra población de pacientes la incidencia de miocardiopatía dilatada era tan elevada.¹⁹⁸

La prevalencia de afección pericárdica era elevada, pudiendo llegar al 37% en los pacientes con sida, manifestándose en forma de pericarditis o derrame pericárdico, habiéndose sugerido la afección concomitante del miocardio.^{179,188} Su origen generalmente es inespecífico, aunque la pericarditis tuberculosa y la bacteriana (purulenta) son más frecuentes que en la población general. Los derrames pericárdicos pequeños asintomáticos suelen ser secundarios a pericarditis víricas y más raramente a ICC en pacientes con miocardiopatía. Los síntomas y signos son, en general, sutiles, pero puede haber molestias torácicas y hallazgos de derrame pericárdico con o sin taponamiento e hipotensión. De todos modos, la existencia de derrame pericárdico se asociaba con cifras bajas de LT CD4, y la conjunción de derrame y disfunción persistente del ventrículo izquierdo (VI) era un indicador de mal pronóstico.^{182,199}

La afección miocárdica puede presentarse como miocardiopatía dilatada, disfunción ventricular izquierda aislada o cambios inespecíficos del corazón derecho,²⁰⁰ siendo excepcional la afección neoplásica, que de existir, suele ser en el contexto de un SK o de un linfoma no Hodgkin diseminado.^{179,188,201}

La afección valvular en forma de endocarditis infecciosa (EI) sigue siendo una de las complicaciones más severas de los UDVP, a menudo recurrente, y rara en los pacientes infectados por VIH-1 que no son UDVP. La propia infección por VIH-1 aumenta el riesgo de EI en los UDVP. Las etiologías más frecuentes aparecen en la tabla 18. En el 2–5% de los casos es polimicrobiana. La válvula tricúspide es la que se afecta con mayor frecuencia (60–70%), seguida de la mitral y aórtica (20–30%), siendo rara la afección de la pulmonar (<1%). En el 5–10% de los casos se afecta más de una válvula.²⁰² El pronóstico de la EI del corazón derecho generalmente es bueno (mortalidad <5%, y con cirugía <2%), al contrario que cuando afecta el corazón izquierdo (mortalidad del 20–30%, y con cirugía del 15–25%). La EI por bacterias gramnegativas y hongos conlleva peor pronóstico. La mortalidad en los UDVP infectados por VIH-1 es similar a la de los UDVP sin la infección por VIH-1. Sin embargo, entre los UDVP infectados por VIH-1, la mortalidad es significativamente mayor en los que presentan inmunodepresión severa, con LT CD4 <200 células/ μ l o con

sida. En los pacientes infectados por VIH-1 también pueden encontrarse insuficiencias valvulares secundarias a endocarditis antiguas o a miocardiopatía dilatada. El prolapso mitral también parece ser más prevalente que en la población general, posiblemente en relación con la disminución del volumen del VI en pacientes caquéticos.²⁰³

En el sida, la lesión endocárdica más frecuente (hasta el 10% de las necropsias) era la endocarditis marántica (trombótica no bacteriana), entidad que se asocia a enfermedades crónicas debilitantes, neoplasias malignas y estados de hipercoagulabilidad,^{179,188} pudiendo afectar a cualquier válvula o a varias de ellas,^{178,179,188} pero más frecuentemente a las del corazón izquierdo.

Tabla 18. Formas de enfermedad cardíaca y etiología posible en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

| | Enfermedad cardíaca | Etiología |
|-----------------------------|---|---|
| Afección pericárdica | Pericarditis Derrame pericárdico | Infecciones (TBC, micobacterias atípicas, CMV, VHS, <i>H. capsulatum</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>N. asteroides</i> , salmonelosis, <i>S. aureus</i>) Neoplasias (SK, LNH) Seroso |
| Afección miocárdica | Miocardopatía ^{aria} idiopática (dilatada o no) Miocardopatías secundarias a: - Miocarditis - Cardiotoxicidad por drogas - Infiltración tumoral - Déficit nutricional - Disfunción autonómica - Necrosis no inflamatoria Patología aislada ventrículo derecho (hipertrofia o dilatación) - Hipertensión pulmonar ^{aria} - Hipertensión pulmonar secundaria a: | Vírica (CMV, VIH-1, VHC, VHS, VEB, <i>Coxsackie B</i>) Infección oportunista (<i>P. jiroveci</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium intracellulare</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>T. gondii</i> , <i>N. asteroides</i>) Cardíaca postvírica (miocarditis linfocítica) Hipersensibilidad a fármacos ITIAN, pentamidina, IFN- α , adriamicina Alcohol, cocaína SK, linfomas Selenio, vitamina B ₁ Espasmo microvascular, arteriopatía |
| Endocarditis | Trombótica no bacteriana Infecciosa | <i>S. aureus</i> , estreptococos, enterococos, bacterias gamnegativas, <i>Candida</i> spp, <i>A. fumigatus</i> , <i>C. neoformans</i> |
| Arritmias | Ectopia auricular y ventricular Alteraciones de la conducción | Patología miocárdica Pentamidina, foscarnet, anfotericina B, ATV Diselectrolitemia Disfunción autonómica |

ATV: atazanavir; CMV: citomegalovirus, IFN: interferón, LNH: linfoma no Hodgkin, TBC: tuberculosis, TEP: tromboembolismo pulmonar, VHC: virus de la hepatitis C, VHS: virus del herpes simple, VEB: virus de Epstein-Barr

Tras la introducción del TARGA

El TARGA ha disminuido significativamente la incidencia de afección cardíaca en los pacientes infectados por VIH-1, especialmente la afección pericárdica y miocárdica de origen neoplásico o infeccioso.²⁰⁴ Sin embargo, las alteraciones endocrinas y metabólicas que aparecen con estos regímenes terapéuticos, junto con el hecho inherente de la mejora de la supervivencia (que aumentaría la interacción de los factores de riesgo cardiovascular preexistentes), implican un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

En 1998 se comunicó por primera vez la arteriopatía coronaria precoz en pacientes infectados por VIH-1 medicados con TARGA, específicamente con IP.²⁰⁵ Desde entonces, la existencia de una mayor tasa de eventos coronarios agudos ha sido objeto de debate. Estudios prospectivos recientes cifran en un 26% el incremento relativo de la tasa de infarto agudo de miocardio (IAM) por año de exposición al TARGA durante los primeros 4-6 años de éste.²⁰⁶ También hay estudios que comunican una mayor incidencia de eventos coronarios en pacientes infectados por VIH-1 independientemente de la medicación con TARGA.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

En la infección por VIH-1, los mecanismos de la posible afección cardíaca son variados e incluyen la infección misma (miocarditis por el propio VIH-1 u otros microorganismos, neoplasias oportunistas), la terapia realizada (FAR y/o fármacos para las complicaciones oportunistas), la vía de transmisión del VIH-1 (EI en los UDVP), además de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

La clínica de la afección cardíaca en la infección por VIH-1 puede ser difícil de reconocer en un contexto de frecuentes infecciones pulmonares y complicaciones sistémicas relacionadas con la enfermedad de base, pudiéndose erróneamente atribuir a éstas. La detección de una miocardiopatía oculta en estos pacientes es importante y debe considerarse antes de iniciar un determinado tratamiento antibiótico o antitumoral, ya que estas terapias pueden requerir gran cantidad de volumen de infusión (trimetoprim-sulfametoxazol i.v.) o ser cardiotóxicas (antraciclina, α -interferón). Tras la introducción del TARGA, aunque ha disminuido la incidencia de afección cardíaca en los pacientes infectados por VIH-1, existe mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis. Los estudios sobre la incidencia y la mortalidad atribuible a la enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por VIH-1 se encuentran limitados por un tiempo de seguimiento corto.

La ecocardiografía puede resultar de utilidad para detectar la afección cardíaca en la infección por VIH-1, permitiendo valorar el tamaño y función del VI, la función valvular y la existencia de derrame pericárdico.^{179,194,188,207} Por otra parte, dado que los componentes esenciales de la lesión celular miocárdica son la infiltración linfocitaria y la necrosis celular, es posible la valoración incruenta de la segunda con la utilización de la gammagrafía cardíaca con fragmentos Fab de anticuerpos monoclonales antimiosina marcados con indio-111 (¹¹¹In-antimiosina). La inyección intravenosa de ¹¹¹In-antimiosina permite la detección específica de las cadenas pesadas de la miosina cardíaca tras la pérdida de integridad del sarcolema de los miocardiocitos,^{208,209,210,211} y ha demostrado elevada sensibilidad para la detección de lesión celular miocárdica en el diagnóstico del IAM²¹² y de la miocarditis aguda.^{213,214,215,216} Asimismo, se ha mostrado efectiva en la valoración del rechazo del trasplante cardíaco,^{214,217,218,219,220,221} en la detección de cardiotoxicidad inducida por tratamientos con antraciclina^{222,223,224,225} o antidepresivos tricíclicos²²⁶, o por abuso de consumo de alcohol,^{227,228} así como en diversas miocardiopatías.^{229,230,231,232,233,234,235,236} La

gammagrafía cardíaca con ¹¹¹In-antimiosina tiene un claro valor clínico en procesos que cursan con necrosis miocárdica continuada y difusa, en los que las concentraciones séricas de los marcadores biológicos de lesión miocárdica pueden ser insuficientes para poder establecer su diagnóstico o conocer su severidad.²³⁷

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de este trabajo consideró que la infección por VIH-1 es capaz de afectar el corazón. La ecocardiografía transtorácica y la gammagrafía cardíaca con ¹¹¹In-antimiosina son técnicas incruentas que podrían ser útiles para valorar la afección cardíaca, generalmente asintomática, en los pacientes infectados por VIH-1.

Los objetivos del estudio fueron:

1. Analizar la prevalencia de la afección morfológica y funcional cardíaca mediante ecocardiografía transtorácica.
2. Analizar la prevalencia de lesión celular miocárdica mediante gammagrafía con ¹¹¹In-antimiosina.
3. Identificar los posibles predictores de la afección cardíaca.
4. Analizar la incidencia de eventos cardíacos graves (ICC, IAM o muerte de causa cardíaca).
5. Analizar los predictores de mortalidad global.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El trabajo consta de dos partes diferenciadas:

- 1) Estudio observacional de corte transversal de las alteraciones cardíacas morfológico-funcionales y de lesión celular miocárdica en un grupo de pacientes en los distintos estadios de la infección por VIH-1, pertenecientes a los diferentes grupos de riesgo de la misma, sin cardiopatía estructural conocida o sospechada, valorados mediante ecocardiografía transtorácica y gammagrafía cardíaca con ^{111}In -antimiosina.
- 2) Registro retrospectivo de la aparición de eventos cardíacos graves (ICC, IAM o muerte de causa cardíaca) y de la mortalidad global, a través de la historia clínica o contacto telefónico con el propio paciente o familiares cercanos (en caso de falta de seguimiento en nuestro centro) 7 años después de la inclusión en el estudio. Se consideró muerte de causa cardíaca la causada por IAM, arritmia grave o ICC refractaria.

El estudio se realizó en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, cuya población de referencia es de 350 000 habitantes, a la derecha de l'Eixample barcelonés, con la aprobación del Comité de Ética del Hospital.

Selección de la muestra

Se incluyeron de forma consecutiva pacientes, ambulatorios u hospitalizados, en los distintos estadios de la infección por VIH-1, pertenecientes a los diferentes grupos de riesgo de la misma, sin cardiopatía estructural conocida o sospechada, atendidos en el Servicio de Medicina Interna de nuestro Centro.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron:

- Edad superior a los 18 años.
- Infección confirmada por VIH-1 (dos pruebas de EIA no simultáneas positivas y una prueba de inmunotransferencia western positiva).
- Obtención del consentimiento informado autorizando la inclusión en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

- Hipersensibilidad a los productos de origen murino.
- Cardiopatía estructural conocida (congénita o valvular, enfermedades endomiocárdicas, arteriopatía coronaria).
- Enfermedad sistémica infiltrativa conocida (salvo SK y linfoma).
- Mujeres gestantes o en el postparto.

Protocolo del estudio

La ecocardiografía transtorácica, gammagrafía cardíaca con ¹¹¹In-antimiosina y las muestras sanguíneas para la obtención de los parámetros bioquímicos, hematológicos, inmunológicos, serológicos y microbiológicos analizados (tabla 19) se obtuvieron dentro de los 14 días de la realización del estudio isotópico. A los 6 meses se realizó una segunda ecocardiografía de control a aquellos pacientes en los que se constató disfunción ventricular global en el primer estudio ecocardiográfico. También se realizó una nueva gammagrafía cardíaca de control con ¹¹¹In-antimiosina a un subgrupo de los pacientes que habían mostrado captación en el primer estudio isotópico.

Tabla 19. Datos de laboratorio solicitados y analizados

| |
|--|
| Bioquímica |
| Glucosa |
| Colesterol total |
| Triglicéridos totales |
| β2 microglobulina |
| LDH |
| Hematología |
| Hemograma |
| VSG |
| Inmunología |
| Subpoblaciones linfocitarias (LT CD4 y LT CD8) |
| Serología (en caso de desconocimiento de memoria inmunológica) |
| Lúes (pruebas reagínicas y treponémicas) |
| CMV (IgM, IgG) |
| Toxoplasmosis |
| Prueba cutánea con PPD |
| Paul-Bunnell + IgM EBV |
| Hepatitis A, B, C y D |
| Microbiología |
| CVP (copias ARN/ml y log) |

CMV: citomegalovirus; CVP: carga vírica plasmática del ARN del VIH-1; EBV: virus Epstein-Barr; LT CD4: linfocitos T CD4; LT CD8: linfocitos T CD8; LDH: lactato deshidrogenasa; PPD: derivado proteínico purificado

Ecocardiografía transtorácica

Las imágenes ecocardiográficas se tomaron utilizando sucesivamente la ecocardiografía en modo M y bidimensional (E2D), así como el Doppler de flujos, en onda pulsada, onda continua y bidimensional en color.

La ecocardiografía en modo M se realizó a través de la ventana acústica paraesternal izquierda, obteniendo las medidas de los diámetros anteroposteriores de las cavidades cardíacas izquierdas, VD y aorta, así como del grosor del tabique interventricular y de la pared posterior del VI, valorando también el movimiento de las valvas de la mitral.

La E2D se realizó aplicando el transductor, con la orientación adecuada, sobre diferentes ventanas acústicas de la pared torácica, obteniendo las proyecciones estándares del corazón y los grandes vasos (plano longitudinal paraesternal, supraesternal y apical; plano transversal paraesternal y subcostal; plano de cuatro cavidades subcostal y apical). Se analizó, de forma visual y cuantitativa, el tamaño y motilidad de cada una de las cavidades del corazón, así como la morfología y el patrón de movimiento de las válvulas cardíacas (figura 4).

La evaluación cuantitativa del tamaño y la función del VI se realizó en modo M a partir de los diámetros telediastólico y telesistólico de la cavidad, asumiendo una forma elíptica del VI, derivando los respectivos volúmenes como el valor de los diámetros transversales elevados a la tercera potencia (fórmula de Pombo). El cálculo de los volúmenes ventriculares por E2D se realizó sobre una proyección completa de la cavidad ventricular, siendo el método de elección en casos de eventuales irregularidades en el contorno ventricular. En una o varias proyecciones, se dibujaron los contornos endocárdicos de la cavidad en telediástole y telesístole, y en base a una planimetría del área cavitaria se obtuvieron los volúmenes telediastólico y telesistólico, con el cálculo subsiguiente de la fracción de eyección del VI (FEVI) (figura 4). Se calculó igualmente la masa del VI y se indexó dividiendo por la superficie corporal.^{238,239}

La presencia o ausencia de anormalidades en la cinética parietal se evaluó visualmente examinando el movimiento endocárdico regional y también el engrosamiento parietal.

Se determinó la dirección, velocidad y carácter del flujo sanguíneo circulante analizando la desviación Doppler de los ultrasonidos retornados después de orientar el transductor en la dirección de un determinado flujo intracavitario, con la ayuda de las características acústicas de la señal y del Doppler color. El flujo de regiones

seleccionadas se estimó utilizando conjuntamente el Doppler pulsado con la E2D, obteniendo curvas de flujo pre y postvalvulares en cada una de las cuatro válvulas cardíacas, estimando el flujo transvalvular. Se utilizó el Doppler color y el perfil del Doppler pulsado para la detección eventual de flujos anormales turbulentos de estenosis o regurgitación, y se realizó Doppler de onda continua para precisar velocidades elevadas, determinando los gradientes de presión intracardiaca (mediante la ecuación de Bernoulli simplificada), a partir de los que se estableció la severidad lesional.

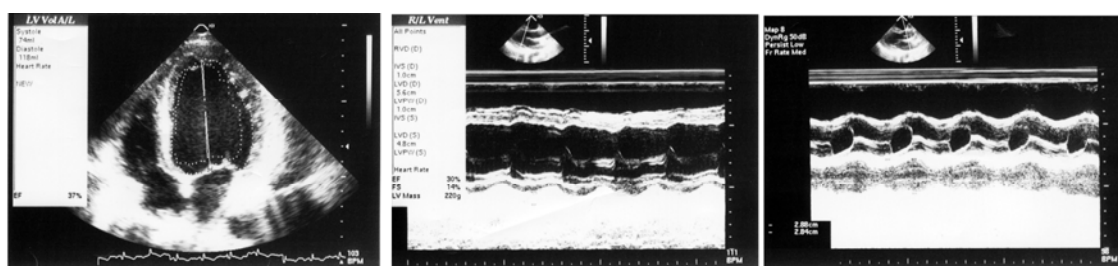


Figura 4. Ecocardiografía transtorácica del paciente descrito en la primera columna de la tabla 25, afecto de severa disfunción ventricular izquierda. Imagen izquierda: trazado manual de los contornos endocárdicos en sístole y diástole (trazado de puntos) sobre un plano 2D de cuatro cavidades apical. Mediciones a lo largo de la bisectriz de la cavidad del VI (líneas), con un valor de FEVI del 34% [FEVI= (volumen telediastólico – volumen telesistólico ÷ volumen telediastólico ×100)]. Imágenes central y derecha: estudios en modo M derivados del plano 2D (línea del cursor en el sector superior, representativo del plano longitudinal paraesternal).

Para el estudio de la morfología y los movimientos de las válvulas cardíacas se analizaron el grosor y la movilidad de las valvas, la calcificación valvular, dilatación anular, prolapso, movimientos anómalos de las valvas, vegetaciones o afección reumática, así como el aspecto de las estructuras subvalvulares y supra valvulares. De manera adicional, en el diagnóstico eventual de estenosis mitral, con engrosamiento y pérdida de movilidad de la válvula, se intentó determinar la magnitud de la estenosis midiendo directamente con un planímetro el orificio valvular, en diástole, ante la consecución del plano transversal técnicamente adecuado.²⁴⁰

La E2D valoró también la presencia y localización de derrame pericárdico, masas intracardiacas o infiltración del miocardio o pericardio.

Todos los estudios fueron realizados e interpretados por expertos de la Unidad de Imagen Cardíaca, sin conocer la información clínica ni el resultado de la gammagrafía cardíaca con ¹¹¹In-antimiosina. Se utilizó un ecocardiógrafo Hewlett-Packard Sonos 5500 dotado de una sonda multibanda de alta frecuencia (S12). Los

estudios se realizaron dentro de los 14 días de la realización de la gammagrafía cardíaca con ^{111}In -antimiosina.

Gammagrafía con ^{111}In -antimiosina

Descripción, composición, preparación y manipulación del radiofármaco

El pentetato de imciromab (Myoscint®, Centocor B.V, Leiden, Holanda) fue suministrado en 2 viales, a 2-8°C de temperatura. El vial 1 contenía una solución estéril y apirógena de 0,5 mg del anticuerpo monoclonal murino R11D10-Fab quelado con ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) en 1 ml de tampón de dihidrógeno fosfato sódico, monohidrato y fosfato disódico, dihidrato, 10mM; cloruro sódico 145 mM y maltosa 10% (como estabilizador proteico), a pH 6,5, sin conservantes. El vial 2 contenía una solución estéril y apirógena de 1 ml de tampón citrato 0,2 M (ácido cítrico, monohidrato), a pH 5. En el laboratorio de Medicina Nuclear, tras dejar que ambos viales alcanzaran la temperatura ambiente y en condiciones asépticas, se procedió a la preparación de las dosis individuales. El contenido del vial 1 se extraía con una jeringuilla y se inyectaba en el vial 2, removiendo la mezcla suavemente. Siguiendo las normas de radioprotección habituales en este tipo de manipulaciones, se añadían 92 MBq (2,5 mCi) de cloruro de ^{111}In de alta pureza (concentración aproximada de 370 MBq/ml -10 mCi/ml-), removiendo de nuevo suavemente. Tras incubación a temperatura ambiente durante ≥ 10 minutos, y la subsiguiente comprobación visual de la solución, descartando turbideces o decoloraciones, se aspiraba el contenido a través de un filtro de baja unión a proteínas de 2,2-0,22 μm , estéril y apirógeno. Esta solución podía guardarse hasta 8 horas a 2-8°C sin pérdida de la inmunorreactividad, sin embargo, como no contenía conservantes antimicrobianos, se administró lo más pronto posible tras su filtración. Antes de administrarla, se retiró el filtro, se colocó una aguja nueva en la jeringuilla, y se midió la dosis, inyectado por vía endovenosa en <1 minuto una actividad de 74 MBq, rango de 67-81 MBq (2 mCi, rango de 1,81-2,19 mCi).

Realización de la gammagrafía

Aunque la captación del anticuerpo en zonas de lesión celular miocárdica es casi inmediata, la gammagrafía se realizó pasadas 48 horas de la inyección del trazador, tiempo necesario para la depuración plasmática del mismo, con la consiguiente obtención de la adecuada relación señal/ruido.

Se procedió a colocar al paciente en decúbito supino, centrando su tórax bajo el detector de la gammacámara (Siemens 7500 Orbiter II Digitrac) provista de un colimador de alta resolución para energías medias. Se adquirió la imagen planar, en la proyección anterior, en una matriz de 256×256, con una ventana del 20% sobre los fotopicos de 247 y 173 keV del ^{111}In , durante 5-10 minutos, acumulando $\geq 500\ 000$ cuentas, que se almacenaron en la estación informática de adquisición y procesado (Elcint Apex SPX) conectada a la gammacámara. De forma paralela, se imprimió la imagen en película de blanco y negro.

Interpretación y procesado de la gammagrafía

En primer lugar se procedió a la inspección visual de la imagen impresa en la película de blanco y negro. En ausencia de lesión celular miocárdica, las imágenes reflejan la biodistribución normal del fragmento Fab proteico, con captación esplénica, hepática, renal y medular ósea. En presencia de lesión celular miocárdica se aprecia captación miocárdica de forma focal o difusa, con un grado de captación en la región cardíaca igual o superior (o sólo ligeramente inferior) a la que muestra el esternón (figura 5).

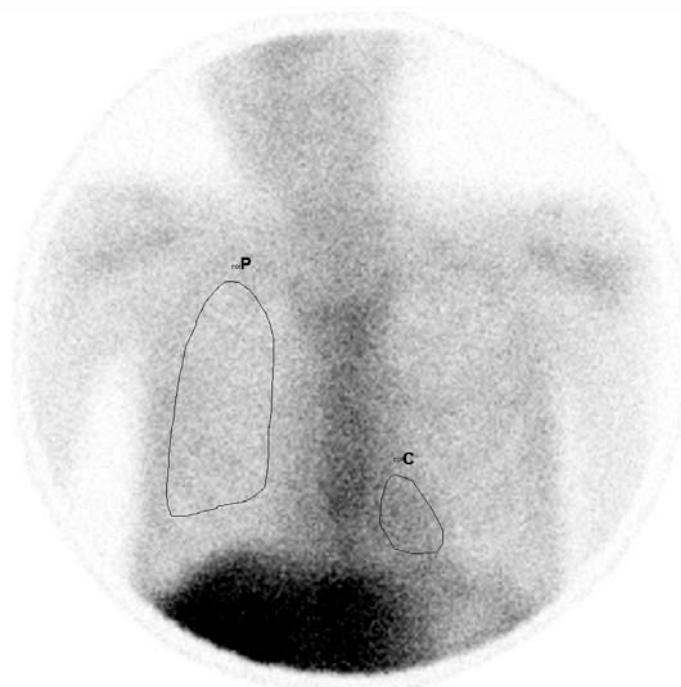


Figura 5. Gammagrafía cardíaca con ^{111}In -antimiosina. Obtención del índice cardiopulmonar (ICP): cociente entre la densidad de cuentas de una región de interés cardíaca (roiC) y otra pulmonar (roiP). ICP = 1,91.

A continuación se procedió al análisis cuantitativo de la captación miocárdica, dibujando en la imagen digital no procesada una región de interés cardíaca y otra pulmonar, siendo ésta última representativa de la actividad plasmática de fondo, y por lo tanto lo más extensa posible, pero evitando las estructuras óseas del esternón y los hombros, así como el hígado. Se obtuvo el promedio de cuentas de cada una de estas dos regiones (número de cuentas dividido por el número de píxeles de cada una), cuyo cociente resulta en el índice cardiopulmonar (ICP). Este índice es muy reproducible y de fácil consecución, muestra una baja variabilidad intra e interobservador, y se correlaciona con el grado de severidad lesional de las muestras biópsicas,^{216,222,231} con lo que permite *in vivo* comparar la presencia e intensidad de la lesión celular miocárdica entre distintos grupos de pacientes, así como seguir el curso evolutivo en un mismo paciente. Se consideró patológico un valor de ICP >1,54 (ICP medio + 2 desviaciones típicas de un grupo de sujetos sanos estudiados en nuestro Centro).

Análisis estadístico

Los valores de las variables continuas se expresan como media \pm desviación típica (DT).

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con la función Epi Info versión 6.04b de los CDC. Asumiendo como hipótesis de trabajo que un 15% de los pacientes con infección por VIH-1 presentaría afección miocárdica,²⁴¹ se precisaba, con un valor de ϵ de $\pm 8\%$, un total de 80 pacientes, con un intervalo de confianza del 95%. Aceptando un 20% de pérdidas de seguimiento o de salidas del estudio, se decidió incluir en el mismo 20 pacientes adicionales.

El grado de relación entre las variables categóricas definidas por el resultado de la ecocardiografía transtorácica y gammagrafía con ¹¹¹In-antimiosina se estableció contrastando las frecuencias de los resultados observados en tablas de contingencias bidimensionales (2 \times 2), utilizando como medida de asociación la prueba de χ^2 , y utilizando el estadístico exacto de Fischer cuando el porcentaje de las frecuencias esperadas inferiores a 5 superó el 20% del total de frecuencias esperadas.

Se compararon dos grupos de pacientes definidos por el resultado de la gammagrafía con ¹¹¹In-antimiosina (variable categórica dicotómica, dependiente). Las diferencias entre las medias de ambos grupos se analizaron mediante la prueba de la T de Student para datos no apareados, asumiendo o no varianzas iguales entre ellas en

función de la prueba de Levene (se rechazó la igualdad de resultar ésta significativa). Las diferencias entre proporciones de las variables categóricas de ambos grupos fueron analizadas mediante la prueba de χ^2 para las variables dicotómicas (tablas 2x2), utilizando el estadístico exacto de Fischer cuando el porcentaje de las frecuencias esperadas inferiores a 5 superó el 20% del total de frecuencias esperadas. Para las variables categóricas no dicotómicas nominales se utilizó el coeficiente de contingencia.

Para generar pronósticos que ayudaran a diferenciar los pacientes con gammagrafía con ^{111}In -antimiosina anormal a partir de una serie de variables independientes cuantitativas continuas o categóricas (variables predictoras o covariables), se utilizó el análisis de regresión logística binaria simple y múltiple, este último por pasos hacia adelante condicional, en función del estadístico de puntuación de Rao con la probabilidad asociada más pequeña, siendo significativo. También se realizó este análisis considerando como variables dependientes la existencia de alteraciones ecocardiográficas y la ocurrencia de eventos cardíacos graves, respectivamente, con la finalidad caracterizar los pacientes susceptibles de presentarlas. Las variables predictoras introducidas en los respectivos análisis de regresión logística múltiple no superaron el número de 8 (en concordancia con el tamaño de la muestra), y se seleccionaron atendiendo a resultados de otros estudios que demuestran su contribución para explicar el modelo de predicción, así como a las variables que habían mostrado significación en el análisis regresión logística simple.

El grado de captación de ^{111}In -antimiosina en el subgrupo de pacientes con estudios repetidos (basal y a los 6 meses) se analizó mediante la prueba de Wilcoxon.

Las diferencias entre las medias de la glucemia y concentración plasmática de colesterol total y triglicéridos al inicio y término del seguimiento se analizaron con la prueba de la T de Student para datos apareados.

Para identificar los predictores de mortalidad global se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox, univariante y multivariante. En el análisis multivariante se consideraron las variables que habían resultado significativas en el análisis univariante, siguiendo una introducción por pasos hacia adelante condicional, si cumplían el nivel de significación. A continuación, se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, comparando las funciones de supervivencia entre subgrupos mediante la prueba de log-rank.

El contraste de hipótesis se llevó a cabo con un nivel de significación de 0,05, y un nivel de confianza de 0,95, utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0.1.²⁴²

RESULTADOS

Período de estudio

El periodo de inclusión fue de enero de 1998 a mayo de 1999. La aparición de eventos cardíacos graves (ICC, IAM o muerte cardíaca) se registró retrospectivamente tras 7 ± 3 años de la inclusión de los pacientes en el estudio.

Características clínicas y distribución de los grupos

Durante los 17 meses del período de inclusión se incluyeron 96 pacientes. Veinticinco pacientes (26%) presentaron algún tipo de alteración ecocardiográfica, y 11 pacientes (11,5%) presentaron signos de lesión celular miocárdica, con captación miocárdica difusa de ^{111}In -antimiosina (ICP $>1,54$). Las características clínicas y analíticas relevantes de la población estudiada aparecen en la tabla 20, donde también puede apreciarse su distribución según los pacientes presentaran signos de lesión celular miocárdica en el estudio isotópico.

| Tabla 20. Características clínicas y analíticas de los pacientes con / sin lesión celular miocárdica* | | | | |
|--|------------------|---|--|----------------------------|
| Característica | Todos (N=96) | ¹¹¹ In-antimiosina anormal (N=11) | ¹¹¹ In-antimiosina normal (N=85) | Valor de p [†] |
| ICP ¹¹¹In-antimiosina | | | | |
| Media | 1,37±0,17 | 1,69±0,19 | 1,32±0,11 | 0,0001 |
| Rango | 1,02-2,22 | 1,56-2,22 | 1,02-1,54 | |
| Edad, años | | | | |
| Media | 35±7 | 35±13 | 35±6 | 0,97 |
| Rango | 17-69 | 17-69 | 25-61 | |
| Sexo, N (%) | | | | |
| Hombres | 69 (72) | 6 (54,5) | 63 (74) | 0,28 |
| Mujeres | 27 (28) | 5 (45,5) | 22 (26) | |
| Superficie corporal, m ² | 1,73±0,17 | 1,62±0,21 | 1,75±0,16 | 0,03 |
| Frecuencia cardíaca, lpm | 79±14 | 84±10 | 78±14 | 0,34 |
| Estadio clínico de infección, N (%) | | | | |
| A1 | 15 (16) | 3 (27) | 12 (14) | |
| A2 | 14 (15) | 3 (27) | 11 (13) | |
| A3 | 2 (2) | 0 | 2 (2) | |
| B1 | 2 (2) | 0 | 2 (2) | |
| B2 | 10 (10) | 0 | 10 (12) | |
| B3 | 12 (13) | 1 (9) | 10 (12) | |
| C1 | 4 (4) | 0 | 4 (5) | |
| C2 | 4 (4) | 0 | 4 (5) | |
| C3 | 33 (34) | 4 (37) | 30 (35) | |
| Sida | 55 (57) | 5 (45) | 50 (59) | 0,44 |
| Tiempo desde confirmación diagnóstica VIH-1, meses | 64±58 | 39±42 | 67±50 | 0,07 |
| Grupo de riesgo VIH-1, N (%) | | | | |
| UDVP | 54 (56) | 5 (45) | 49 (58) | 0,52 |
| Heterosexual | 23 (24) | 4 (36) | 19 (22) | 0,45 |
| Homosexual | 19 (20) | 2 (18) | 17 (20) | 1,0 |
| LT CD4, células/μl | 463±354 | 444±470 | 464±339 | 0,85 |
| CVP, copias ARN/ml | 438 452±1 795304 | 557 602±1 635 549 | 422 069±1 825 115 | 0,81 |
| Log CVP | 3,6±1,47 | 4,09±1,69 | 3,53±1,44 | 0,24 |
| Fcts de riesgo cardiovascular, N (%) | | | | |
| Tabaquismo | 79 (82) | 7 (64) | 72 (85) | 0,10 |
| HTA | 3 (3) | 1 (9) | 2 (2) | 0,30 |
| Hipercolesterolemia | 4 (4) | 0 | 4 (5) | 1,0 |
| Hipertrigliceridemia | 2 (2) | 0 | 2 (2) | 1,0 |
| DM e Hipercolesterolemia | 2 (2) | 0 | 2 (2) | 1,0 |
| Historia familiar | 19 (20) | 2 (18) | 17 (20) | 1,0 |
| Enolismo (>80g/día), N (%) | 6 (6) | 0 | 6 (7) | 1,0 |
| Consumo de cocaína, N (%) | 12 (12,5) | 1 (9) | 11 (13) | 1,0 |
| Infección respiratoria reciente, N (%) | 30 (31) | 4 (36) | 26 (30) | 0,73 |
| TARGA actual, N (%) | | | | |
| Sin tratamiento | 27 (28) | 2 (18) | 25 (29) | 0,43 |
| ITIAN | 69 (72) | 9 (82) | 60 (70) | 0,43 |
| ITINN | 6 (6) | 1 (9) | 5 (6) | 0,67 |
| IP | 61 (63,5) | 7 (64) | 54 (64) | 0,99 |
| Seguimiento, años | | | | |
| Media | 7±3 | 6,8±3,7 | 6,9±3,0 | 0,86 |
| Rango | | | | |
| Eventos cardíacos graves, N (%) | | | | |
| ICC | 0 | 0 | 0 | 0,30 |
| IAM | 3 (3,12) | 1 (9) | 2 (2) | |
| Muerte cardíaca | 0 | 0 | 0 | |
| Mortalidad global | 20 (21) | 3 (27) | 17 (20) | 0,30 |

Pie de la tabla 20:

CVP: carga vírica plasmática del ARN del VIH-1; DM: diabetes mellitus; Fcts: factores; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ICP: índice cardiopulmonar; IP: inhibidores de la proteasa; ITIANN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; Log : logaritmo decimal; LT CD4: linfocitos T CD4; TARGA: tratamiento antirretrovírico de gran actividad; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral

Valores expresados como media \pm DT.

* Según índice cardiopulmonar de captación de ^{111}In -antimiosina: $>1,54$.

† Contraste entre pacientes con gammagrafía cardíaca con ^{111}In -antimiosina anormal / normal

En la tabla anterior puede observarse que lo único que diferenciaba significativamente ambos grupos de pacientes, además del grado de captación de ^{111}In -antimiosina, fue la superficie corporal. También observamos, aunque de forma no significativa, una tendencia a que el tiempo desde la confirmación diagnóstica de la infección por VIH-1 en los pacientes sin captación de ^{111}In -antimiosina fuera superior al que presentaban los pacientes con captación del radiotrazador.

En tabla 21 pueden apreciarse las características ecocardiográficas de los dos grupos de pacientes.

Tabla 21. Características ecocardiográficas de los pacientes con / sin lesión celular miocárdica*

| Característica | Todos (N=96) | ¹¹¹ In-antimiosina anormal (N=11) | ¹¹¹ In-antimiosina normal (N=85) | Valor de p [†] |
|--------------------------------------|-----------------|---|--|----------------------------|
| Mediciones ecocardiográficas | | | | |
| Diámetro telediastólico VI, mm | 47±5 | 46±8 | 47±4 | 0,50 |
| Diámetro telesistólico VI, mm | 30±5 | 30±7 | 30±5 | 0,81 |
| Grosor septo, mm | 10±4 | 12±10 | 9±1 | 0,43 |
| Grosor pared posterior VI, mm | 9±3 | 11±6 | 9±3 | 0,12 |
| Diámetro aurícula izq, mm | 33±5 | 30±4 | 34±5 | 0,01 |
| Diámetro VD, mm | 21±5 | 19±6 | 22±5 | 0,41 |
| Fracción acortamiento VI, % | 35±7 | 32±8 | 36±6 | 0,10 |
| FEVI, % | 71±9 | 66±16 | 72±8 | 0,25 |
| Masa VI, g | 150±38 | 139±47 | 151±37 | 0,30 |
| Índice de masa, g/m ² | 86±19 | 90±24 | 85±18 | 0,50 |
| Alteraciones del VI, N (%) | | | | |
| Disfunción contráctil segmentaria | 2 (2) | 1 (9) | 1 (1) | |
| Dilatación | 2 (2) | 1 (9) | 1 (1) | |
| Hipertrofia | 3 (3) | 1 (9) | 2 (2) | |
| Alteraciones del VD, N (%) | | | | |
| Dilatación | 4 (4) | 0 | 4 (5) | 0,70 |
| Dilatación e hipertensión pulmonar | 2 (1) | 0 | 2 (2) | |
| Derrame pericárdico, N (%) | | | | |
| | 2 (2) | 1 (9) | 1 (1) | 0,22 |
| Valvulopatía, N (%) | | | | |
| Insuficiencia mitral | 5 (5) | 0 | 5 (6) | 0,81 |
| Insuficiencia tricuspídea | 4 (4) | 0 | 4 (5) | |
| Insuficiencia mitral y tricuspídea | 7 (7) | 2 (18) | 5 (6) | |
| Doble lesión mitral | 1 (1) | 0 | 1 (1) | |
| Estenosis pulmonar | 1 (1) | 0 | 1 (1) | |
| Insuf. mitral, tricuspídea y aórtica | 1 (1) | 0 | 1 (1) | |

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo

Valores expresados como media ± DT.

* Según índice cardiopulmonar de captación de ¹¹¹In-antimiosina: >1,54.

† Contraste entre pacientes con gammagrafía cardíaca con ¹¹¹In-antimiosina anormal / normal

Alteraciones ecocardiográficas

Las alteraciones ecocardiográficas que hallamos en los 25 pacientes de la muestra aparecen resumidas en la tabla 22. En su mayoría se trató de valvulopatías de ligera severidad (grado I), una de ellas era una doble lesión mitral de aspecto reumático y otra una insuficiencia tricuspídea, en este caso de grado moderado, sugestiva de corresponder a una endocarditis infecciosa antigua en un paciente UDVP.

Cabe destacar por su relevancia clínica: 2 pacientes con dilatación del VI e insuficiencia mitral (uno de ellos con dilatación ventricular severa e insuficiencia tricuspídea grado I sobreañadida), 1 paciente con acinesia septal basal sugestiva de IAM e insuficiencia mitral ligera, 1 paciente con hipertrofia ligera del VI e hipocinesia y

movimiento paradógico septal, y 2 pacientes con HTP, dilatación del VD e insuficiencia tricuspídea (uno de ellos con HTP severa, en fase de insuficiencia ventricular derecha con hipocinesia global del VD e insuficiencia tricuspídea moderada –grado II–).

Tabla 22. Alteraciones ecocardiográficas halladas

| Alteración | Nº pacientes |
|---|---------------------------------------|
| Insuficiencia mitral grado I | 4 (1 con IM grado I-II) |
| Insuficiencia mitral + Insuficiencia tricuspídea grado I | 6 (1 con IM grado II) |
| Doble lesión mitral grado I, de aspecto reumático | 1 |
| Insuficiencia mitral + Insuficiencia aórtica + Insuficiencia tricuspídea grado I | 1 |
| Estenosis pulmonar grado I | 1 |
| Dilatación ligera del VD | 2 |
| Dilatación del VD + HTP + Insuficiencia tricuspídea | 2 (1 de grado severo) |
| Hipertrofia septal + Insuficiencia tricuspídea grado I | 1 |
| Hipertrofia ligera del VI + Dilatación ligera del VD + Insuficiencia tricuspídea grado II (sugestiva de endocarditis antigua) | 1 |
| Hipertrofia ligera del VI + Hipocinesia y movimiento paradógico septal (posiblemente por HTP, que no pudo descartarse) | 1 |
| Acinesia septal basal (sugestiva de IAM) + Insuficiencia mitral grado I | 1 |
| Dilatación del VI + Insuficiencia mitral grado I | 2 (1 de grado severo, con IT grado I) |
| Derrame pericárdico ligero | 2 |

HTP: hipertensión pulmonar; IM: insuficiencia mitral; IT: insuficiencia tricuspídea; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo

Relación entre las exploraciones realizadas

En las tablas 23 y 24 (tablas de contingencias 2×2) aparecen los pacientes distribuidos según el resultado de la ecocardiografía transtorácica y gammagrafía con ¹¹¹In-antimiosina.

Tabla 23. Tabla de contingencia captación antimiosina × alteración ecocardiográfica

| | | Alteración ecocardiográfica | | Total |
|---|----|-----------------------------|----|-------|
| | | No | Si | |
| Captación ¹¹¹ In-antimiosina | No | 64 | 21 | 85 |
| | Si | 7 | 4 | 11 |
| Total | | 71 | 25 | 96 |

Estadístico exacto de Fisher, p= 0,46

No se encontró asociación significativa entre las dos variables, tanto cuando se contrastó la hipótesis de independencia atendiendo a cualquier alteración ecocardiográfica (valvular, ventricular o presencia derrame pericárdico) (tabla 23) o sólo a la presencia alteraciones ventriculares (dimensiones y grosores) y/o derrame pericárdico (tabla 24).

Tabla 24. *Tabla de contingencia captación antimiosina × alteración ventricular y/o derrame pericárdico*

| | | Alteración ventricular y/o derrame pericárdico | | Total |
|---|----|--|----|-------|
| | | No | Si | |
| Captación ¹¹¹ In-antimiosina | No | 76 | 9 | 85 |
| | Si | 8 | 3 | 11 |
| Total | | 84 | 12 | 96 |

Estadístico exacto de Fisher, $p=0,13$

Las alteraciones ecocardiográficas de los cuatro pacientes que presentaron, asimismo, captación de ¹¹¹In-antimiosina (tabla 23) correspondían, a un paciente con un pequeño derrame pericárdico de etiología no filiada, una paciente con insuficiencia mitral y tricuspídea mínimas y dos pacientes cuyas características clínicas aparecen descritas en la tabla 25 (pacientes nº 3 y 4). En la tabla 25 también se muestran las características de otros dos pacientes que sin presentar captación de ¹¹¹In-antimiosina sí presentaron disfunción ventricular izquierda, global y segmentaria, respectivamente, en la ecocardiografía (pacientes nº 1 y 2).

Tabla 25. Características de los pacientes con disfunción ventricular izquierda

| Paciente n° | 1 | 2 | 3 (figura 6) | 4 |
|--|---|--|--|---|
| Edad, años | 25 | 30 | 36 | 69 |
| Sexo | Hombre | Hombre | Hombre | Mujer |
| Superficie corporal, m ² | 1,70 | 2,03 | 1,61 | 1,34 |
| Grupo riesgo | Heterosexual | Homosexual | UDVP activo (coca + heroína) | Heterosexual |
| Estadio | C3 | C3 (Kaposi) | C1 | B3 |
| Tiempo desde confirmación diagnóstica VIH-1, meses | 55 | 53 | 0,5 | 58 |
| Clínica | Ingreso por síndrome febril 2ario a MAC diseminada y neumonía neumocócica | Asintomático, control ambulatorio | Ingreso por síndrome de emaciación y encefalopatía por VIH-1 | Ingreso por fiebre, cansancio y palpitaciones |
| LT CD4 células/ μ l | 24 | 927 | 15 | 413 |
| CVP, copias ARN/ml | 12 391 537 | 181 000 | 99 952 | 199 |
| Log CVP | 7,90 | 5,25 | 4,99 | 2,30 |
| TARGA | ddI+NVP+SQV+NFV | ddI+d4T+IDV | Ninguno | d4T+3TC+IDV |
| Fcts riesgo cardiovascular | Fumador | Fumador | Fumador | HTA |
| Diámetro telediastólico VI, mm | 56 (ligeramente dilatado) | 51 | 58 (dilatado) | 36 (ligera hipertrofia concéntrica) |
| Diámetro telesistólico VI mm, | 48 | 35 | 49 | 27 |
| Grosor septum, mm, | 10 | 11 | 9 | 12 |
| Grosor pared posterior, mm | 10 | 10 | 10 | 11 |
| Diámetro AI, mm | 29 | 38 | 29 | 26 |
| Diámetro VD, mm | 22 | 20 | 10 | 21 |
| Contractilidad global VI | Deprimida | Conservada | Deprimida | Conservada |
| Contractilidad segmentaria VI | Sin alteraciones | Acinesia septal basal, sugestiva de IAM transmural | Sin alteraciones | Hipocinesia y movimiento paradójico septal, sin poderse descartar HTP |
| FEVI, % | 37 | 68 | 25 | 58 |
| Fracción de acortamiento VI, % | 14 | 31 | 16 | 25 |
| Masa VI, g | 225 | 204 | 224 | 134 |
| Índice de masa, g/m ² | 132 | 100 | 139 | 96 |
| Válvulas | IM ligera | IM ligera | IM ligera IT mínima | Normales |
| ICP ¹¹¹ In-antimiosina | 1,38 | 1,15 | 1,63 | 2,22 |

AI: aurícula izquierda; CVP: carga vírica plasmática; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; HTP: hipertensión pulmonar; ICP: índice cardiopulmonar; IM: insuficiencia mitral; IT: insuficiencia tricuspídea; LT CD4: linfocitos T CD4; TARGA: tratamiento antirretrovírico de gran actividad; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo

El paciente n° 1 recibió tratamiento adecuado de la infección diseminada por *Mycobacterium avium complex* y neumonía neumocócica, mostrando la ecocardiografía

de control a los seis meses persistencia de ligera dilatación del VI, con contractilidad global ligeramente reducida, pero mejoría de la función ventricular (la FEVI pasó del 37% al 46%), sin alteraciones de la función valvular por Doppler ni evidencia de HTP.

El paciente nº 2 continuó con el mismo TARGA y permaneció asintomático desde el punto de vista cardiológico.

Desconocemos el estado vital de los pacientes nº 1 y nº 2 ya que se perdieron en el seguimiento posterior.

El paciente nº 3 inició TARGA durante el ingreso. Su ecocardiograma de control mostró un VI de dimensiones en el límite alto de la normalidad (diámetro telediastólico 53 mm), con engrosamiento del tabique interventricular (13 mm) y recuperación de la función ventricular (global y segmentaria) (la FEVI pasó del 25% al 71%) y de la insuficiencia mitral ligera secundaria, persistiendo insuficiencia tricuspídea mínima. También la gammagrafía con ¹¹¹In-antimiosina de control mostró normalización (ICP: 1,35), todo ello compatible con el cuadro clínico evolutivo de una miocarditis (figura 6). Este paciente seguía vivo a la finalización del estudio.

La paciente nº 4 fue diagnosticada de miocarditis, y realizó reposo, restricción sódica y tratamiento diurético y con captopril. Su ecocardiograma de control mostró un VI con cavidad de pequeñas dimensiones y con hipertrofia ligera; contractilidad global y segmentaria conservadas (incluso hiperdinámica); aceleración de flujo en el tracto de salida, sin signos obstructivos; y trastorno de la relajación diastólica. El resto de la exploración resultó normal, a excepción de una ligera regurgitación tricuspídea, sin poderse descartar HTP ligera. También la gammagrafía con ¹¹¹In-antimiosina de control mostró normalización (ICP: 1,52). Esta paciente falleció a los 3,2 años de su inclusión en el estudio a consecuencia de un cuadro de insuficiencia respiratoria secundario a una neumonía por *P. aeruginosa*.

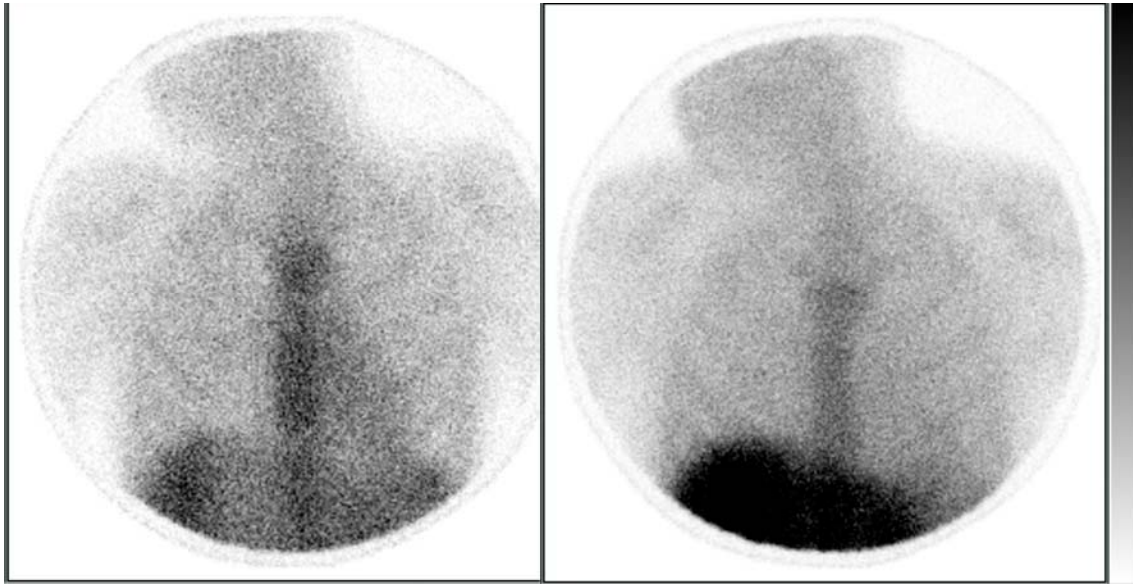


Figura 6. Gammagrafía cardíaca con ^{111}In -antimiosina en el paciente n° 3 de la tabla 25. Izquierda: en el momento de la inclusión en el estudio. Derecha: a los 6 meses del inicio del TARGA. Puede apreciarse disminución de la captación miocárdica de trazador. ICP inicial= 1,63; ICP post-TARGA=1,35.

En 2 pacientes que presentaron captación de ^{111}In -antimiosina y estudio ecocardiográfico normal, uno de ellos había recibido un mes antes de estas exploraciones quimioterapia con adriamicina como tratamiento de un linfoma no Hodgkin gástrico, y la otra paciente era consumidora activa de cocaína.

Siete pacientes con captación de ^{111}In -antimiosina fueron reevaluados con la misma técnica isotópica transcurridos 6 meses del estudio inicial, uno de los pacientes tras iniciar TARGA (paciente n° 3 de la tabla 25), otro en fase de recuperación de una miocarditis (paciente n° 4 de la tabla 25) y en el resto de pacientes, tras insistir en la importancia de la adherencia al TARGA. La captación de ^{111}In -antimiosina disminuyó en todos ellos (ICP inicial $1,96\pm 0,19$; ICP 6 meses $1,48\pm 0,12$, $p= 0,01$), aunque sólo se normalizó en cuatro (dos fueron los pacientes n° 3 y 4 de la tabla 25) (figura 7).

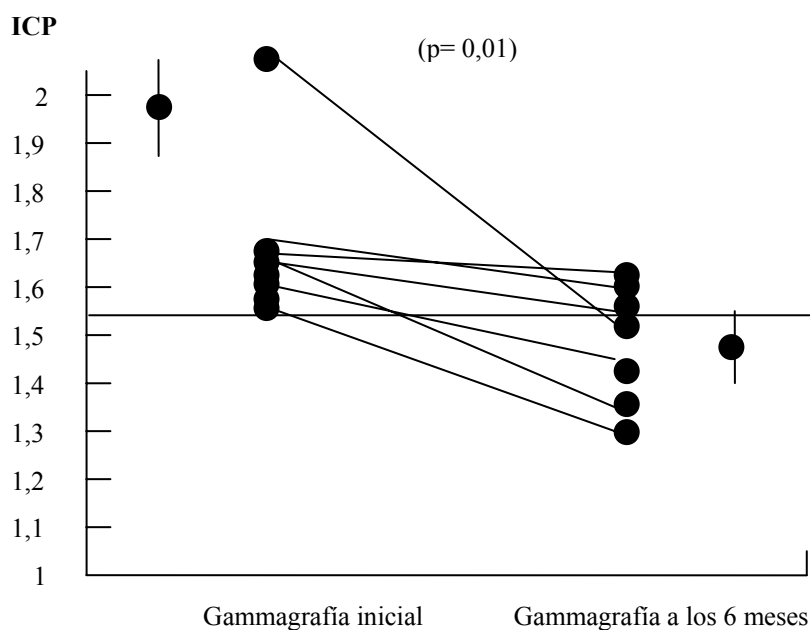


Figura 7. Evolución de la captación de ^{111}In -antimiosina (6 meses) en un subgrupo de pacientes que mostraron captación inicial.

De las posibles variables predictoras de la captación de ^{111}In -antimiosina, sólo el diámetro de la aurícula izquierda mostró significación estadística en el análisis de regresión logística simple (coeficiente de regresión = $-0,176$, razón de las ventajas (*odds ratio*) = $0,839$ (IC $0,721-0,976$, $p=0,023$).

No se identificaron predictores significativos para la existencia de alteraciones ecocardiográficas o para la ocurrencia de eventos cardíacos graves.

Eventos cardíacos graves y mortalidad global

Las cifras de glucemia y concentración plasmática de colesterol total y triglicéridos (en mmol/l) al inicio y a la finalización del estudio fueron, respectivamente: $4,96 \pm 1,19$ vs. $5,26 \pm 0,88$, $p=0,025$; $4,79 \pm 1,71$ vs. $4,79 \pm 1,66$, $p=0,985$; $1,96 \pm 1,52$ vs. $2,21 \pm 1,48$, $p=0,134$. Veinticinco pacientes desarrollaron síndrome de lipodistrofia y 10 pacientes alteraciones metabólicas a la finalización del estudio, sin asociación significativa entre la presentación de ambas alteraciones.

El análisis retrospectivo del número de eventos cardíacos graves y de la mortalidad global tras 7 ± 3 años de la inclusión de los pacientes en el estudio registró 3 episodios de IAM (2 hombres, de 42 y 49 años, respectivamente; 1 mujer, 21 años), 20 defunciones (20,8%) y 15 pérdidas (15,6%). Por consiguiente, la tasa anual de

incidencia de IAM entre las personas infectadas por VIH-1 sería de 417 por 100 000 en varones y 529 por 100 000 en mujeres. Entre los factores de riesgo cardiovascular en los hombres que sufrieron IAM estaban el tabaquismo e historia familiar de arteriopatía coronaria en ambos, así como hipercolesterolemia en uno (en tratamiento con pravastatina) e HTA en el otro (en tratamiento con lisoniprilo). En el momento del evento el primero recibía ABC + 3TC + AZT, y el segundo d4TC + 3TC + ETR, aunque ambos habían recibido IP con anterioridad. La coronariografía demostró enfermedad de tres vasos en ambos. Ninguno de los dos desarrolló síndrome de lipodistrofia durante el tratamiento, aunque sí hipertrigliceridemia el segundo de ellos, y ambos tenían una baja concentración del colesterol-HDL plasmático (0,9 y 1,11 mmol/l, respectivamente). En cuanto a la mujer, era fumadora y consumidora activa de cocaína, sin ningún otro factor de riesgo cardiovascular. No desarrolló síndrome de lipodistrofia durante el tratamiento.

Exceptuando los episodios de IAM referidos no se documentaron síntomas o signos que hicieran sospechar patología primaria de origen cardíaco en ningún otro paciente al término del estudio.

En nuestra serie, los casos de HTP correspondían a 2 mujeres jóvenes exUDVP. Una de las pacientes, tenía 34 años e HTP ligera (gradiente VD-AD 38,44 mmHg y presión arterial pulmonar sistólica estimada 40 mmHg) y tras 111 meses de la seroconversión VIH-1 se encontraba en el estadio C3; tenía antecedentes de neumonía por *P. jiroveci* y neumonías bacterianas recurrentes, y recibía tratamiento con d4T + NVP + NFV + SQV, aunque con mala adherencia, y falleció transcurridos 5 años, tras 2 fracasos virológicos. La otra paciente tenía 31 años e HTP primaria severa (gradiente VD-AD 58,98 mmHg, presión arterial pulmonar sistólica estimada 70 mmHg y tiempo de aceleración pulmonar 90 mseg) y tras 132 meses de la seroconversión VIH-1 se encontraba en el estadio A1, no tenía antecedentes de infecciones pulmonares ni recibía tratamiento antirretrovírico, y falleció transcurridos 2 años, en situación de bajo gasto cerebral secundario a HTP severa (presión arterial pulmonar sistólica estimada 105 mmHg).

En la tabla 26 aparecen los predictores de mortalidad global identificados por el modelo de riesgo proporcional de Cox univariante y multivariante, con sus correspondientes riesgos relativos. La ausencia de criterios de sida dejó de ser significativa en la modalidad multivariante. Las curvas de supervivencia de Kaplan-

Meier en función de la cifra umbral de LT CD4 (200 células/ μ l), y comparación mediante la prueba de log-rank están representadas en la figura 8 ($p= 0,002$).

Tabla 26. Predictores de mortalidad global identificados por el modelo de riesgo proporcional de Cox

| Modelo univariante | | Modelo multivariante | |
|-------------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
| Parámetro | Riesgo relativo (IC) | Parámetro | Riesgo relativo (IC) |
| Edad | 1,055 (1,007-1,104) | Edad | 1,052 (1,003-1,103) |
| Ausencia de criterios de sida | 0,288 (0,096-0,862) | | |
| LT CD4 >200 células/ μ l | 0,997 (0,995-0,999) | LT CD4 >200 células/ μ l | 0,997 (0,995-0,999) |

LT CD4: linfocitos T CD4

IC= intervalo de confianza del 95%

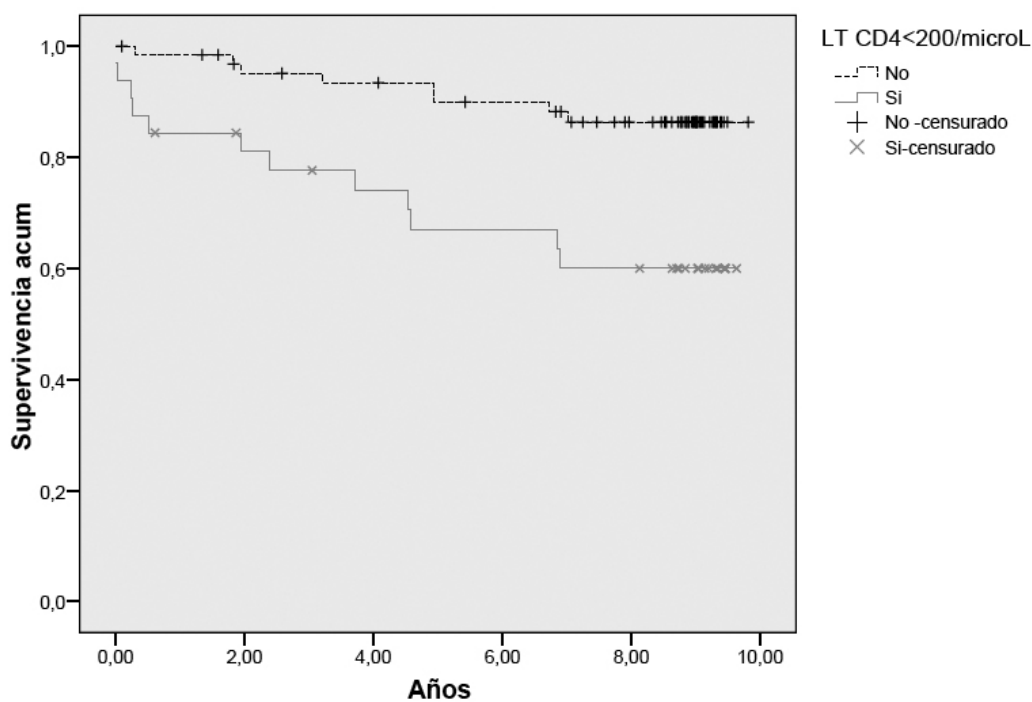


Figura 8. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función de la cifra umbral de LT CD4 (200 células/ μ).

DISCUSIÓN

El presente trabajo se caracteriza por estudiar la posible afección cardíaca en pacientes infectados por VIH-1 sin cardiopatía estructural conocida o sospechada. La infección por VIH-1 puede afectar el corazón a través de diversos mecanismos, que incluyen la infección misma (miocarditis por el propio VIH-1 u otros microorganismos, neoplasias oportunistas), la terapia realizada (FAR y/o fármacos para las complicaciones oportunistas), la vía de transmisión del VIH-1 (endocarditis infecciosa en los UDVP), además de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

El estudio comprendió la valoración cardiológica tanto desde el punto de vista morfológico-funcional, mediante ecocardiografía transtorácica, como desde el punto de vista de lesión celular miocárdica, mediante gammagrafía cardíaca con ^{111}In -antimiosina.

Alteraciones ecocardiográficas

Los estudios ecocardiográficos realizados en pacientes infectados por VIH-1 con anterioridad al TARGA mostraban anormalidades cardíacas en el 30%–40% de los casos.^{179,191} Las dos formas más frecuentes de afección cardíaca sintomática relacionada con la infección por VIH-1 eran la disfunción ventricular izquierda y el derrame pericárdico, que a menudo se presentaban conjuntamente. Además, había un gran número de pacientes con alteraciones clínicamente silentes (e.g. pequeños derrames pericárdicos, endocarditis trombóticas no bacterianas, disfunción ventricular izquierda global moderada). La disfunción ventricular izquierda moderada progresaba a ICC en el 7% de los pacientes.^{182,183,184,190,193,197} La ICC primaria con disfunción ventricular izquierda grave solía asociarse a mal pronóstico a corto plazo, con una mortalidad >50% a los 6–12 meses.^{179,184}

Por otra parte, un 15% de pacientes con infección por VIH-1 presentaba hipertrofia y/o dilatación de las cavidades derechas en las series necrópsicas iniciales.^{178,182} En el 33% de los pacientes con afección del VD también se encontraba afección de las cavidades izquierdas, pudiendo en estos casos formar parte de la miocardiopatía por VIH-1. Sin embargo, generalmente la dilatación ventricular derecha se relacionaba con HTP secundaria a tromboembolismo pulmonar o a las frecuentes y repetidas infecciones pulmonares responsables de la aparición de fibrosis progresiva, destrucción del intersticio pulmonar y desaparición de los capilares, con incremento de la resistencia vascular pulmonar (*cor pulmonale*).²⁴³ En raras ocasiones la afección del

VD correspondía a la existencia de HTP primaria, cuya incidencia se situaba en el 0,5%,^{244,245,246} y que no parece haber disminuido tras la introducción del TARGA.²⁴⁷ Su patogenia estaría relacionada con el estímulo por parte de los antígenos víricos (e.g. gp120) de la liberación de citocinas inflamatorias como la IL-6, junto con la concentración plasmática elevada de endotelina-1 y factor de crecimiento derivado de plaquetas, así como la estimulación adrenérgica α -1.²⁴⁸ La susceptibilidad a desarrollar HTP primaria resultaría de la interacción de factores genéticos (e.g. diferentes subtipos de los HLA del CPH) con factores víricos y/o con la respuesta inflamatoria a la infección.²⁴⁹ Histológicamente se caracteriza por una arteriopatía plexogénica que no difiere de la descrita en pacientes con HTP primaria no infectados por VIH-1. El tratamiento es el mismo que en éstos, y el pronóstico igualmente malo.^{250,251}

En nuestro estudio, la prevalencia (26%) y repercusión clínica de la alteraciones ecocardiográficas detectadas, exceptuando la HTP primaria, está por muy por debajo de estas series. Por lo general se trató de valvulopatías de ligera severidad (grado I), aunque cabe destacar por su relevancia clínica los 2 pacientes con dilatación reversible del VI e insuficiencia mitral y las 2 pacientes con HTP, dilatación del VD e insuficiencia tricuspídea (una de ellas con HTP primaria severa, en fase de insuficiencia ventricular derecha). En la población que estudiamos, el 72% de los pacientes recibía una combinación de al menos 3 FAR, la mayoría 2 ITIAN + 1 IP. Esto sugiere el efecto protector del tratamiento antirretrovírico combinado sobre la afección cardíaca, en contraste con los estudios realizados muy al inicio de la era del TARGA, que apuntaban una mayor propensión de cardiopatía asociada al aumento de la esperanza de vida.

Captación de ¹¹¹In-antimiosina

Los estudios con ¹¹¹In-antimiosina han demostrado una elevada especificidad y afinidad para la cadena pesada de la miosina cardíaca intracelular cuando ésta queda expuesta al fluido extracelular tras la pérdida de integridad del sarcolema. Las reducidas dimensiones de los fragmentos Fab del anticuerpo monoclonal utilizado (65×35 Å, peso molecular de 30,000 d) permiten su paso a través de las pequeñas hendiduras del sarcolema producidas por isquemia, lesión celular directa (a través del complejo de ataque a la membrana del complemento) o por mediadores de la inflamación, que preceden a la necrosis celular.²⁵² La presencia y grado de la captación de ¹¹¹In-antimiosina valorada mediante el ICP ha demostrado correlación con la presencia e

intensidad de lesión celular miocárdica en modelos humanos de lesión celular miocárdica.^{218,219}

En nuestro estudio con pacientes sin cardiopatía estructural conocida, en los distintos estadios de la infección por VIH-1 (57% con criterios diagnósticos de sida) y pertenecientes a los diferentes grupos de riesgo de la misma, 11 pacientes (11,5%) presentaron signos de lesión celular miocárdica atendiendo a la captación de ¹¹¹In-antimiosina en la gammagrafía cardíaca. Este porcentaje es algo inferior al comunicado por Le Guludec et al, que en la era pre-TARGA estudiaron 40 pacientes consecutivos con sida e infecciones oportunistas utilizando la misma técnica isotópica. En su estudio, 6 pacientes (15%) presentaron captación miocárdica de ¹¹¹In-antimiosina. De éstos pacientes, 4 recibían tratamiento con AZT, y sólo un paciente presentaba sintomatología cardíaca, en forma de dolor torácico sugestivo de IAM, pero con arterias coronarias normales en la coronariografía. Estos autores aludían que la miocarditis en el sida puede ser asintomática y que la gammagrafía con ¹¹¹In-antimiosina puede ser útil en su diagnóstico, aunque no podía excluirse una posible cardiotoxicidad por AZT. En este sentido, se ha descrito asociación entre los ITIAN y disfunción ventricular izquierda,²⁵³ y la existencia de cardiotoxicidad por AZT que ha revertido con la retirada del fármaco.²⁵⁴ En estudios animales el AZT ha mostrado cardiotoxicidad dosis y concentración dependiente, al parecer por efecto tóxico sobre las mitocondrias del músculo cardíaco, aunque en humanos es controvertido.²⁵⁵ En nuestro estudio, no encontramos asociación significativa entre estos tratamientos y la existencia de lesión celular miocárdica.

En nuestros resultados, 4 pacientes que presentaron captación de ¹¹¹In-antimiosina mostraron también alteraciones ecocardiográficas. Estos casos correspondieron a un paciente con un pequeño derrame pericárdico inespecífico, en el que la presencia de captación de ¹¹¹In-antimiosina hizo sospechar la afección miopericárdica,^{179,188} dos pacientes con el diagnóstico clínico de miocarditis, y una paciente con insuficiencia mitral y tricuspídea mínimas.

Siete pacientes presentaron captación de ¹¹¹In-antimiosina sin ninguna alteración morfológica-funcional en los estudios ecocardiográficos. La presencia de captación de ¹¹¹In-antimiosina con función ventricular izquierda conservada sugiere la posibilidad de detección de lesión celular miocárdica en una fase precoz. A este respecto, la detección de lesión celular miocárdica mediante gammagrafía con ¹¹¹In-antimiosina ha sido documentada en otros tipos de afección miocárdica difusa, como el rechazo tras el

trasplante cardíaco y en pacientes en tratamiento con adriamicina.^{218,220,224,256} De hecho, en nuestra serie, un paciente, había recibido un mes antes de estas exploraciones quimioterapia con adriamicina como tratamiento de un linfoma no Hodgkin gástrico. Asimismo, otra paciente con captación de ¹¹¹In-antimiosina y ecocardiografía normal era consumidora activa de cocaína. Aunque la prevalencia e incidencia de miocardiopatía sintomática en los UDVP no es superior respecto al resto de grupos de riesgo para la infección por VIH-1,^{190,195} la cocaína es cardiopática.^{195,196,257} La estimulación simpática profunda repetitiva puede asociarse con miocardiopatía y cambios microscópicos consistentes en bandas de contracción de necrosis subendocárdica. Diferencias en las dosis de consumo podrían explicar que otros 11 pacientes adictos a la cocaína en nuestro estudio no presentaran captación de ¹¹¹In-antimiosina.

Exceptuando los dos pacientes con el diagnóstico clínico de miocarditis, el paciente con posible miopericarditis, y los dos pacientes con posible cardiotoxicidad (por adriamicina y cocaína, respectivamente) desconocemos el mecanismo de lesión celular miocárdica que explique la captación de ¹¹¹In-antimiosina en los 6 pacientes restantes, aunque probablemente sea multifactorial.

La patogenia de la afección miocárdica en la infección por VIH-1 todavía no está esclarecida, aunque se cree que cuenta con la participación de la infección miocárdica directa por el propio VIH-1 u otros agentes cardiotropos,^{181,195,193,258,259} con fenómenos de autoinmunidad cardíaca postinfecciosa, con déficits nutricionales (selenio^{260,261}) y con sustancias cardiopáticas (citocinas, fármacos, drogas de abuso^{179,195,188}) (tabla 18).

La observación en algunos pacientes infectados por VIH-1 de disfunción ventricular izquierda aislada con resolución espontánea apunta a la miocarditis autolimitada como substrato fisiopatológico. Sin embargo, en muchos casos la etiología no puede establecerse a pesar de disponer de estudios anatomopatológicos. Además, la correlación entre la disfunción ventricular izquierda y la evidencia histológica de miocarditis es débil.^{176,177,194,193} Por otro lado, es difícil establecer la prevalencia de miocarditis en esta población debido a errores en la obtención de las muestras hícticas, así como la comunicación de diferentes patrones histológicos de miocarditis (infiltrados linfocitarios junto con necrosis de miocardiocitos^{176,177,258,262} -cumpliendo los criterios de Dallas-; infiltrados sin necrosis;²⁶³ y a la inversa, necrosis celular sin inflamación²⁶⁴).

Técnicas de hibridación *in situ* y de ampliación de la reacción en cadena de la polimerasa han demostrado transcripción del VIH-1 en el miocardio humano, presumiblemente en los miocardiocitos, aunque su significado es todavía incierto. Se desconoce si la lesión cardíaca se debe a la infección de células distintas de los miocardiocitos (macrófagos y células endoteliales), ya que éstos carecen de receptores CD4, o si se debe a citotoxicidad mediada por citocinas o proteínas del VIH-1 a través de un fenómeno de “destrucción del espectador inocente” por acción de enzimas proteolíticas liberadas por las células intersticiales infectadas, o por infección por otros virus cardiotropos.^{195,198} Estos últimos podrían modificar antígenos de superficie de los miocardiocitos o inducir la expresión celular de epítomos ocultos, causando una respuesta autoinmunitaria aberrante frente a péptidos autoantigénicos endógenos en un contexto de expresión aumentada del CPH de clase I.^{193,195,198}

Las técnicas de hibridación *in situ* también han demostrado en pacientes infectados por VIH-1 con disfunción ventricular izquierda grave infección latente de los miocardiocitos con genes precoces inmediatos de CMV (CMV IE-2).^{195,198,193} Se ha observado que los pacientes con infección por VIH-1 con hibridación vírica miocardiocitaria específica para el CMV IE-2 o VIH-1 muestran cifras de LT CD4 < 200 células/ μ l, inflamación miocárdica e ICC inexplicada. En cambio, la hibridación miocitaria con CMV IE-2 y VIH-1 no se ha observado en pacientes infectados por VIH-1 sin miocarditis.

La disregulación inmunitaria presente en la infección por VIH-1 se asocia a alteraciones autoinmunitarias.^{195,198} Técnicas de inmunofluorescencia han identificado autoanticuerpos cardíacos circulantes en contra de la β -miosina y la α -miosina en pacientes con infección por VIH-1 con miocardiopatía y miocarditis.

Diversas observaciones han motivado la sospecha de la intervención directa de las citocinas en la lesión cardíaca.^{195,198,265,266,267,268} Además, el aumento de citocinas circulantes puede jugar un papel en los cambios hemodinámicos que aparecen en los pacientes con miocarditis relacionada con el VIH-1 y en los que presentan miocardiopatía dilatada. Frecuentemente estos pacientes presentan una baja resistencia vascular periférica que los hace extremadamente sensibles a descensos de la postcarga, hecho que explicaría porque muchos pacientes con infección por VIH-1 con fallo cardíaco severo no muestran aumento de la presión venosa yugular ni edemas periféricos.

Es posible que estos pacientes, al estar sometidos a largos períodos de estrés debido a su proceso patológico, estén expuestos de forma prolongada a concentraciones elevadas de catecolaminas endógenas. Episodios de isquemia transitoria derivados de espasmos intermitentes de la microcirculación en respuesta al ambiente hipercatecolaminérgico pueden producir necrosis miocardiocitaria sin inflamación asociada.^{179,188}

Independientemente del mecanismo lesional, la captación de ¹¹¹In-antimiosina traduce lesión celular miocárdica activa, por lo que es posible observar su captación de forma precoz antes de que aparezcan secuelas funcionales, o a la inversa, es posible observar disfunción ventricular sin captación de ¹¹¹In-antimiosina si el agente lesivo ha dejado de ser activo en el momento de realizar la exploración isotópica. Es posible, además, que ante diferentes insultos exista degeneración miocardiocítica en forma de lisis miofibrilar (también denominada degeneración vacuolar o miocitolisis), que comprende diferentes estadios lesionales de los miocardiocitos, con preservación del sarcolema en unos (viables), y pequeños defectos de éste, todavía no identificables por microscopía óptica, en otros (necróticos), pero lo suficientemente grandes para permitir el paso de los anticuerpos de ¹¹¹In-antimiosina. La diferente proporción entre estas dos poblaciones celulares podría explicar los resultados dispares entre los hallazgos ecocardiográficos y de la gammagrafía con ¹¹¹In-antimiosina en la población estudiada. También podría explicar la reversibilidad parcial o total de la disfunción ventricular tras el tratamiento oportuno, como ocurre con la lesión celular miocárdica presente en la miocarditis.²⁵²

La disminución del grado de captación de ¹¹¹In-antimiosina en aquellos pacientes con captación inicial que fueron reevaluados transcurridos 6 meses del estudio inicial, tras iniciar TARGA o insistir en la importancia de la adherencia al mismo, sugiere un efecto favorable del tratamiento sobre la lesión celular miocárdica. Este hecho viene reforzado por la tendencia observada en nuestro estudio, aunque no significativa, a que el tiempo desde la confirmación diagnóstica de la infección por VIH-1 en los pacientes sin captación de ¹¹¹In-antimiosina fuera superior al que presentaban los pacientes con captación. Posiblemente la identificación precoz de los pacientes infectados por VIH-1 podría tener un papel importante en la prevención de la lesión celular miocárdica, dado que estos pacientes podrían beneficiarse anticipadamente del seguimiento y la intervención médica.^{269,270}

No observamos diferencias significativas de la masa ni del índice de masa ventricular izquierda entre los pacientes con o sin captación de ^{111}In -antimiosina, con lo que la distinta superficie corporal apreciada entre ambos grupos no tendría implicaciones a nivel cardíaco. Asimismo, aunque los pacientes con captación de ^{111}In -antimiosina tenían un diámetro auricular izquierdo menor que el que el de los pacientes sin lesión celular miocárdica, esta diferencia no parece tener significación clínica dado que en los dos grupos de pacientes las dimensiones de la aurícula izquierda estaban dentro de los límites de la normalidad.

Eventos cardíacos graves y mortalidad global

A diferencia de otros estudios no encontramos relación entre la afección cardíaca y el número de LT CD4, así como tampoco con ningún criterio de enfermedad avanzada por VIH-1 ni infecciones oportunistas. Posiblemente, esto esté relacionado con el hecho de que la mayoría de los pacientes recibía combinaciones de al menos 3 FAR, con lo que las estimaciones iniciales en cuanto al valor pronóstico de la afección cardíaca antes de la era TARGA, o incluso en sus inicios, no son aplicables a la población que estudiamos, en tratamiento con combinaciones de mayor eficacia.

A la finalización del estudio no encontramos variaciones significativas de la concentración plasmática de colesterol total y triglicéridos, pero sí un ligero aumento de la glucemia con respecto a la del momento de la inclusión. Por otro lado, registramos tres episodios de IAM no fatal en pacientes jóvenes a la finalización del estudio, lo que representaría una tasa anual de incidencia de IAM entre las personas infectadas por VIH-1 de 417 por 100 000 en varones y 529 por 100 000 en mujeres. Esta incidencia de IAM es muy superior a la descrita en la población general de 35 a 74 años del registro REGICOR en Cataluña en el período 1990-1999 (178 por 100 000 en varones y 39 por 100 000 en mujeres), donde además, la incidencia en la población de 65 a 74 años es muy superior a la de edades más jóvenes en ambos sexos.²⁷¹

En los pacientes infectados por VIH-1, a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales se suman otros factores, determinados por la propia infección y la medicación antirretrovírica.^{147,149} Tras introducción del TARGA y el consiguiente incremento de la supervivencia, ha aumentado la tasa de eventos coronarios en los pacientes infectados por VIH-1. Este hecho podría estar en relación con dicho

tratamiento,^{147,272,273,274} aunque todavía es controvertido.^{275,276} Al parecer, hay una mayor incidencia de IAM en los pacientes tratados con IP, que aumenta con la duración del mismo. A pesar de que la tasa de eventos coronarios comunicada es relativamente baja, cabe esperar que aumente a medida que avance la edad de los pacientes.

La arteriopatía coronaria en la infección por VIH-1 es más frecuente en varones fumadores, en edades más tempranas que en la población general, y con muy baja concentración plasmática de colesterol-HDL, como los pacientes de nuestro estudio, aunque a diferencia de éstos, es común la afección de un solo vaso.^{149,277}

En la infección por VIH-1 se ha descrito la existencia de disfunción endotelial y elevación de moléculas solubles de adhesión indicativas de lesión endotelial.²⁷⁸ El VIH-1 puede dañar el endotelio a través de la proteína Tat liberada por las células infectadas. La interacción de esta proteína con receptores de superficie de las células endoteliales desencadena la expresión de moléculas de adhesión, factor de crecimiento endotelial vascular y factor de activación plaquetario.^{279,280} Por otro lado, las partículas de superficie de los LT CD4 destruidos también inducen disfunción endotelial,^{281,282} al igual que la dislipidemia que promueven los IP.²⁸³ El estado de inflamación crónica caracterizado por ciclos de inmunodeficiencia y reconstitución inmunitaria, con elevación de la concentración plasmática de proteína C reactiva y activación de los LT CD4 (secretores de citocinas proinflamatorias) promueve la aterosclerosis.^{284,285,286} Además, el ambiente aterogénico y trombótico de la pared arterial están incrementados por la activación plaquetaria y estado de hipercoagulabilidad (déficit de proteína S, variación de la concentración del factor von Willebrand) descritos en la infección por VIH-1.^{287,288,289}

Aunque no es el caso de los pacientes que sufrieron IAM de nuestra serie, la DM supone un factor de riesgo cardiovascular equivalente al de tener antecedentes personales de arteriopatía coronaria.²⁹⁰ En la infección por VIH-1 pueden producirse una serie de fenómenos que posiblemente contribuyan al desarrollo de resistencia insulínica y DM: lipoatrofía periférica, reducción de la adiponectina, incremento de la grasa hepática y muscular, liberación de citocinas inflamatorias, descenso de la concentración plasmática de testosterona, aumento del estrés oxidativo, hepatitis por virus C y tratamiento con IP.²⁹¹ Asimismo, hasta en un 33% de los pacientes aparece HTA, probablemente relacionada con la resistencia insulínica.²⁹² Por último, debe tenerse en cuenta la elevada prevalencia de tabaquismo en esta población.

Todo lo anterior determina un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes infectados por VIH-1, especialmente los que reciben TARGA.²⁹³ Sin embargo, el riesgo absoluto es pequeño, y los beneficios del TARGA evidentes. A pesar de que a diferencia de la población general no existe evidencia directa de que el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular mejore el pronóstico en los pacientes infectados por VIH-1, su valoración y tratamiento individualizado es conveniente antes de iniciar el TARGA, así como durante el seguimiento.^{148,149}

Es preciso mencionar que la elevada tasa anual de incidencia de IAM que registramos en mujeres infectadas por VIH-1 responde a un solo caso. Se trataba de una mujer de joven edad, fumadora y consumidora activa de cocaína, que presentó un IAM sin elevación del ST, posiblemente relacionado con sus hábitos tóxicos. La cocaína produce múltiples efectos cardiovasculares y hematológicos (aumento de la demanda miocárdica de oxígeno por su acción simpaticomimética, con incremento de la frecuencia cardíaca, presión arterial y contractilidad; disminución del aporte de oxígeno por vasoconstricción arterial coronaria mediada por la estimulación α -adrenérgica, aumento de la concentración de endotelina-1 y disminución de la producción de óxido nítrico; inducción de un estado protrombótico por estimulación de la activación plaquetaria y desbalance entre los factores procoagulantes y anticoagulantes; y aceleración de la aterosclerosis), que pueden contribuir al desarrollo de isquemia miocárdica o IAM, especialmente cuando su consumo concurre con el de alcohol y tabaco.²⁹⁴ Esta paciente era la que 7 años atrás había presentado captación de ¹¹¹In-antimiosina y ecocardiografía normal.

En lo referente a la predicción de los eventos cardíacos graves, el escaso número de eventos registrados a la finalización del estudio limita el valor de los modelos estadísticos utilizados. Además, la utilización de “muerte cardíaca” en lugar de mortalidad global como suceso de referencia en las investigaciones clínicas puede encontrarse limitado por inexactitudes o sesgos de los datos que aparecen en la historia clínica de los pacientes y por las inherentes dificultades en la determinación de la causa de la muerte debido a la presencia de comorbilidades concurrentes. Por este motivo aplicamos los modelos de predicción sobre la mortalidad global registrada. La edad y la cifra de LT CD4 <200 células/ μ l (figura 7) en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio mostraron ser los únicos predictores significativos de la mortalidad global, en concordancia con estudios previos, hecho que se relaciona con la recomendación de iniciar el tratamiento antirretrovírico en todos los pacientes

asintomáticos con cifra de LT CD4 <200 células/ μ l.^{107,173} La existencia de afección cardíaca ecocardiográfica o gammagráfica no mostró valor predictivo significativo, de nuevo en contraposición con los estudios anteriores a la era del TARGA.^{182,192} La ausencia de criterios de sida dejó de ser significativa en el modelo de riesgo proporcional de Cox multivariante, por efecto de la presencia de colinealidad con la cifra de LT CD4.

Limitaciones del estudio

Los resultados de este trabajo deben ser evaluados teniendo en consideración sus limitaciones. La primera de ellas consiste en el relativo reducido tamaño de la muestra estudiada para la valoración de la influencia de diversos factores en la aparición de lesión celular miocárdica, sin embargo, el tamaño de la muestra no se calculó sobre esta base, sino asumiendo como hipótesis de trabajo una prevalencia de lesión celular miocárdica teórica. Por otro lado el tamaño muestral no es despreciable si se considera que se trata de un estudio realizado en un solo centro.

Una segunda limitación viene determinada por la ausencia de estudios histológicos que demuestren la existencia de lesión celular miocárdica o la existencia de genoma vírico en el miocardio. De todos modos, siguiendo las recomendaciones internacionales para la toma de biopsias endomiocárdicas,²⁹⁵ ningún paciente se encontraba en situación clínica que indicara esta maniobra diagnóstica cruenta. Solamente dos pacientes presentaron disfunción ventricular izquierda global, sin compromiso hemodinámico. Además, la utilidad de la gammagrafía con ¹¹¹In-antimiosina para la detección de lesión celular miocárdica está bien documentada, conociéndose, por otro lado, las limitaciones y complicaciones de la técnica biopsica.

La tercera limitación es no disponer de estudios ecocardiográficos de control al término del estudio, exceptuando los de los 3 pacientes con IAM y el de la paciente con HTP primaria, sin embargo, no se documentaron síntomas o signos que hicieran sospechar patología cardíaca primaria en ningún otro paciente.

CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral es posible hacer las siguientes conclusiones:

1. La ecocardiografía transtorácica y la gammagrafía cardíaca con ^{111}In -antimiosina permiten la detección de afección cardíaca silente en los pacientes infectados por VIH-1.
2. La gammagrafía con ^{111}In -antimiosina permite la detección de lesión celular miocárdica activa, de forma precoz, antes de que aparezcan secuelas funcionales.
3. La prevalencia de lesión celular miocárdica en pacientes infectados por VIH-1 en los primeros años del TARGA es del 11,5%.
4. La disfunción ventricular global mejora a los 6 meses del tratamiento de la miocarditis o tras iniciar TARGA, sugiriendo un efecto beneficioso de la terapia antirretrovírica sobre la afección cardíaca.
5. El grado de lesión celular miocárdica disminuye a los 6 meses del tratamiento de la miocarditis, o tras iniciar o insistir en la importancia de la adherencia al TARGA, sugiriendo, asimismo, un efecto beneficioso de la terapia antirretrovírica sobre la afección cardíaca.
6. La afección cardíaca en pacientes infectados por VIH-1 que reciben TARGA no se relaciona con los parámetros analíticos comúnmente utilizados para efectuar su seguimiento.
7. El diagnóstico precoz y subsiguiente seguimiento de los pacientes infectados por VIH-1 podría tener un papel importante en la prevención de la lesión celular miocárdica al permitir iniciar el tratamiento antirretrovírico en el momento óptimo.
8. Las alteraciones ecocardiográficas y gammagráficas no son predictoras del riesgo de mortalidad en los pacientes infectados por VIH-1. La hipertensión pulmonar primaria se asocia a mal pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS. AIDS epidemic Update: special report on HIV/AIDS: December 2007. Gèneve: UNAIDS, WHO 2007. Disponible en <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2007/default.asp> (último acceso el 17/04/08).
2. Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *N Engl J Med* 2003;349:24.
3. Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM. The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity. *N Engl J Med* 2008;358:1590-1602.
4. McKeating JA, Willey RL. Structure and function of the HIV envelope. *AIDS* 1989;3 Suppl 1:S35-41.
5. Gonda MA. Molecular genetics and structure of the human immunodeficiency virus. *J Electron Microscop Tech* 1988;8:17-40.
6. Arnold E, Arnold GF. Human immunodeficiency virus structure: implications for antiviral design. *Adv Virus Res* 1991;39:1-87.
7. Pavlakis GN. Structure and function of the human immunodeficiency virus type 1. *Semin Liver Dis* 1992;12:103-7.
8. Maddon PJ, Dalglish AG, McDougal JS, Clapham PR, Weiss RA, Axel R. The T4 gene encodes the AIDS receptor and is expressed in the immune system and the brain. *Cell* 1986;47:333-48.
9. Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science* 1998;280:1949-53.
10. Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism and disease. *Annu Rev Immunol* 1999;17:657-700.
11. Turville SG, Cameron PU, Handley A, Lin G, Pöhlmann S, Doms RW, et al. Diversity of receptors binding HIV on dendritic cell subsets. *Nat Immunol* 2002;3:975-83.
12. Van Kooyk Y, Geijtenbeek TB. DC-SIGN: escape mechanism for pathogens. *Nat Rev Immunol* 2003;3:697-709.
13. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, Van Vliet SJ, Van Duynhoven GC, Middel J, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000;100:587-97.
14. Kwon DS, Gregorio G, Bitton N, Hendrickson WA, Littman DR. DC-SIGN-mediated internalization of HIV is required for trans-enhancement of T cell infection. *Immunity* 2002;16:135-44.
15. Sol-Foulon N, Moris A, Nobile C, Boccaccio C, Engering A, Abastado JP, et al. HIV-1 Nef-induced upregulation of DC-SIGN in dendritic cells promotes lymphocyte clustering and viral spread. *Immunity* 2002;16:145-55.
16. Ma G, Greenwell-Wild T, Lei K, Jin W, Swisher J, Hardegen N, Wild CT, et al. Secretory Leukocyte Protease Inhibitor Binds to Annexin II, a Cofactor for Macrophage HIV-1 Infection. *J Exp Med* 2004;200:1337-46.
17. Alcamí J. Avances en la inmunopatología de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:486-96.
18. Bermejo M, Sánchez-Palomino S, Usán L, Alcamí J. Dynamics of HIV replication in lymphocytes and consequences in the efficacy of protease inhibitors. *J Med Virol* 2004;73:502-7.
19. Von Schwedler UK, Stuchell M, Muller B, Ward DM, Chung HY, Morita E, et al. The protein network of HIV budding. *Cell* 2003;114:701-13.

-
20. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267:483-9.
 21. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
 22. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117-22.
 23. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271:1582-6.
 24. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, Schipper P, de Jong D, Collis P, et al. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995; 171:1411-9.
 25. Molla A, Korneyeva M, Gao Q, Vasavanonda S, Schipper PJ, Mo HM, et al. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nat Med* 1996; 2:760-6.
 26. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347:385-94.
 27. Panel de expertos de Gesida y PNS. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2008). Disponible en <http://www.gesida.seimc.org> (último acceso el 23/02/08).
 28. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ.* 2004;82:454-61.
 29. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:506-10.
 30. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwachia A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283:1167-74.
 31. Recomendaciones de la SPNS/GeSida/SEGO/AEP para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical (Diciembre 2007). Disponible en <http://www.gesida.seimc.org> (último acceso 24/02/08).
 32. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001;183:539-45.
 33. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA3, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999;341:385-93.
 34. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, McIntosh K, Chung PH, Colson A, et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal to infant transmission in the women and infants transmission study. The Women and Infants Transmission Study Group. *AIDS* 2000; 14:263-71.
 35. Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 2002;346:1879-91.
 36. Riley LE, Yawetz S. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 32-2005. A 34-year-old HIV-positive woman who desired to become pregnant. *N Engl J Med* 2005;353:1725-32.

-
37. HIV/AIDS Surveillance in Europe: End-year report 2006 No.75. Disponible en http://www.eurohiv.org/reports/report_75/pdf/report_eurohiv_75.pdf (último acceso el 29/04/08).
38. Vigilancia epidemiológica del sida en España. Registro nacional de casos de sida. Actualización a 31 de diciembre de 2005. Informe semestral nº 2, año 2005. Disponible en http://www.isciii.es/htdocs/pdf/informe_sida.pdf (último acceso el 13/04/07).
39. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut. Centre d'estudis epidemiològics sobre la sida a Catalunya (CEESCAT) 03/07/2006. Disponible en http://www.ceescat.org/Index_Cat.htm (último acceso el 13/04/08).
40. Pantaleo G, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Immunol* 1995;13:487-512.
41. Rowland-Jones SL. Timeline: AIDS pathogenesis: what have two decades of HIV research taught us? *Nat Rev Immunol* 2003;3:343-8.
42. Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 2003;9:853-60.
43. Haase AT. Population biology of HIV-1 infection: viral and CD4+ T cell demographics and dynamics in lymphatic tissues. *Annu Rev Immunol* 1999;17:625-56.
44. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune responses to HIV. *Nature* 2001;410:980-7.
45. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5:512-7.
46. Kwong PD, Doyle ML, Casper DJ, Cicala C, Leavitt SA, Majeed S, et al. HIV-1 evades antibody-mediated neutralization through conformational masking of receptor-binding sites. *Nature* 2002;420:678-82.
47. McCune JM. The dynamics of CD4+ T cell depletion in HIV disease. *Nature* 2001;410:974-9.
48. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, Butini L, Montroni M, Fox CH, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993;362:355-8.
49. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, Graziosi C, Cohen OJ, Demarest JF, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:209-16.
50. Migueles SA, Sabbaghian MS, Shupert WL, Bettinotti MP, Marincola FM, Martino L, Hallahan CW, Selig SM, Schwartz D, Sullivan J, Connors M. HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:2709-14.
51. Haase AT, Henry K, Zupancic M, Sedgewick G, Faust RA, Melroe H, et al. Quantitative image analysis of HIV-1 infection in lymphoid tissue. *Science* 1996;274:985-9.
52. Andrews CA, Koup RA. The immunopathology of HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 1996;37 Suppl B:13-25.
53. Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathology and pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:230-8.
54. Kedzierska K, Crowe SM, Turville S, Cunningham AL. The influence of cytokines, chemokines and their receptors on HIV-1 replication in monocytes and macrophages. *Rev Med Virol* 2003;13:39-56.

-
55. Mellado M, Rodríguez-Frade JM, Vila-Coro AJ, de Ana AM, Martínez-A C. Chemokine control of HIV-1 infection. *Nature*. 1999;400:723-4.
56. Hazenberg MD, Hamann D, Schuitemaker H, Miedema F. T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nat Immunol* 2000;1:285-9.
57. Finkel TH, Tudor-Williams G, Banda NK, Cotton MF, Curiel T, Monks C, et al. Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV-and SIV-infected lymph nodes. *Nature Med* 1995;1:129-34.
58. Ameisen JC. Apoptosis subversion: HIV-Nef provides both armor and sword. *Nat Med* 2001;7:1181-2.
59. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
60. Piazza P, Fan Z, Rinaldo CR Jr. CD8+ T-cell immunity to HIV infection. *Clin Lab Med* 2002;22:773-97.
61. Orenstein JM, Fox C, Wahl SM. Macrophages as a source of HIV during opportunistic infections. *Science* 1997;276:1857-61.
62. Feinberg H, Mitchell DA, Drickamer K, Weis WI. Structural Basis for Selective Recognition of Oligosaccharides by DC-SIGN and DC-SIGNR. *Science* 2001;294:2163-6.
63. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, Walker BD. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science*. 1997 Nov 21;278(5342):1447-50.
64. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease. Part 1: cellular and humoral immune responses. *Ann Intern Med* 2001;134(9 Pt 1):761-76.
65. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune responses to HIV. *Nature* 2001;410:980-7.
66. McNeil AC, Shupert WL, Iyasere CA, Hallahan CW, Mican JA, Davey RT Jr, et al. High-level HIV-1 viremia suppresses viral antigen-specific CD4(+) T cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:13878-83.
67. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;407:523-6.
68. Richman DD, Wrin T, Little SJ, Petropoulos CJ. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4144-9.
69. Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, von Sydow M, Flamholz L, Blaxhult A, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. *AIDS* 2000;14:2333-9.
70. López-Bernaldo de Quirós JC, Delgado R; García F, Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R. Diagnóstico microbiológico de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:632-8.
71. Ortiz de Lejarazu R, Ortega M, Hernández B, Eiros JM, Labayru C, Rodríguez-Torres A. Detection of primary HIV infection with a fourth generation test. *AIDS*. 2000;14 Suppl. 4:108.
72. WHO. AIDS. Proposed WHO criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/HTLV-II. *Wkly Epidem Rec*. 1990;65:281-3.

-
73. van Gemen B, Kievits T, Nara P, Huisman HG, Jurriaans S, Goudsmit J, et al. Qualitative and quantitative detection of HIV-1 RNA by nucleic acid sequence-based amplification. *AIDS* 1993;7 Suppl 2:S107-10.
74. Kassutto S, Rosenberg E. Primary HIV Type 1 Infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1452-8.
75. Weintrob AC, Giner J, Menezes P, Patrick E, Benjamin DK, Jr., Lennox J, et al. Infrequent diagnosis of primary human immunodeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings. *Arch Intern Med* 2003; 163:2097-2100.
76. Miro JM, Sued O, Plana M, Pumarola T, Gallart T. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por el VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:643-59.
77. Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001;134:25-9.
78. Lavreys L, Baeten JM, Chohan V, McClelland RS, Hassan WM, Richardson BA, et al. Higher set point plasma viral load and more-severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. *Clin Infect Dis* 2006;42:1333-9.
79. Vanhems P, Routy JP, Hirschel B, Baratin D, Vora S, Maenza J, et al. Clinical features of acute retroviral syndrome differ by route of infection but not by gender and age. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:318-21.
80. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-9.
81. Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martin-Conde MT, Casado JL, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:221-31.
82. Parker NG, Notermans DW, De Boer RJ, Roos MT, de Wolf F, Hill A, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998;4:208-14.
83. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007;370:407-13.
84. Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis* 1996;173:321-9.
85. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997;277:112-6.
86. Hammer SM. Management of newly diagnosed HIV infection. *N Engl J Med* 2005;353:1702-10.
87. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al, for the Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613-27.
88. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003;37:113-128.

-
89. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2007;370:39-48.
90. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry K, Schnittman S, for the AI424-007 Clinical Trial Group. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:18-29.
91. Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, Akinsete O, Henry K, January CT, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* 2005;365:682-6.
92. Ly T, Ruiz ME. Prolonged QT interval and torsades de pointes associated with atazanavir therapy. *Clin Infect Dis* 2007;44(6):e67-8.
93. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006;296:827-43.
94. The DHHS panel on antiretroviral guidelines for adult and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents - december 1, 2007. <http://AIDSinfo.nih.gov>.
95. Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL, et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:53-60.
96. Emilie D, Burgard M, Lascoux-Combe C, Laughlin M, Krzysiek R, Pignon C, et al. Early control of HIV replication in primary HIV-1 infection treated with antiretroviral drugs and pegylated IFN alpha: results from the Primoferon A (ANRS 086) Study. *AIDS* 2001;15:1435-7.
97. Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, Belson M, Migueles SA, Justement JS, et al. Pilot study of the effects of intermittent interleukin-2 on human immunodeficiency virus specific responses in patients treated during recently acquired HIVinfection. *J Infect Dis* 2002;185:61-8.
98. Ravot E, Tambussi G, Jessen H, Tinelli C, Lazzarin A, Lisziexicz J, et al. Effects of hidroxiurea on T cell count changes during primary HIV infection. *AIDS* 2000;14:619-22.
99. Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, Tambussi G, Ellfsen K, Ciuffreda D, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with ciclosporin A coupled with HAART. *J Clin Invest* 2002;109:681-8.
100. Goh LE, Perrin L, Hoen B, Cooper D, Phillips A, Janossy G, et al. Study protocol for the evaluation of the potential for durable viral suppression after quadruple HAART with or without HIV vaccination: the QUEST study. *HIV Clin Trials* 2001;2:438-44.
101. Shiver JW, Fu TM, Chen L, Casimiro DR, Davies ME, Evans RK, et al. Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective antiimmunodeficiency-virus immunity. *Nature* 2002;415:331-5.
102. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003;9:27-32.
103. Kinloch-de LS, Hoen B, Smith DE, Autran B, Lampe FC, Phillips AN, et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. *J Infect Dis* 2005;192:607-17.
104. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2193-2202.

-
105. Garcia F, Lejeune M, Climent N, Gil C, Alcami J, Morente V, et al. Therapeutic immunization with dendritic cells loaded with heat-inactivated autologous HIV-1 in patients with chronic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005;191:1680-5.
106. Fernandez-Cruz E, Moreno S, Navarro J, Clotet B, Bouza E, Carbone, J, et al. Therapeutic immunization with an inactivated HIV-1 Immunogen plus antiretrovirals versus antiretroviral therapy alone in asymptomatic HIV-infected subjects. *Vaccine* 2004;22:2966-73.
107. Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS* 2004; 18:709-18.
108. Bartlett JA, Fath MJ, DeMasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS* 2006; 20:2051-64.
109. Klein MB, Willemot P, Murphy T, Lalonde RG. The impact of initial highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *AIDS* 2004; 18:1895-1904.
110. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006;367:1981-9.
111. Ananworanich J, Hirschel B. Intermittent therapy for the treatment of chronic HIV infection. *AIDS* 2007;21:123-34.
112. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.
113. Michelet C, Arvieux C, Francois C, Besnier JM, Rogez JP, Breux JP, et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998;12:1815-22.
114. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, Podzamczar D, Alberdi JC, Martinez E, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med* 2001;344:159-67.
115. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, Jackson JB, Grimes JM, Bosch RJ, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001;135:954-64.
116. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998;12:9-14.
117. Hicks C, King MS, Gulick RM, White Jr AC, Eron Jr JJ, Kessler HA, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004;18:775-9.
118. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1998;351:723-4.
119. Grunfeld C, Pang M, Doerrier W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-52.
120. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, Francia E, Lagarda E, Sambeat MA, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS* 1999;13:2261-7.

-
121. Heath KV, Hogg RS, Singer J, Chan KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:440-7.
122. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:35-43.
123. Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002;359:1026-31.
124. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:1378-88.
125. Dowell P, Flexner C, Kwiterovich PO, Lane MD. Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *J Biol Chem* 2000;275:41325-32.
126. Lenhard JM, Furfine ES, Jain RG, Ittoop O, Orband-Miller LA, Blanchard SG, et al. HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro. *Antiviral Res* 2000;47:121-9.
127. Caron M, Auclair M, Sterlingot H, Kornprobst M, Capeau J. Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation. *AIDS* 2003;17:2437-44.
128. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 92:191-201.
129. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354:251-60.
130. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz Compared With Zidovudine/Lamivudine and Efavirenz in Treatment-Naive Patients: 144-Week Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:74-8.
131. Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C, et al. Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:139-47.
132. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Perez-Elias MJ, Sanchez-de la RR, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS* 2006;20:1407-14.
133. Calmy A, Petoumenos K, Lewden C, Law M, Bocquentin F, Hesse K, et al. Combination antiretroviral therapy without a nucleoside reverse transcriptase inhibitor: experience from 334 patients in three cohorts. *HIV Med* 2007;8:171-80.
134. Tebas P, Zhang J, Yarasheski K, Evans S, Fischl MA, Shevitz A, et al. Switching to a protease inhibitor containing, nucleoside-sparing regimen (lopinavir/ritonavir plus efavirenz) increases limb fat but raises serum lipid levels: results of a prospective randomized trial (AIDS clinical trial group 5125s). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:193-200.
135. Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2005;19:1375-83.

-
136. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read* 2007;17:90-104, C3.
137. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:74-8.
138. Sadler BM, Piliero PJ, Preston SL, Lloyd PP, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetics and safety of amprenavir and ritonavir following multiple-dose, co-administration to healthy volunteers. *AIDS* 2001;15:1009-18.
139. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DJ, Achari R, Leonard JM, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000;14:51-7.
140. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwartz JM, Halvorsen RA, Schambelan M, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS*. 2001;15:F11-F18.
141. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwartz JM, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 2004;18:641-9.
142. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005;19:153-62.
143. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Atazanavir With Stavudine and Lamivudine in Patients Previously Treated With Nelfinavir or Atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:684-92.
144. Fisac C, Fumero E, Crespo M, Roson B, Ferrer E, Virgili N, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005;19:917-25.
145. Brar I, Shuter J, Thomas A, Daniels E, Absalon J. A comparison of factors associated with prevalent diabetes mellitus among HIV-Infected antiretroviral-naïve individuals versus individuals in the National Health and Nutritional Examination Survey cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:66-71.
146. Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;31:1467-75.
147. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D, for the Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479-86.
148. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48-62.
149. Hsue PY, Waters DD. What a cardiologist needs to know about patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2005; 112:3947-57.
150. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.
151. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 2001;24(Suppl 1):S51-S6.
152. Pignone MP, Phillips CJ, Atkins D, et al. Screening and treating adults for lipid disorders (2). *Am J Prev Med* 2001;20(3 Suppl):77-89.

153. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS* 2004;18:439-46.
154. Ponce-de-Leon S, Iglesias M, Ceballos J, Ostrosky-Zeichner L. Liposuction for protease-inhibitor-associated lipodystrophy. *Lancet* 1999;353:1244.
155. Wolfort FG, Cetrulo CL, Nevarre DR. Suction-assisted lipectomy for lipodystrophy syndromes attributed to HIV protease inhibitor use. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104:1814-20.
156. Negrodo E, Higuera C, Adell X, Martinez JC, Martinez E, Puig J, et al. Reconstructive treatment for antiretroviral-associated facial lipoatrophy: a prospective study comparing autologous fat and synthetic substances. *AIDS Patient Care STDS*. 2006;20:829-37.
157. Saint-Marc T, Touraine JL. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy. *AIDS* 1999;13:1000-2.
158. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:472-7.
159. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
160. Hadigan C, Mazza S, Crum D, Grinspoon S. Rosiglitazone increases small dense low-density lipoprotein concentration and decreases high-density lipoprotein particle size in HIV-infected patients. *AIDS* 2007;21:2543-6.
161. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D, et al; Rosey investigators. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoatrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:429-38.
162. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511.
163. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-96.
164. Coll B, Aragonés G, Parra S, Alonso-Villaverde C, Masana L. Ezetimibe effectively decreases LDL-cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2006;20:1675-7.
165. Negrodo E, Molto J, Puig J, Cinquegrana D, Bonjoch A, Perez-Alvarez, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS* 2006;20:2159-64.
166. Bennet MT, Johns KW, Bondy GP. Ezetimibe is effective when added to maximally tolerated lipid lowering therapy in patients with HIV. *Lipids Health Dis* 2007;6:15.
167. Henry K, Melroe H, Huebesch J, Hermundson J, Simpson J. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 1998;352:1031-2.
168. Dubé MP, Wu JW, Aberg JA, Deeg MA, Alston-Smith BL, McGovern ME, et al. AIDS Clinical Trials Group A5148 Study Team. Safety and efficacy of extended-release niacin for the treatment of dyslipidaemia in patients with HIV infection: AIDS Clinical Trials Group Study A5148. *Antivir Ther* 2006;11:1081-9.
169. Rotella CM, Monami M, Mannucci E. Metformin beyond diabetes: new life for an old drug. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:307-15.

-
170. Goujard C, Bonarek M, Meyer L, Bonnet F, Chaix ML, Deveau C, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis* 2006;42:709-15.
171. Blattner WA, Ann OK, Cleghorn F, Charurat M, Sill A, Bartholomew C, et al. Rapid Clearance of Virus after Acute HIV-1 Infection: Correlates of Risk of AIDS. *J Infect Dis* 2004;189:1793-1801.
172. Phair JP, Mellors JW, Detels R, Margolick JB, Munoz A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:2455-9.
173. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med* 1996;334:426-31.
174. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004;364:51-62.
175. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002;16:201-7.
176. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, O'Leary T, Cunnion RE, Robinowitz M, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:792-9.
177. Baroldi G, Corallo S, Moroni M, Repossini A, Mutinelli MR, Lazzarin A, et al. Focal lymphocytic myocarditis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): A correlative morphologic and clinical study in 26 consecutive fatal cases. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:463-9.
178. Lewis W. AIDS: Cardiac findings from 115 autopsies. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32:207-15.
179. Kaul S, Fishbein Mc, Siegel RJ. Cardiac manifestations of acquired immune deficiency syndrome: A 1991 update. *Am Heart J* 1991;122:535-44.
180. Ahkras F. HIV and opportunistic infections: which makes the heart vulnerable?. *Br J Clin Pract* 1993;47:232-3.
181. Grody WW, Cheng L, Lewis W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol* 1990;66:203-6.
182. Blanchard DG, Hagenhoff C, Chow LC, McCann HA, Dittrich HC. Reversibility of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals: A serial echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1270-6.
183. Levy WS, Simon GL, Rios JC, Ross AM. Prevalence of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1989;63:86-89.
184. Himelman RB, Chung WS, Chernoff DN, Schiller NB, Hollander H. Cardiac manifestations of human immunodeficiency virus infection : A two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1030-6.
185. Reilly JM, Cunnion RE, Andersen DW, O'Leary TJ, Simmons JT, Lane HC, et al. Frequency of myocarditis, left ventricular dysfunction and ventricular tachycardia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1988;62:789-93.
186. Anderson DW, Virmani R. Emerging patterns of heart disease in human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1990;21:253-9.
187. Herskowitz A. Cardiomyopathy and other symptomatic heart diseases associated with HIV infection. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:325-31.

188. Acierno L. Cardiac complications in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): A review. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1144-54.
189. Cohen IS, Anderson DW, Virmani R, Reen BM, Macher AM, Sennesh J, et al. Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1986;315:628-30.
190. Herskowitz A, Vlahov D, Willoughby S, Chaisson RE, Schulman SP, Neumann DA, et al. Prevalence and incidence of left ventricular dysfunction in patients with immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1993;71:955-8.
191. De Castro S, Migliau O, Silvestri A. Heart involvement in AIDS. A prospective study during various stages of the disease. *Eur Heart J* 1992;9:1452-9.
192. De Castro S, D'Amati G, Gallo P, Cartoni D, Santopadre P, Vullo V, et al. Frequency of development of acute global left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1018-24.
193. Herskowitz A, Wu TC, Willoughby SB, Vlahov D, Ansari AA, Beschoner WE, et al. Myocarditis and cardiotropic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late stage infection with human immunodeficiency virus. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1025-32.
194. Jacob A, Boon NA. HIV cardiomyopathy: A dark cloud with a silver lining?. *Br Heart J* 1991;66:1-2.
195. Herskowitz A, Willoughby S, Wu TC, Beschoner WE, Neumann DA, Rose NR, et al. Immunopathogenesis of HIV-1-associated cardiomyopathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;68:234-41.
196. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditides. En: Braunwald E, editor. *Heart disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1997;1404-63.
197. Corallo S, Mutinelli MR, Moroni M, Lazzarin A, Celano V, Repossini A, et al. Echocardiography detects myocardial damage in AIDS: prospective study in 102 patients. *Eur Heart J* 1988;9: 887-92.
198. Herskowitz A, Willoughby SB, Vlahov D, Baughman KL, Ansari AA. Dilated heart muscle disease associated with HIV infection. *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl O):50-5.
199. Blanchard DG. Pericardial effusion and AIDS. *Circulation* 1996;94:2312.
200. Currie PF, Boon NA. Immunopathogenesis of HIV-related heart muscle disease: current perspectives. *AIDS* 2003;17 (suppl 1): S21-S28.
201. Holladay AO, Siegel RJ, Schwartz DA. Cardiac malignant lymphoma in acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* 1992;70:2203-7.
202. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:273-95, vii-viii.
203. Guillamón L, Romeu J, Forcada JM, Curós A, Larrouse E, Valle V. Afectación cardíaca en el sida. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:721-8.
204. Pugliese A, Isnardi D, Saini A, Scarabelli T, Raddino R, Torre D. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Infect* 2000;40:282-4.
205. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1328.

-
206. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 702-10.
207. Francis CK. Cardiac involvement in AIDS. *Curr Probl Cardiol* 1990; 15:569-639.
208. Khaw BA, Falon JT, Beller GA, Haber E. Specificity of localization of myosin-specific antibody fragments in experimental myocardial infarction: histologic, histochemical, autoradiographic and Scintigraphic studies. *Circulation* 1979;60:1527-31.
209. Khaw BA, Scott J, Fallon JT, Cahill SL, Haber E, Homey C. Myocardial injury: quantitation by cell sorting initiated with antimyosin fluorescent spheres. *Science* 1982;217:1050-3.
210. Khaw BA, Gold HK, Yasuda T, Leinbach RC, Kanke M, Fallon JT, et al. Scintigraphic quantification of myocardial necrosis in patients after intravenous injection of myosin-specific antibody. *Circulation* 1986;74:501-8.
211. Khaw BA, Yasuda T, Gold HK, Leinbach RC, Johns JA, Kanke M, et al. Acute myocardial infarction imaging with indium-111 labelled monoclonal antimyosin Fab fragments. *J Nucl Med* 1987;28:1671-8.
212. Johnson LL, Seldin DW, Becker LC, LaFrance ND, Liberman HA, James C, et al. Antimyosin imaging in acute transmural myocardial infarction: results of a multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:29-35.
213. Yasuda T, Palacios IF, Dec GW, Fallon JT, Gold HK, Leinbach RC, et al. Indium 111- monoclonal antimyosin antibody imaging in the diagnosis of acute myocarditis. *Circulation* 1987;76:306-11.
214. Dec GW, Palacios I, Yasuda T, Fallon JT, Khaw BA, Strauss HW, et al. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:97-104.
215. Narula J, Khaw BA, Dec GW, et al. Recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 1992;328:100-4.
216. Carrió I, Bernà LI, Ballester M, Estorch M, Obrador D, Cladellas M, et al. Indium-111 antimyosin scintigraphy to assess myocardial damage in patients with suspected myocarditis and cardiac rejection. *J Nucl Med* 1988;29:1893-1900.
217. Frist W, Yasuda T, Segall G, Khaw BA, Strauss HW, Gold H, et al. Noninvasive detection of human cardiac transplant rejection with In-111 antimyosin (Fab) imaging. *Circulation* 1987;76 (Suppl V): 81-5.
218. Ballester M, Obrador D, Carrió I, Augé JM, Moya C, Pons-Lladó G, et al. 111In-monoclonal antimyosin antibody studies after the first year of heart transplantation: identification of risk groups for developing rejection during long-term follow-up and clinical implications. *Circulation* 1990;82:2100-7.
219. Ballester M, Obrador D, Carrió I, Moya C, Augè JM, Bordes R, et al. Early postoperative reduction of monoclonal antimyosin antibody uptake is associated with absent rejection-related complications after heart transplantation. *Circulation* 1992;85:61-8.
220. Hosenpud JD. Noninvasive diagnosis of cardiac allograft rejection. Another of many searches for the grail. *Circulation* 1992;85:368-71.
221. Ballester M, Bordes R, Tazelaar HD, Carrió I, Marrugat J, Narula J, et al. Evaluation of biopsy classification for rejection: relation to detection of myocardial damage by monoclonal antimyosin antibody imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1357-61.
222. Estorch M, Carrió I, Bernà I, Martínez-Duncker C, Alonso C, Germà JR, et al. 111-Indium-antimyosin scintigraphy after doxorubicin therapy in patients with advanced breast cancer. *J Nucl Med* 1990;31:1965-1970.

223. Carrió I, Estorch M, Bernà L, Germà JR, Alonso C, Ojeda B, et al. Assessment of anthracycline induced myocardial damage by quantitative ¹¹¹In-antimyosin monoclonal antibody studies. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 806-12.
224. Carrió I, Pousa AL, Estorch M, Duncker D, Bernà L, Torres G, et al. Detection of doxorubicin cardiotoxicity in patients with sarcomas by indium-111 antimyosin monoclonal antibody studies. *J Nucl Med* 1993; 34: 1503-7.
225. Valdés Olmos RA, Carrió I, Hoefnagel M, et al. High sensitivity of radiolabelled antimyosin scintigraphy in assessing anthracycline related early myocyte damage preceding cardiac dysfunction. *Nucl Med Comm* 2002; 23: 871-7.
226. Martí V, Ballester M, Udina C, Carrió I, Álvarez E, Obrador D, et al. Evaluation of myocardial cell damage by In-111 monoclonal antimyosin antibodies in patients under chronic tricyclic antidepressant drug treatment. *Circulation* 1995; 92: 1619-23.
227. Ballester M, Martí V, Carrió I, Obrador D, Moya C, Pons-Lladó G, et al. Spectrum of alcohol-induced myocardial damage detected by indium-111-labeled monoclonal antimyosin antibodies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:160-7.
228. Obrador D, Ballester M, Carrió I, Moya C, Bosch I, Martí V, et al. Presence, evolving changes, and prognostic implications of myocardial damage detected in idiopathic and alcoholic dilated cardiomyopathy by ¹¹¹In monoclonal antimyosin antibodies. *Circulation* 1994;89:2054-61.
229. Obrador D, Ballester M, Carrió I, Bernà L, Pons G. High prevalence of myocardial monoclonal antimyosin antibody uptake in patients with chronic idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1289-93.
230. Van Vlies B, Van Royen EA, Visser CA, et al. Frequency of myocardial indium-111 antimyosin uptake after uncomplicated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1191-5.
231. Nishimura T, Nagata S, Uehara T, Hayashida K, Mitani I, Kumita S. Assessment of myocardial damage in dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy by using indium-111-antimyosin Fab myocardial scintigraphy. *J Nucl Med* 1991;32:1333-7.
232. Obrador D, Ballester M, Carrió I, Augé JM, López CM, Bosch I, et al. Active myocardial damage without attending inflammatory response in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1667-71.
233. Narula J. Pathologic basis for the role of antimyosin imaging for the detection of cardiac involvement in systemic disorders. In: BA Khaw, J Narula, WH Strauss (eds) *Monoclonal antibodies in cardiovascular disease*. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1994, 118-26.
234. Martí V, Ballester M, Obrador D, Moya C, Carrió I, Pons-Lladó G. Active myocardial damage in hyperthyroidism: a concurrent mechanism of heart failure reversed by treatment. *Eur Heart J* 1995;16:1014-6.
235. Martí V, Ballester M, Rigla M, Narula J, Bernà L, Pons-Lladó G, et al. Myocardial damage does not occur in untreated hyperthyroidism unless associated with congestive heart failure. *Am Heart J* 1997;134:1133-7.
236. Pons-Llado G, Ballester M, Borrás X, Carreras F, Carrió I, Lopez-Contreras J, et al. Myocardial cell damage in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2198-203.
237. Flotats A, Carrió I. Noninvasive in-vivo imaging of myocardial apoptosis and necrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:615-30.

-
238. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
239. Folland ED, Parisi AF, Moynihan M, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979;60:760-6.
240. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802.
241. Le Guludec D, Weinmann P, Namade M, Lhote F, Faraggi M, Lafranchi J, et al. Prevalence of myocarditis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an indium 111-antimyosin scintigraphic study. *Eur J Nucl Med*; 1992:671.
242. Pardo Merino A, Ruiz Díaz MA. SPSS 11 Guía para el análisis de datos. New York: McGraw-Hill; 2002.
243. Himelman RB, Dohrmann M, Goodman P, Schiller NB, Starksen NS, Warnock M, et al. Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1989; 64:1396-9.
244. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991;100:1268-71.
245. Coplan NL, Shimory RY, Ioachim HL, Wilentz JR, Posner DH, Lipschitz A. Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency viral infection. *Am J Med* 1990;89:96-9.
246. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, et al. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998;73:37-45.
247. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-13.
248. Pellicelli AM, Palmieri F, Cicalini S, Petrosillo N. Pathogenesis of HIV-related pulmonary hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:82-94.
249. Barst RJ, Loyd JE. Genetics and immunogenetic aspects of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:231S-6S.
250. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, Edwards WD. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998;73:37-45.
251. Klings ES, Farber HW. Current management of primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2001;61:1945-56.
252. Narula J, Southern JF, Dec GW, Palacios IF, Newell JB, Fallon T, et al. Antimyosin uptake and myofibrillar lysis in dilated cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 1995;2:470-7.
253. Lewis W, Haase CP, Miller YK, Ferguson B, Stuart T, Ludaway T, et al. Transgenic expression of the deoxynucleotide carrier causes mitochondrial damage that is enhanced by NRTIs for AIDS. *Lab Invest* 2005;85:972-81.
254. Herskowitz A, Willoughby SB, Baughman KL, Schulman Sp, Bartlett JD. Cardiomyopathy associated with antiretroviral therapy in patients with HIV infection: A report of six cases. *Ann Intern Med* 1992;116:311-3.

-
255. Lipshultz SE, Orav EJ, Sanders SP, Hale AR, McIntosh K, Colan SD. Cardiac structure and function in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1992;327:1260-5.
256. Narula J, Strauss HW, Khaw BA. Antimyosin positivity in doxorubicin cardiotoxicity: earlier than the conventional evidence. *J Nucl Med*. 1993;34:1507-9.
257. Lange Ra, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;345:351-8.
258. Wu T, Pizzorno M C, Hayward GS, Willoughby S, Neumann DA, Rose NR, et al. In situ detection of human cytomegalovirus immediate-early gene transcripts within cardiac myocytes of patients with HIV-associated cardiomyopathy. *AIDS* 1992;6:777-85.
259. Hofman P, Drici MD, Gibelin P, Michiels JF, Thyss A. Prevalence of toxoplasma myocarditis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Br Heart J* 1993; 70: 376-86.
260. Zazzo JF, Chalas J, Lafont A, Camus F, Chappuis P. Is nonobstructive cardiomyopathy in AIDS a selenium deficiency-related disease?. *J Parent Ent Nutr* 1991;15:347-9.
261. Kavanaugh-McHugu AL, Ruff A, Perlman E, Hutton N, Modlin J, Rowe S. Selenium deficiency and cardiomyopathy in acquired immunodeficiency syndrome. *J Parent Ent Nutr* 1991;15: 347-9.
262. Beschoner WE, Baughman KL, Turnicky RP, Hutchins GM, Rowe SA, Kavanaugh-McHugh AL, et al. HIV-associated myocarditis: Pathology and immunopathology. *Am J Pathol* 1990; 137:1365-71.
263. Lewis W, Grody WN. AIDS and the heart: review and consideration of pathogenic mechanisms. *Cardiovasc Pathol* 1992;1:53-64.
264. Kaminski HJ, Katzman M, Wiest PM, Ellner JJ, Gifford DR, Rackley R, et al. Cardiomyopathy associated with the acquired immune deficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988;1:105-10.
265. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
266. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387-9.
267. Smith SC, Allen PM. Neutralization of endogenous tumor necrosis factor ameliorates the severity of myosin-induced myocarditis. *Circ Res*. 1992;70:856-63.
268. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72:561-6.
269. Flotats A, Domingo P, Carrió I. Dilated cardiomyopathy in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 1999;340:733-4.
270. Ewings FM, Bhaskaran K, McLean K, Hawkins D, Fisher M, Fidler S, et al. Survival following HIV infection of a cohort followed up from seroconversion in the UK. *AIDS* 2008;22:89-95.
271. Gil M, Martíá H, Elosúa R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:349-56.
272. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al, for the HIV Outpatients Study (HOPS) investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360:1747-8.
273. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:471-7.

-
274. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993–2003.
275. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702–10.
276. Coplan PM, Nikas A, Japour A, Cormier K, Maradit-Kremers H, Lewis R, et al. Incidence of myocardial infarction in randomized clinical trials of protease inhibitor-based antiretroviral therapy: an analysis of four different protease inhibitors. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19:449–55.
277. Hsue PY, Giri K, Erickson S, MacGregor JS, Younes N, Shergill A, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2004;109:316–9.
278. Seigneur M, Constans J, Blann A, Renard M, Pellegrin JL, Conri C. Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. *Thromb Haemost* 1997;77:646–9.
279. Rusnati M, Presta M. HIV-1 Tat protein and endothelium: from protein/cell interaction to AIDS-associated pathologies. *Angiogenesis* 2002;5:141–51.
280. Paladugu R, Fu W, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, Chen C. HIV Tat protein causes endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Vasc Surg.* 2003;38:549–55.
281. Aupeix K, Hugel B, Martin T, Bischoff P, Lill H, Pasquali JL, Freyssinet JM. The significance of shed membrane particles during programmed cell death in vitro, and in vivo, in HIV-1 infection. *J Clin Invest* 1997;99:1546–54.
282. Martin S, Tesse A, Hugel B, Martinez MC, Morel O, Freyssinet JM, Andriantsitohaina R. Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. *Circulation* 2004;109:1653–9.
283. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, Sosman JM. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:257–62.
284. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194–7.
285. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165–8.
286. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145:33–43.
287. Shen YM, Frenkel EP. Thrombosis and a hypercoagulable state in HIV-infected patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:277–80.
288. Stahl CP, Wideman CS, Spira TJ, Haff EC, Hixon GJ, Evatt BL. Protein S deficiency in men with long-term human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1993;81:1801–7.
289. Aukrust P, Bjornsen S, Lunden B, Otterdal K, Ng EC, Ameln W, et al. Persistently elevated levels of von Willebrand factor antigen in HIV infection: downregulation during highly active antiretroviral therapy. *Thromb Haemost* 2000;84:183–7.
290. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–34.

291. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093–9.

292. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003;21:1377–82.

293. Hadigan C, Meigs JB, Wilson PWF, D'Agostino RB, Davis B, Basgoz N, et al. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis* 2003;36:909–16.

294. McCord J, Jneid H, Hollander JE, de Lemos JA, Cercek B, Hsue P, et al. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction. A scientific statement from the American heart association acute cardiac care committee of the council on clinical cardiology. *Circulation* 2008;117:1897-1907.

295. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216-33.