

VIH, ARV y Riesgo Cardiovascular

XIII Curso Internacional de Enfermedades Infecciosas,
Cali, Colombia 2008

Pedro Cahn

Hospital Juan Fernandez

Fundacion Huesped

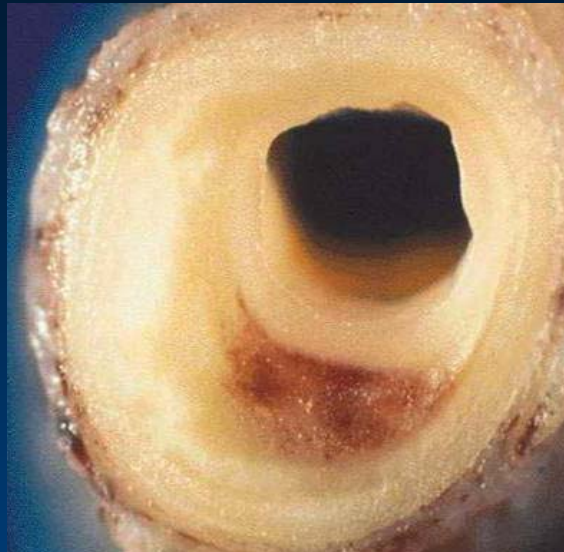


Las siguientes afirmaciones sobre riesgo cardiovascular en VIH son correctas, salvo:

- a) Cambios en el estilo de vida (sedentarismo, tabaquismo, dieta) reducen el riesgo CV.**
- b) Atazanavir potenciado con ritonavir tiene mejor perfil lipídico que otros IP potenciados.**
- c) Atazanavir no potenciado con ritonavir tiene mejor perfil lipídico que atazanavir + ritonavir.**
- d) Los NRTI no influyen en el riesgo CV.**
- e) No sé, vine a aprender.**

HAART: Not Without Complications...

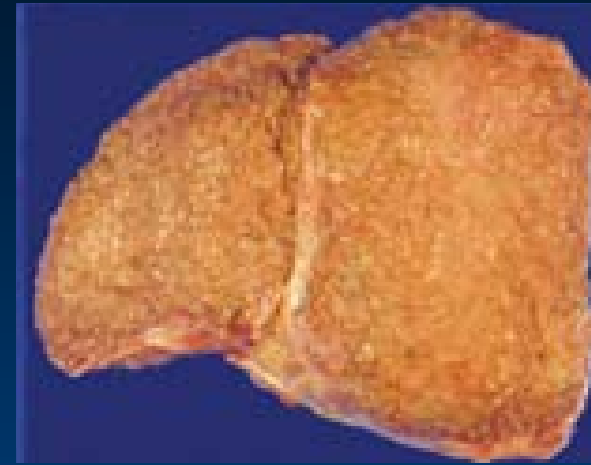
Dyslipidemia / CHD



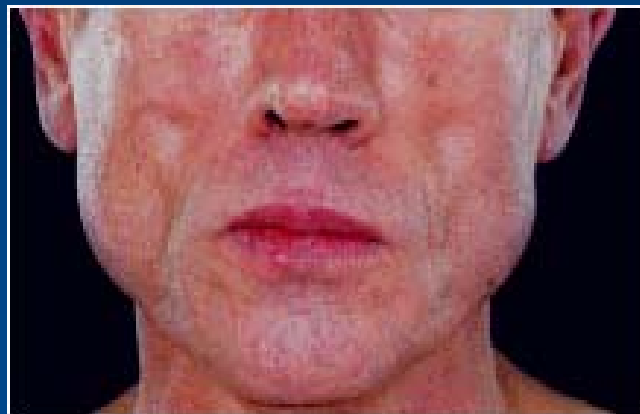
Adherence



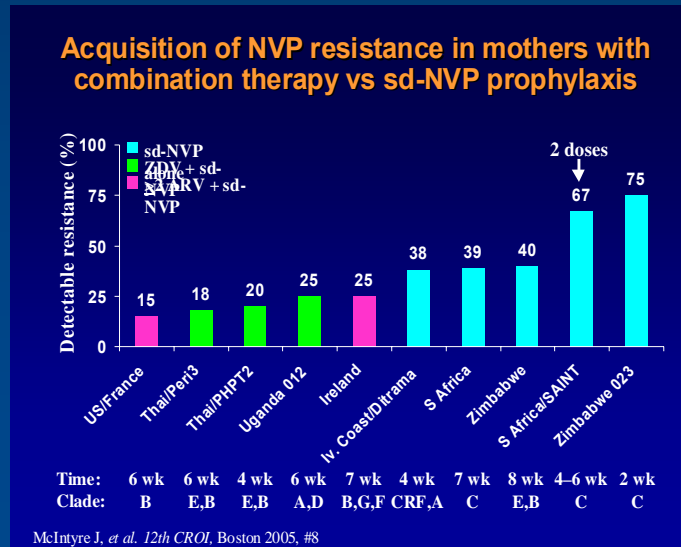
Hepatic toxicity



Lipodystrophy



Resistance



Gastrointestinal

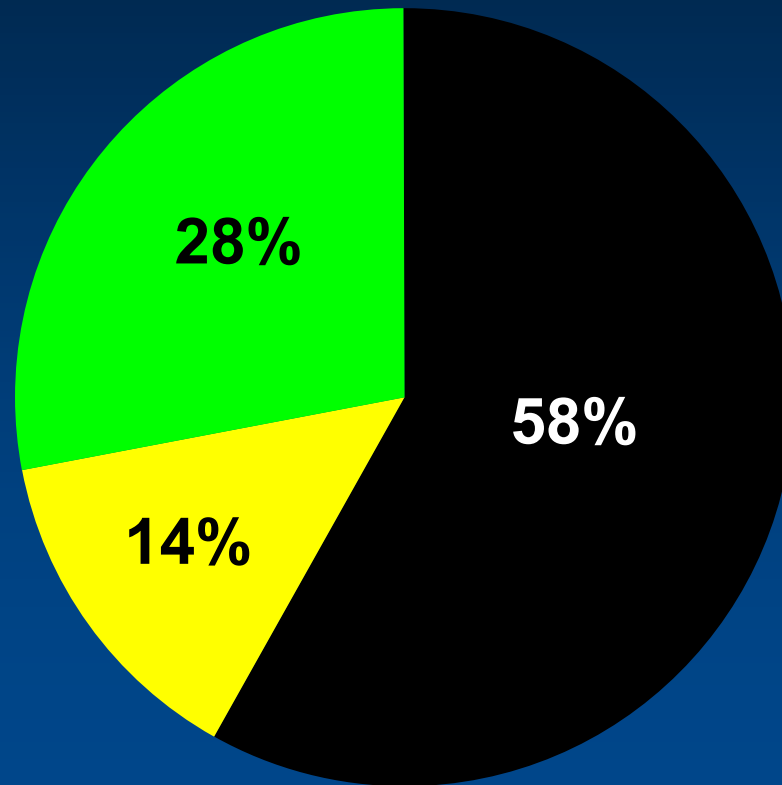


Toxicity: Major Reason for Study Discontinuation

ICONA Cohort

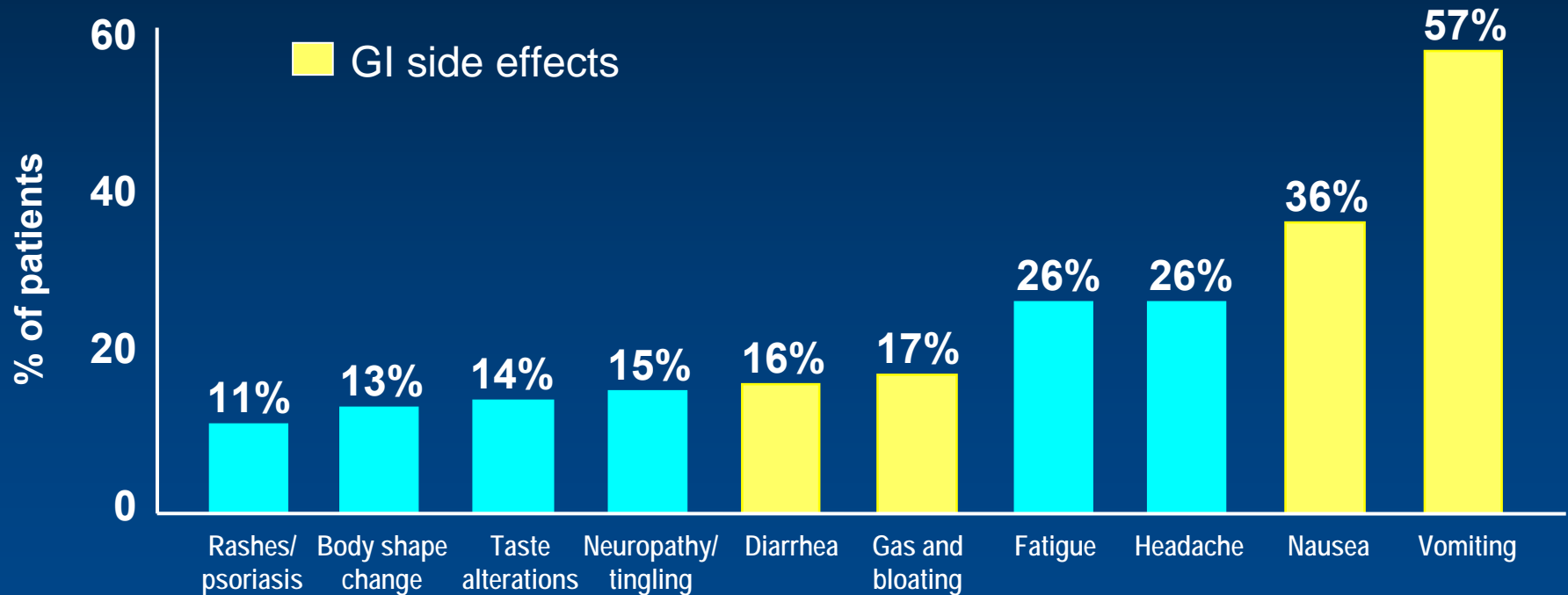
45 weeks; total N=862

Discontinuations
n=312 (36%)

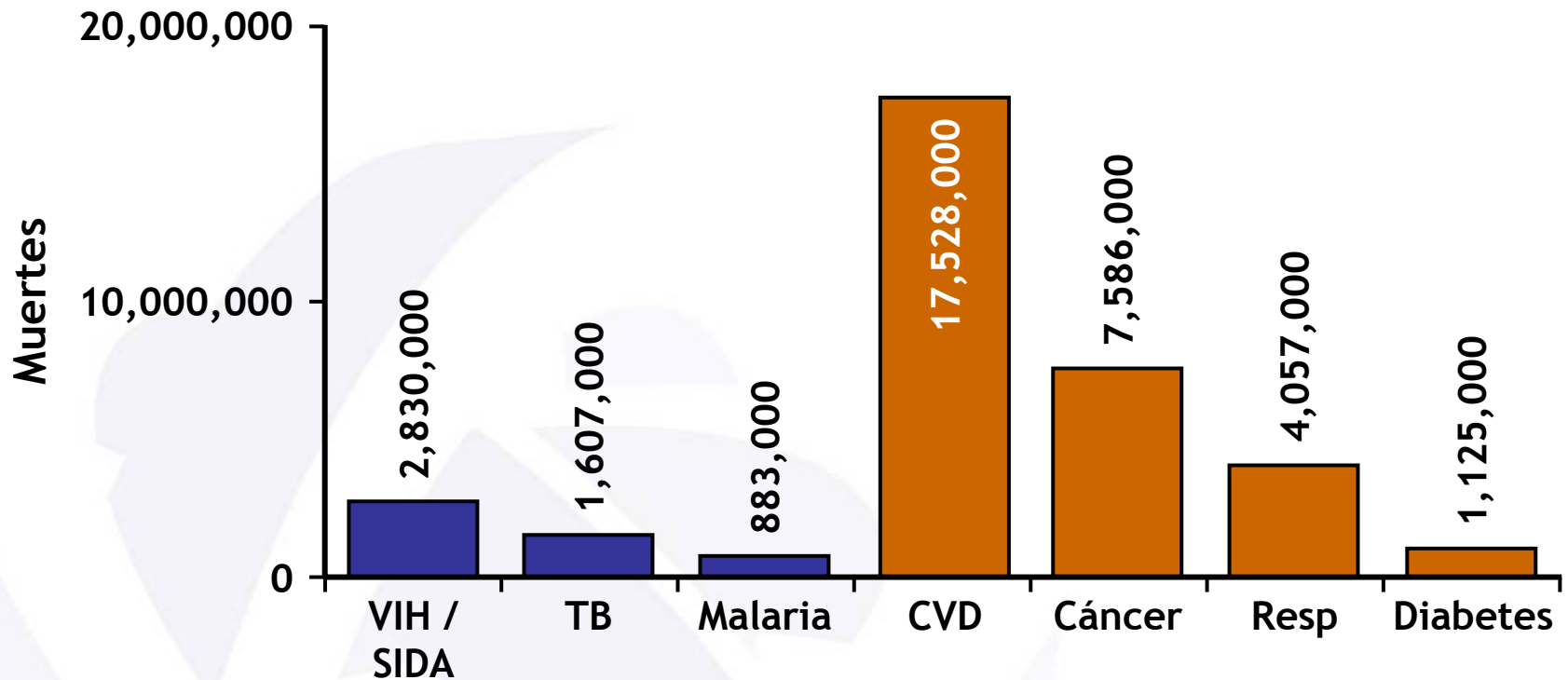


Adverse Events (AEs) Associated with Nonadherence

Percent of Patients Who Missed Doses Due to a Particular AE



Cálculo global de fallecimientos desglosado por causas (todas las edades, 2005)

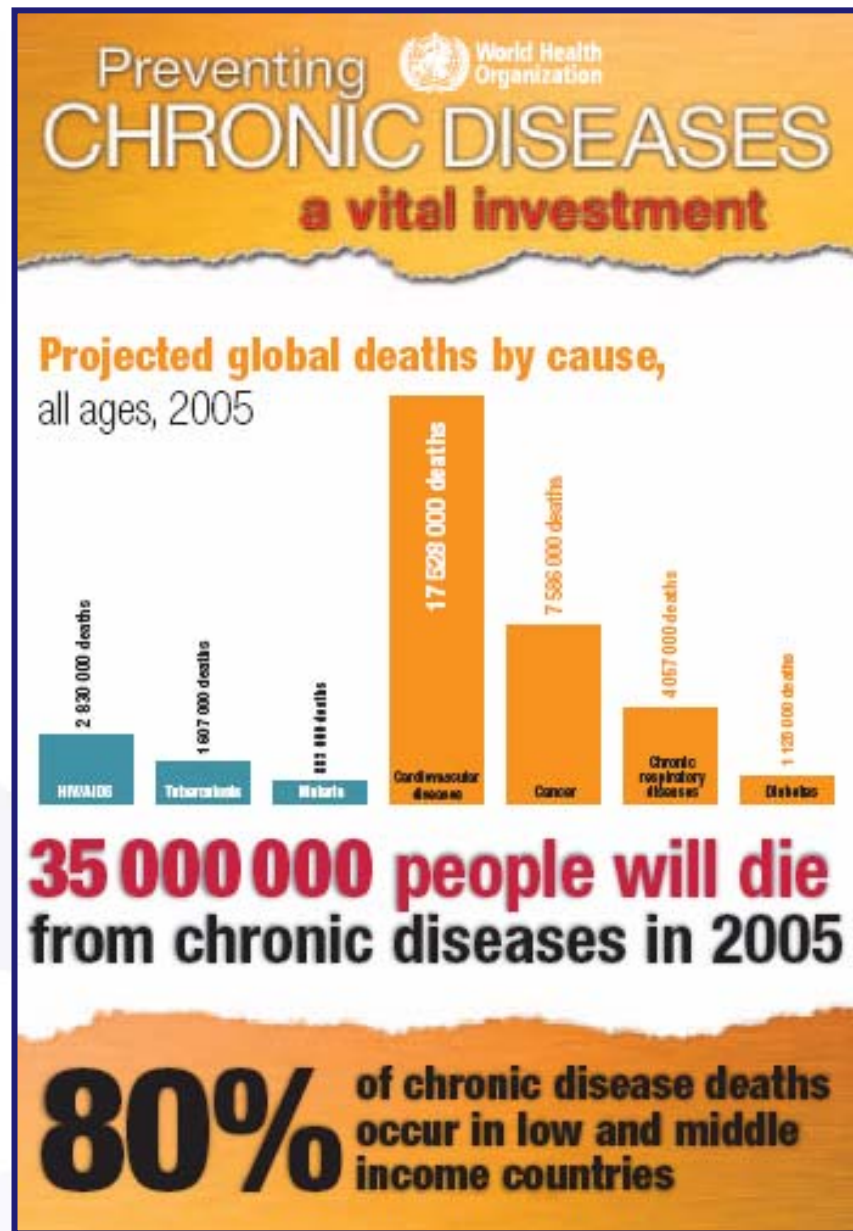


En 2005 35 millones de personas morirán por enfermedades crónicas
Las enfermedades crónicas causan el 60% del total de muertes

Porcentajes de mortalidad globales

Causa	1990		2020	
	Millones	(%)	Millones	(%)
Enfermedad coronaria	6.2	12.4	11.1	16.2
Ictus	4.3	8.5	7.7	11.3
Otras enfermedades cardiovasculares	2.6	5.1	6.0	8.8
Total enfermedades cardiovasculares	13.1	26.0	24.8	36.3
Muertes por demás causas	50.4	100	68.3	100

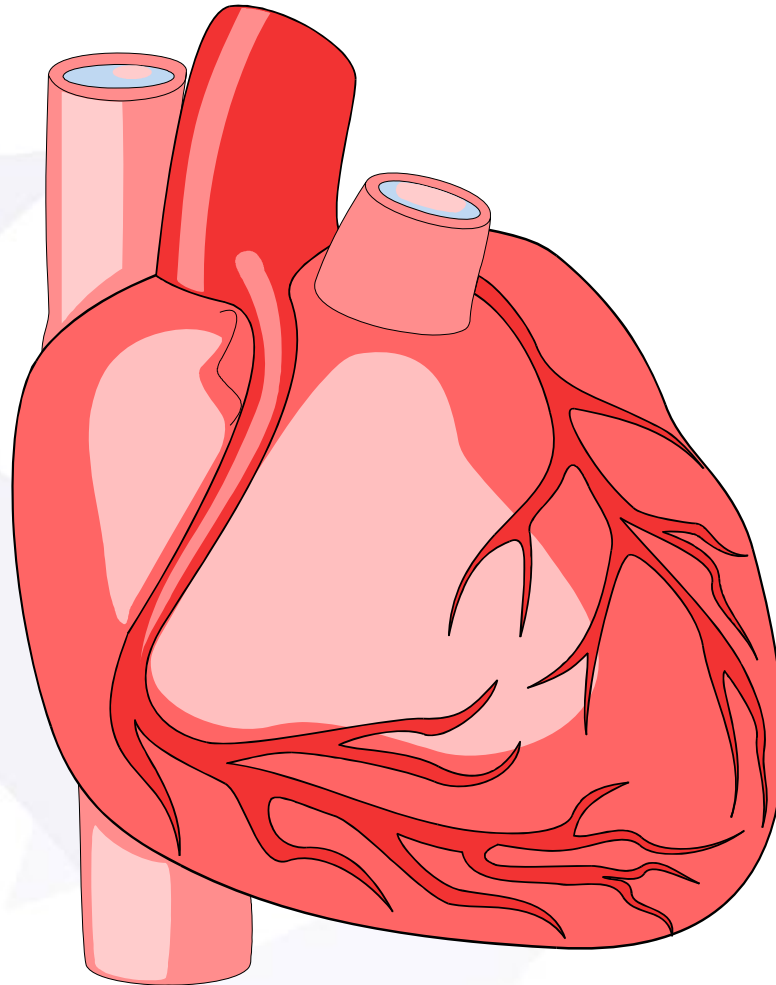
Preventing **CHRONIC DISEASES** a vital investment



Factores de riesgo de enfermedad coronaria

Modificables

- Colesterol LDL alto
- Hipertensión
- Fumar
- Colesterol HDL bajo
- Falta de ejercicio
- Diabetes e intolerancia a la glucosa
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Obesidad central
- Homocisteína
- Factores de coagulación
- Anticonceptivos orales



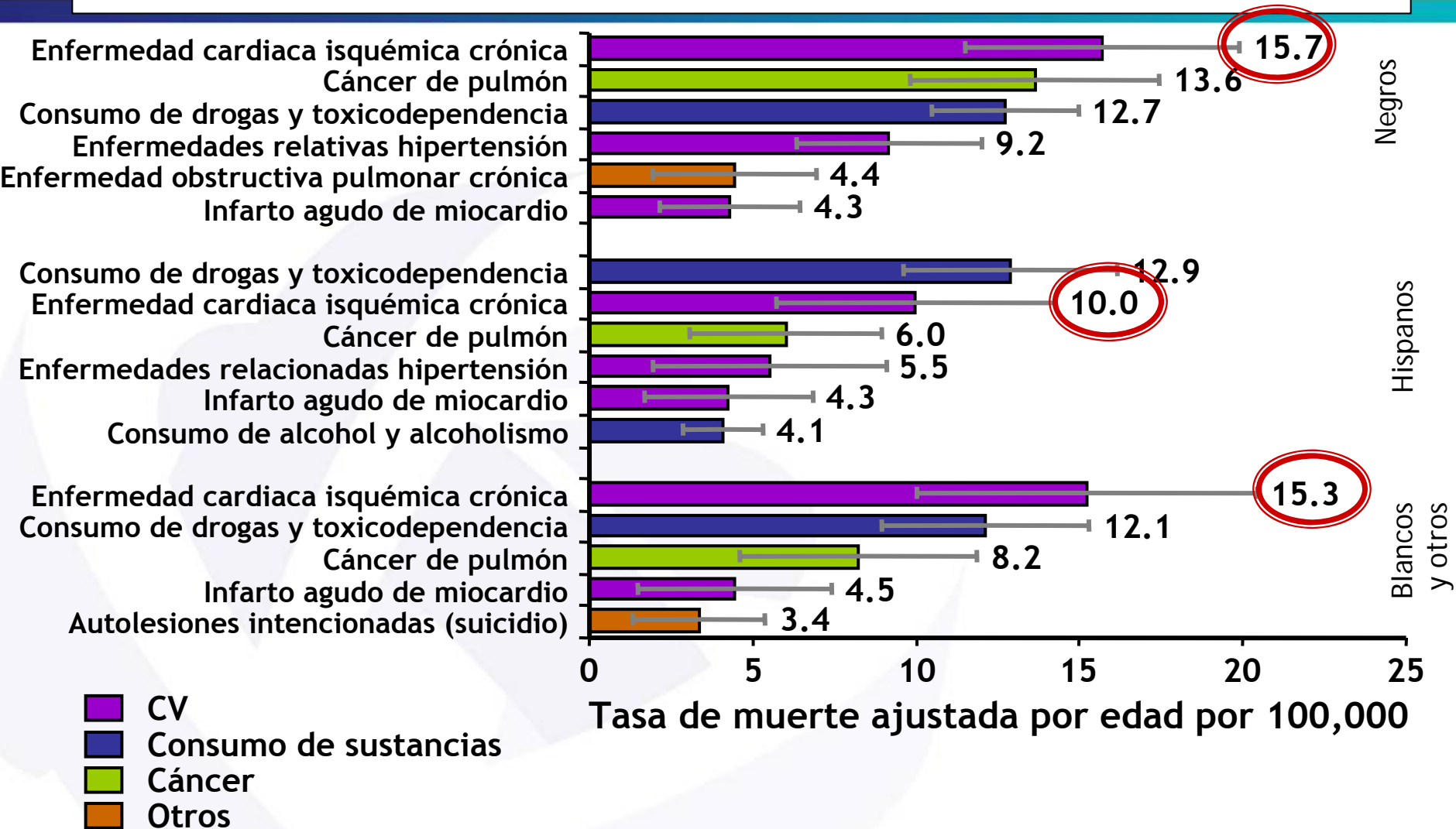
No modificables

- Edad
- Sexo
- Historial familiar
- Genética

Otros

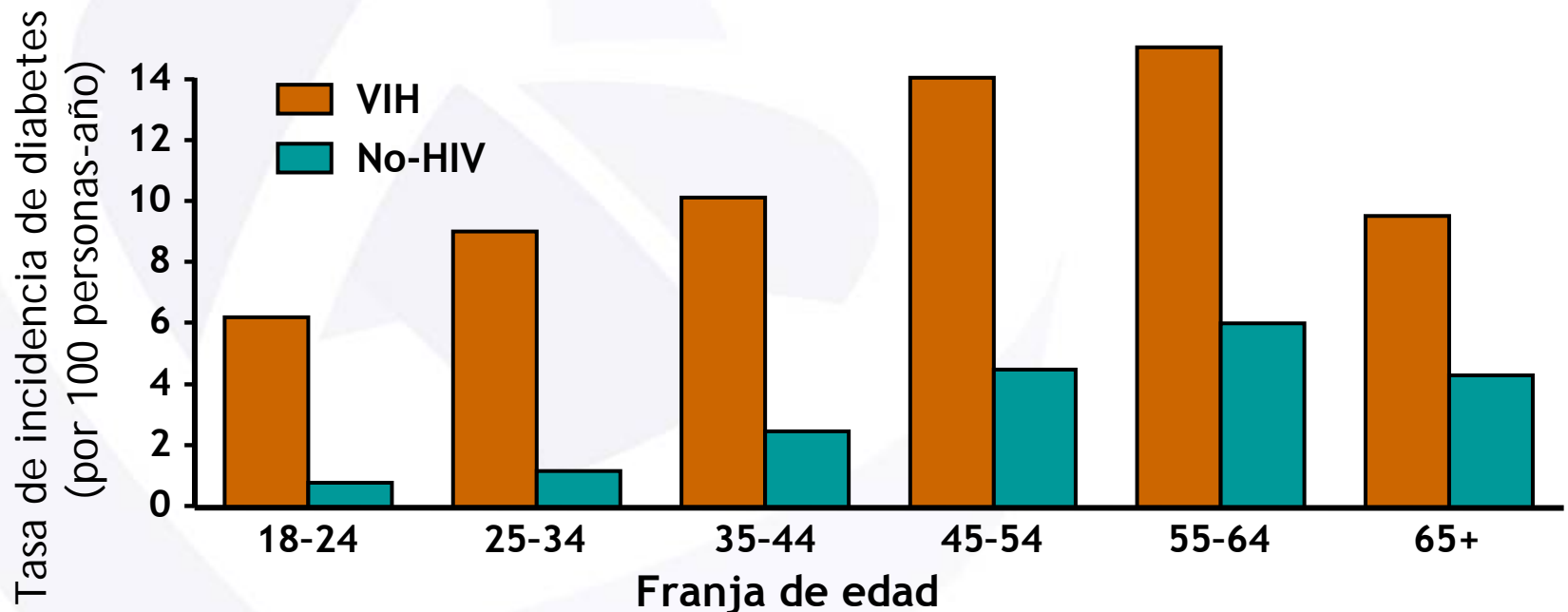
- Peso al nacer

Causas específicas principales de muertes no causadas por el VIH en pacientes con SIDA, desglosadas por raza



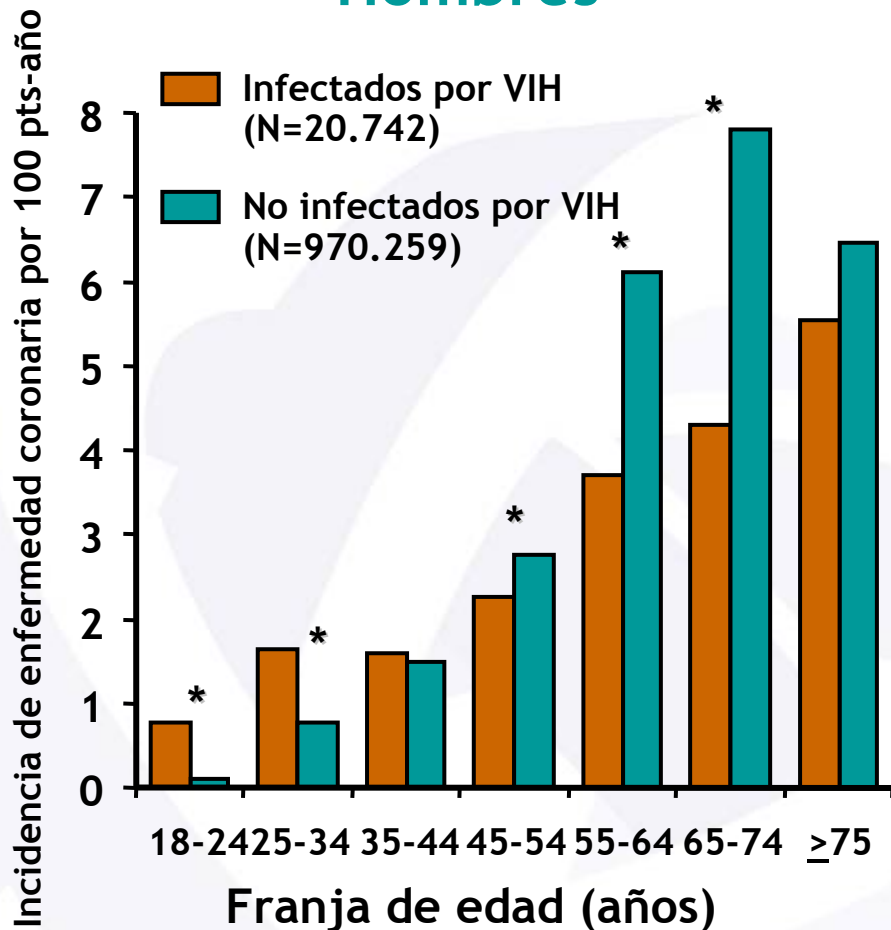
El riesgo de diabetes es más alto entre personas infectadas por el VIH que en controles emparejados

- Base de datos Medi-Cal Julio 1994-Junio 2000 analizada en relación a la tasa de incidencia de la diabetes mellitus según edad
- Diabetes mellitus diagnosticada conforme a los códigos ICD-9
- 7.219 personas VIH (61% hombres) y 2.792.971 no-VIH (30% hombres), de un total de 7.101.180 personas-año

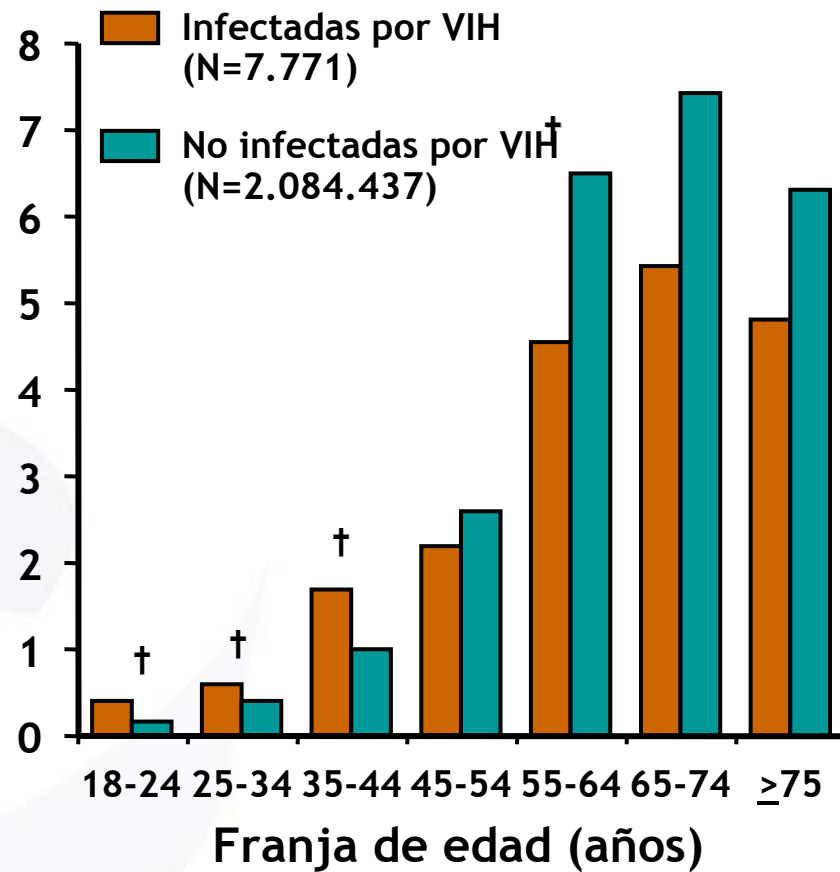


El riesgo de enfermedad cardiovascular (RCV) aumenta en adultos jóvenes infectados por el VIH

Hombres

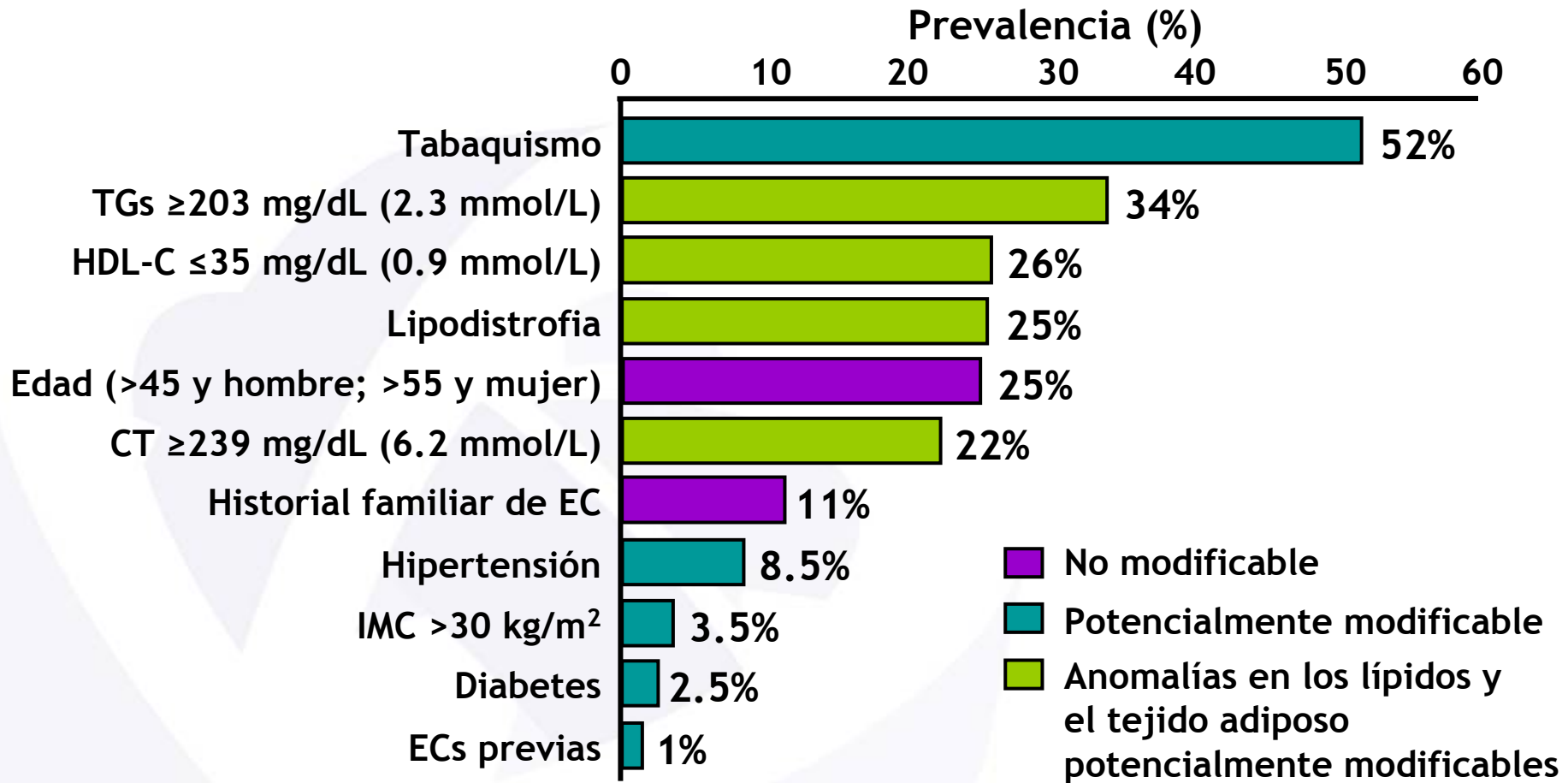


Mujeres



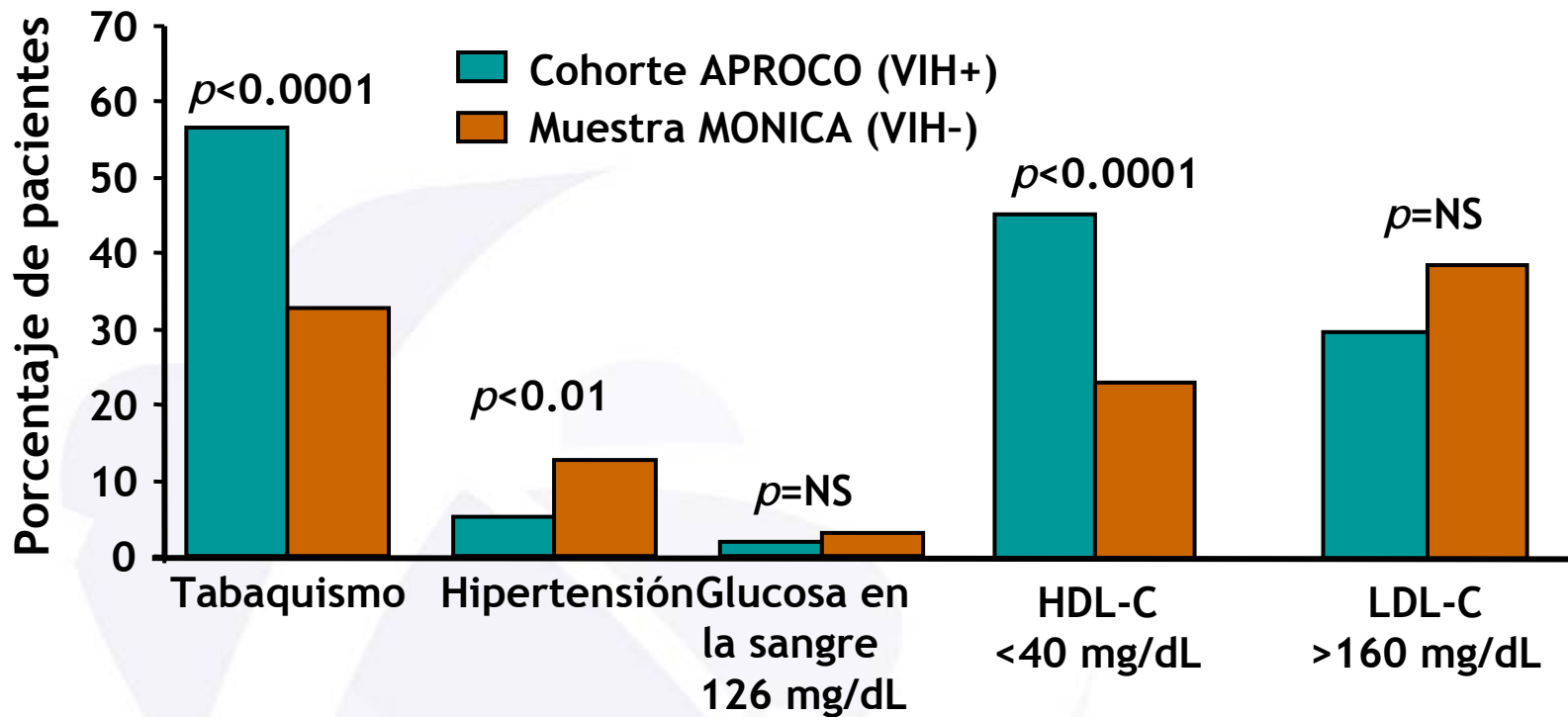
1994-2000; * $p < 0.01$; † $p < 0.05$

Factores de riesgo cardiovascular en una población infectada por el VIH : estudio DAD



EC: Enfermedad coronaria; IMC: Índice de masa corporal; DAD: Recogida de Datos sobre Episodios Adversos

La incidencia del tabaquismo aumenta entre personas infectadas por el VIH vs la población general



No existe ninguna diferencia en CT

- Hombres y mujeres VIH+ (N=223) en regímenes basados en IPs vs 527 hombres VIH-:
 - Los pacientes VIH+ tienen el HDL más bajo y los TG más altos
 - Riesgo de EC pronosticado > en hombres VIH+ (RR=1.2) y mujeres (RR=1.6), $p < 0.0001$

*No sobreviví al VIH para
morir de cáncer de
pulmón*

Tuve que dejar de fumar.

- Paul



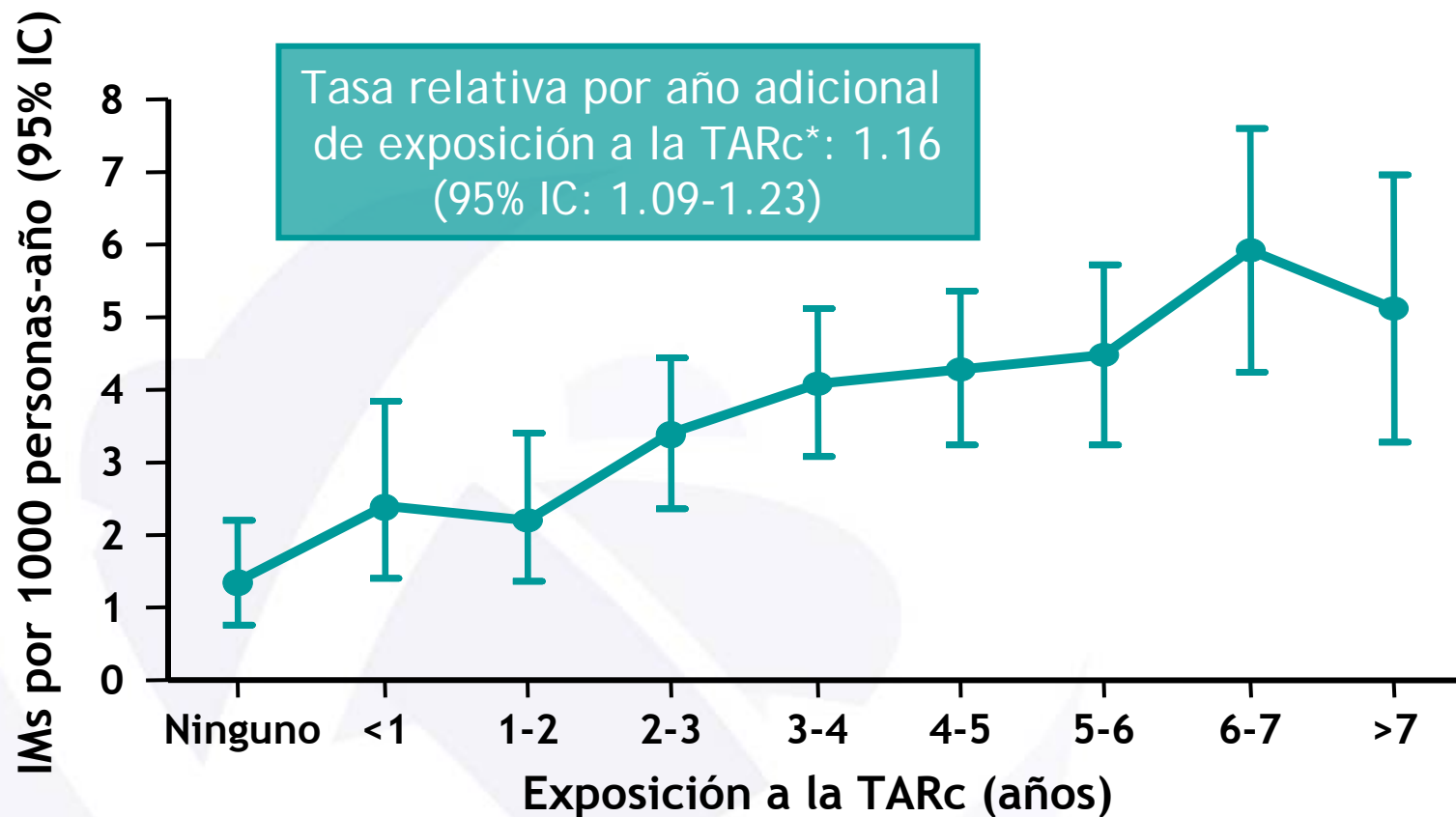
CIGARETTES ARE MY GREATEST ENEMY
TOBACCO CAUSES MORE DEATHS THAN AIDS, DRUGS, BREAST CANCER AND GAY BASHING COMBINED

enter
strategic marketing
COMMUNICATIONS

enter
strategic marketing
COMMUNICATIONS

Funded by the American Legacy Foundation, however, this does not necessarily represent the views of the foundation, foundation staff, or its Board of Directors. Design: Better World Advertising [www.socialmarketing.com]

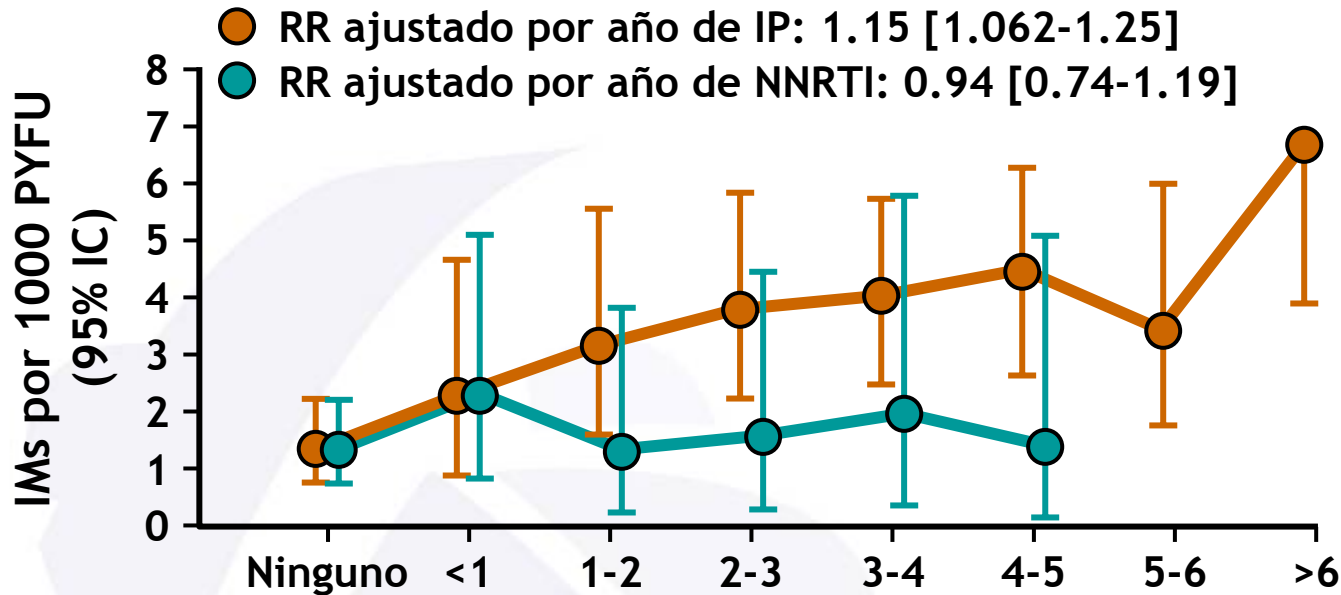
Incidencia de infarto de miocardio según exposición a la TARc



	Ninguno	<1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	>7	Total
Episodios	16	17	20	41	61	62	51	47	30	345
Personas-año de seguimiento	11.815	7.105	9.027	12.098	14.892	14.394	11.351	7.935	5.853	94.469

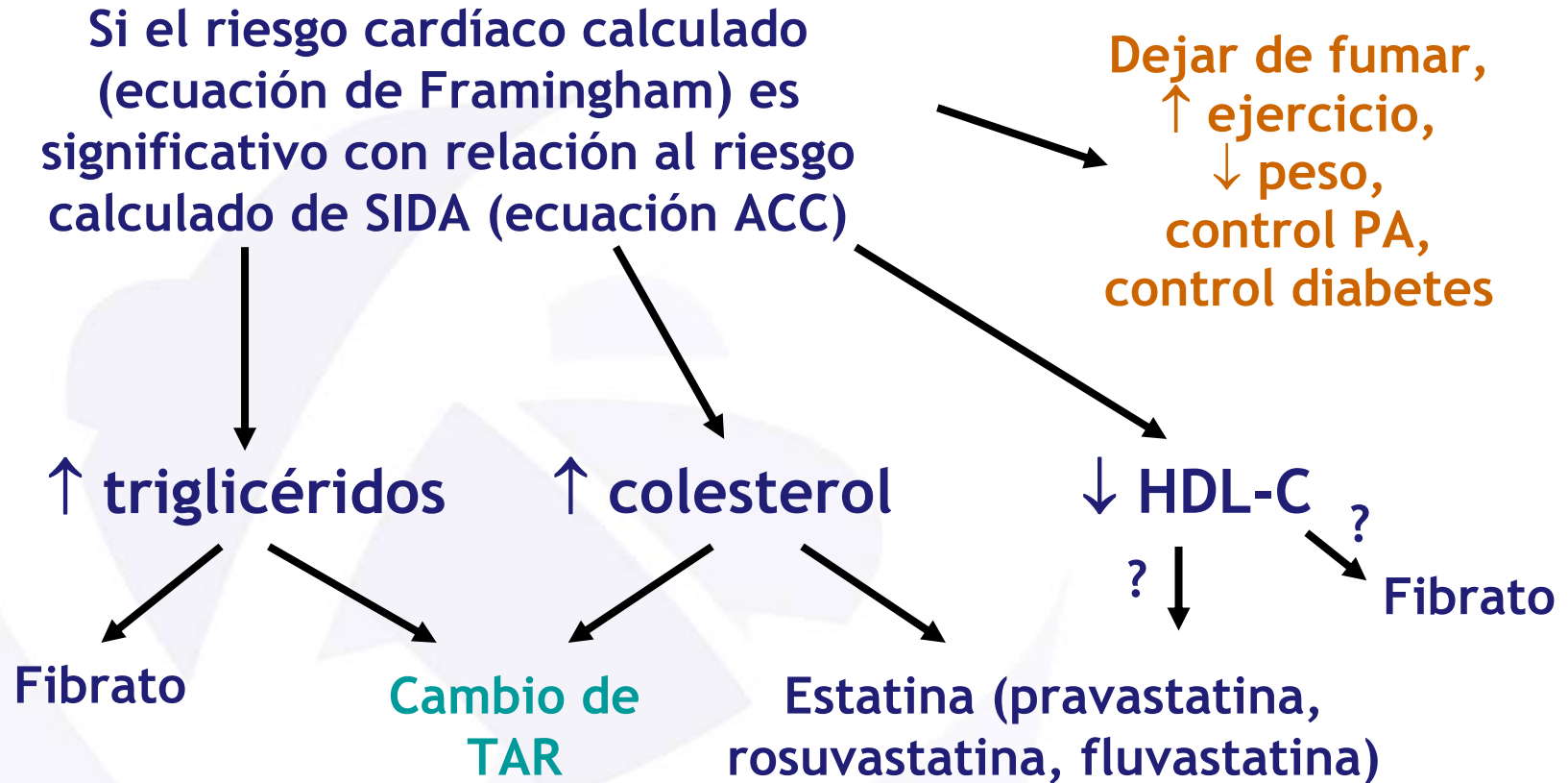
*: Ajustado por factores de riesgo convencionales no influenciados por TARc

Efecto de la TAR cuando los IP provocan riesgo cv (estudio D:A:S)



	Años de exposición a IP o NNRTI								Total
	Ninguno	<1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	>6	
IPs IM	16	7	12	19	25	23	12	22	136
PYFU	11815	3108	3808	5144	6108	5199	3525	3306	42013
NNRTIs IM	16	6	3	3	3	2			33
PYFU	11815	2585	2294	1980	1525	1425			21623

Esquema de intervención frente al riesgo cardiovascular



Agentes reductores de lípidos y ARVs

Interacciones farmacológicas

- **SQV/RTV*1**

- Atorvastatina ↑ 347% AUC
- Simvastatina ↑ 3059% AUC
- Pravastatina ↓ 50% AUC

- **LPV/RTV²**

- Atorvastatina ↑ 588% AUC
- Rosuvastatina ↑ 200% AUC³

- **Fos-APV⁴**

- Atorvastatina ↑ 153% AUC

- **EFV⁵**

- Atorvastatina ↓ 43% AUC
- Simvastatina ↓ 68% AUC
- Pravastatina ↓ 44% AUC

- **DRV/RTV⁶**

- Atorvastatina ↓ 15%
- Pravastatina ↑ 81%-500% AUC

Fibratos
Fluvastatina
Pravastatina

Estatinas–Fibratos
Atorvastatina
Rosuvastatina
Darunavir

Lovastatina
Simvastatina

**Escasa
interacción con
IPs**

**Utilizar con IPs
con precaución**

**Contraindicado
con IPs**

* Ya no se fabrica Saquinavir en cápsulas de gel blando

1. Fitchenbaum CJ *et al.* *AIDS* 2002;16:569–577

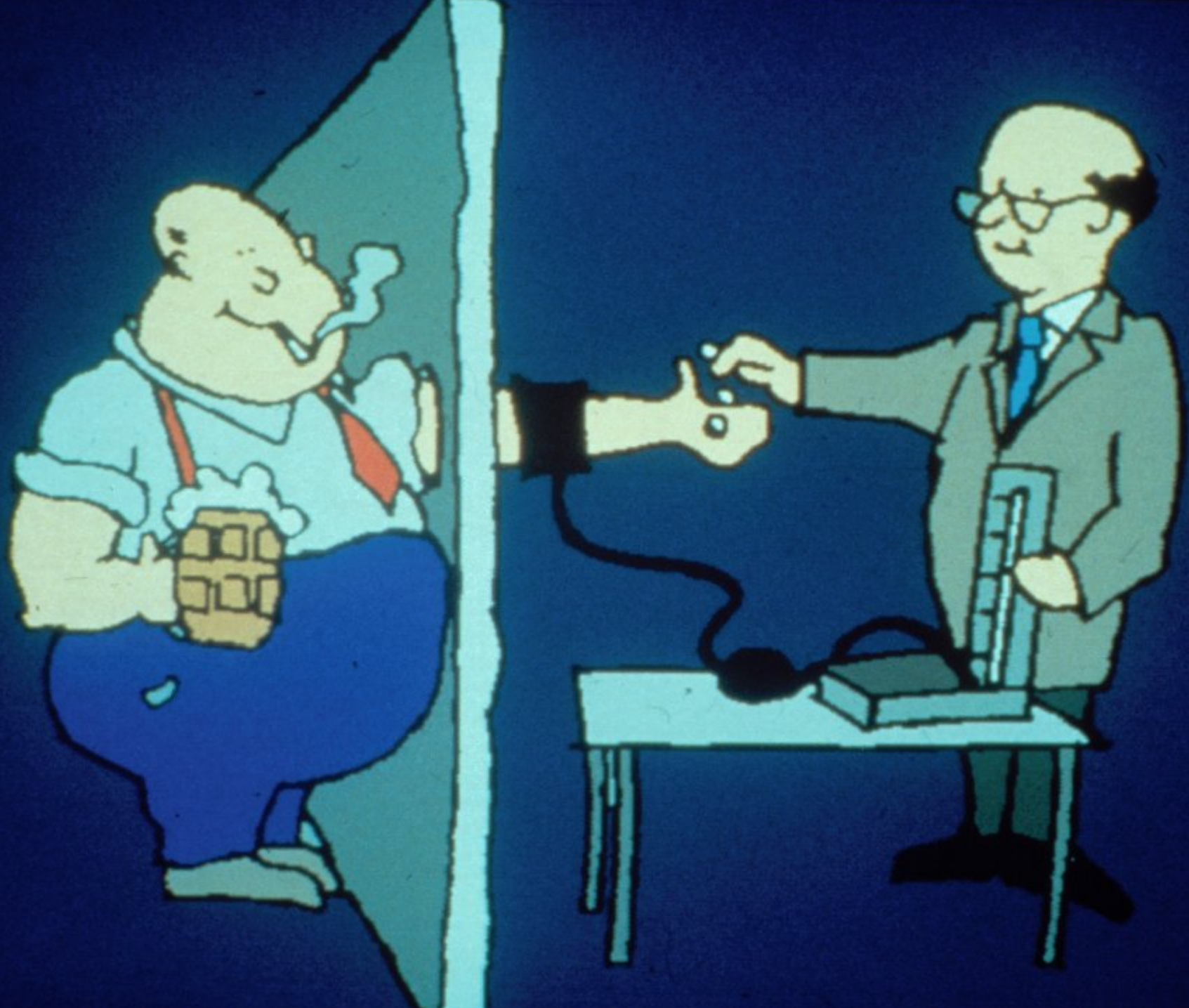
2. Lopinavir IP 2007

3. Rosuvastatina 2007

4. Fosamprenavir IP 2003

5. Efavirenz IP 2007

6. Darunavir IP 2006



Dyslipidemia - Risk factors

Pts with abnormal lipids (%)	Cholesterol			
	mmol/L (mg/dL)	Total > 6.2 (> 240)	LDL > 3.4 (> 130)	HDL < 0.9 (< 35)
Naive		7	31	23
NRTIs only		9	37	22
NRTI + PI		26	58	23
NRTI + NNRTI		22	54	16
NRTI + PI + NNRTI		43	68	22

- Stable levels after 3-6 months ART
- Also associated with increasing age and lipodystrophy

Metabolic Effects of Non-PIs

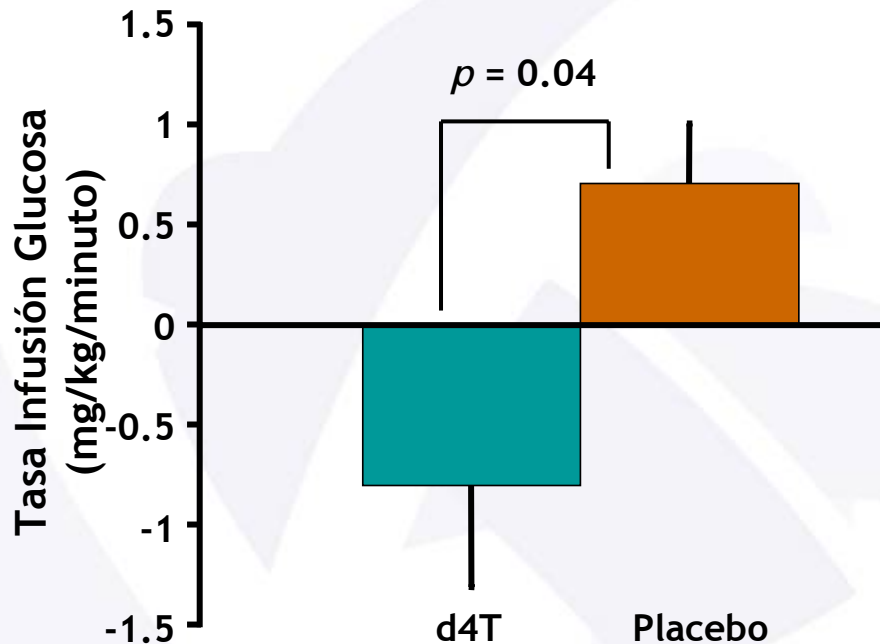
	Lipids	Glucose
NRTIs	↑ TC + TG with d4T ± ddl	↑ insulin resistance with lipoatrophy
EFV	↑ TC + HDL, ↑ TG	no Δ insulin sensitivity
NVP*	↑ TC + HDL, ↑ TG	? no Δ
ENF	no Δ	no Δ

* *NVP has less of an effect on lipids than EFV*

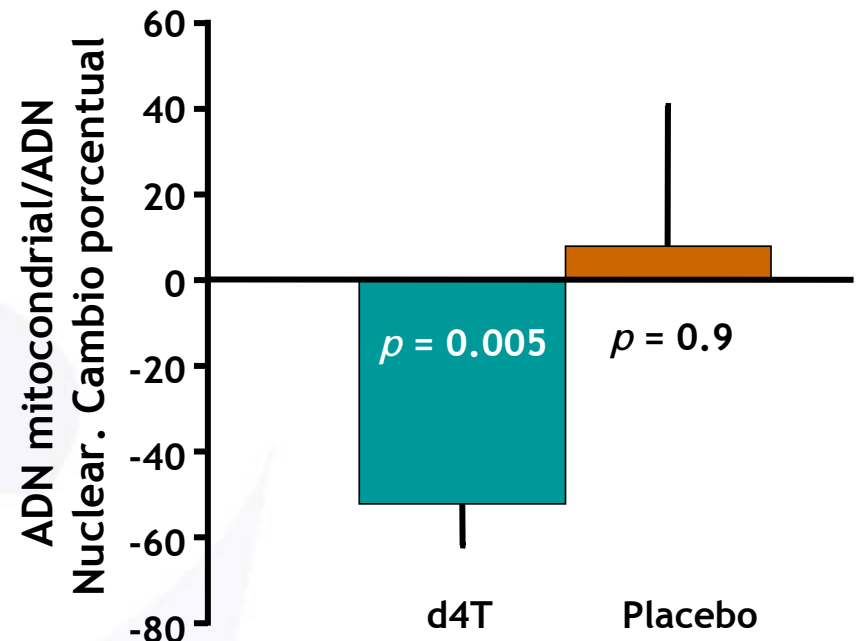
El d4T análogo a la timidina causa resistencia a la insulina por toxicidad mitocondrial

- Dosis de d4T (n = 7) durante 4 semanas o placebo (n = 9) en voluntarios sanos
- 2 horas de clamps euglicémicos y biopsia de la grasa el día 0 y semana 4

↓ Tasa de infusión de glucosa con d4T

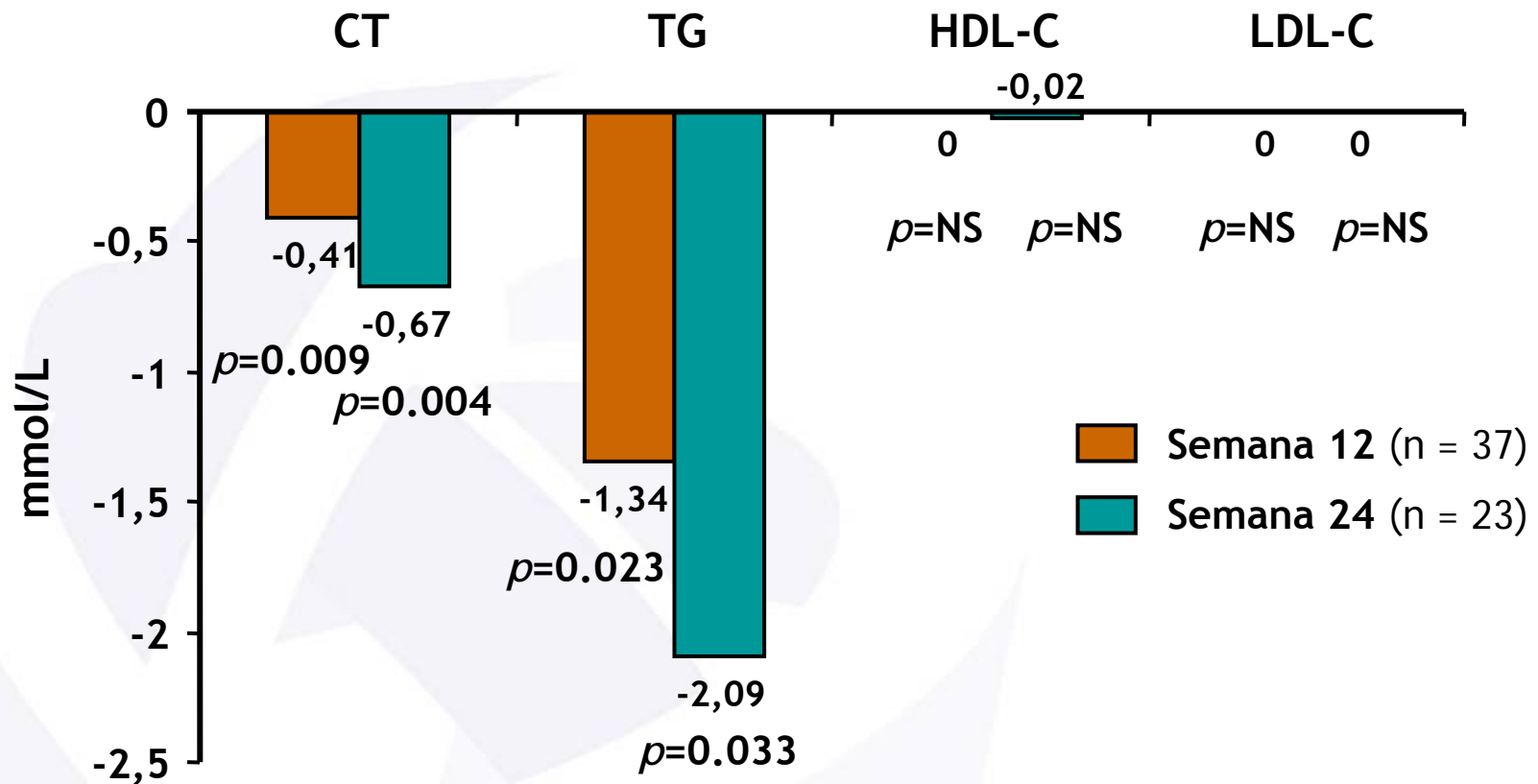


↓ AND mitocondrial con d4T



No hay datos sobre la relación de AZT con la resistencia a la insulina, pero el AZT es un análogo de la timidina con potencial de toxicidad mitocondrial

El cambio de d4T a TDF mejora el nivel de lípidos, aunque se mantenga el lopinavir/ritonavir



D:A:D Study: NRTI Use and Risk of MI

- D:A:D study
 - 33,347 HIV patients on HAART
- 517 patients developed MI over 157,912 person-years of follow-up
 - Recent didanosine use (n=124)
 - Recent abacavir use (n=192)
 - Recent other NRTI use (n=237)
- Recent use of abacavir and didanosine (but not cumulative or past use) associated with increased risk of MI
 - Risk persists regardless of length of use
 - Risk was reversible with discontinuation of drugs
 - Most MIs occurred in patients with existing cardiovascular risk factors

Recent use	Relative Risk (95% CI)	P Value
Zidovudine	0.97 (0.76- 1.25)	0.82
Stavudine	1.00 (0.76-1.32)	0.93
Lamivudine	1.25 (0.96-1.62)	0.10
Abacavir	1.90 (1.47-2.45)	0.001
Didanosine	1.49 (1.14-1.95)	0.003

Implications:

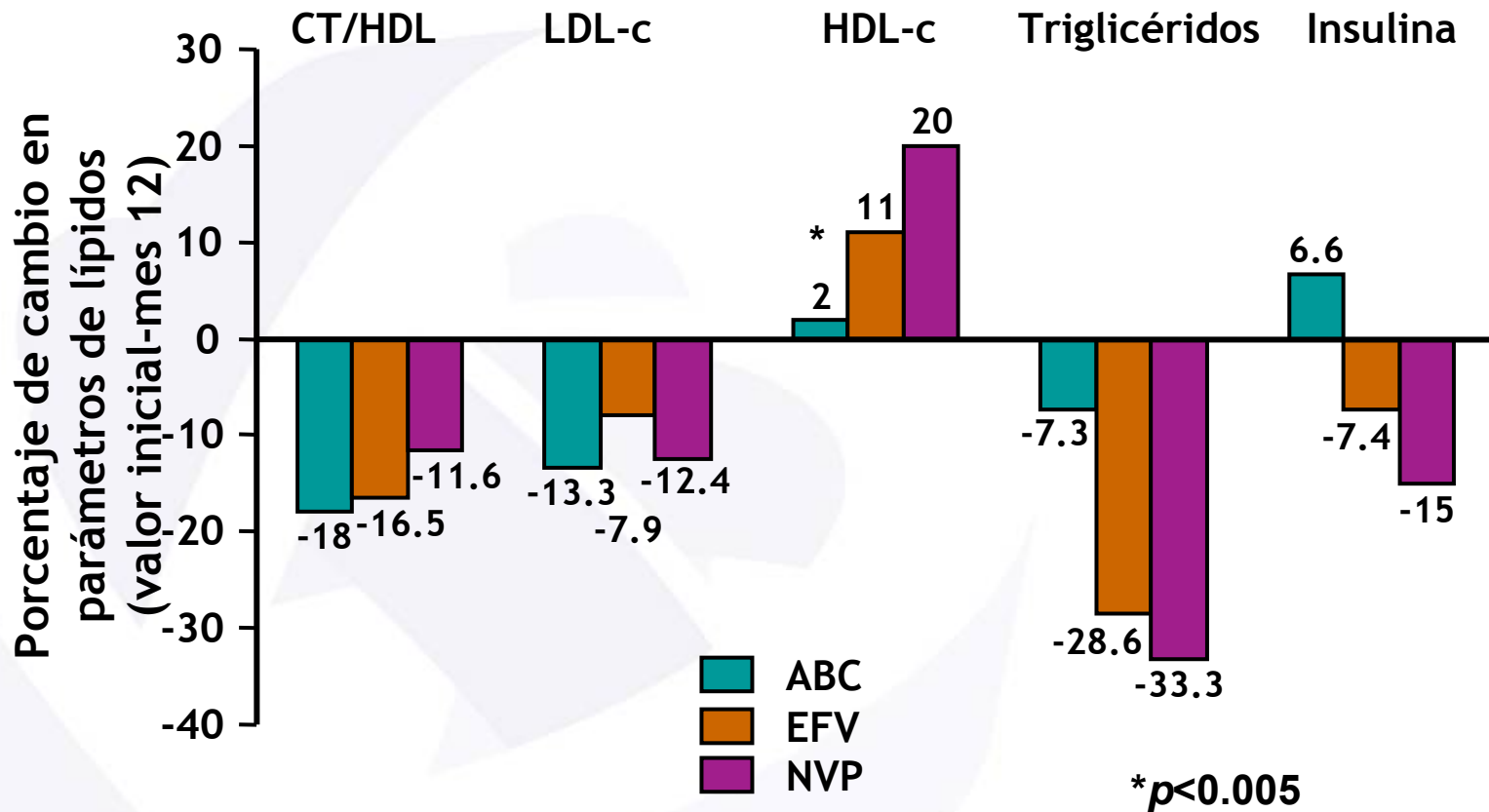
Use caution in the interpretation of these preliminary findings and await further studies

Metabolic Effects of PIs

	Lipids	Glucose
RTV	↑ TC/TG	↑ insulin resistance
LPV	↑ TC/TG	↑ insulin resistance
IDV	↑ TC/TG	↑ insulin resistance
NFV	↑ LDL/TG, ↓ HDL	no Δ insulin sensitivity
APV/FPV	↑ TC/TG	no Δ insulin sensitivity
TPV	↑ TC/TG	?
SQV	no Δ	no Δ insulin sensitivity
ATV	no Δ	no Δ insulin sensitivity

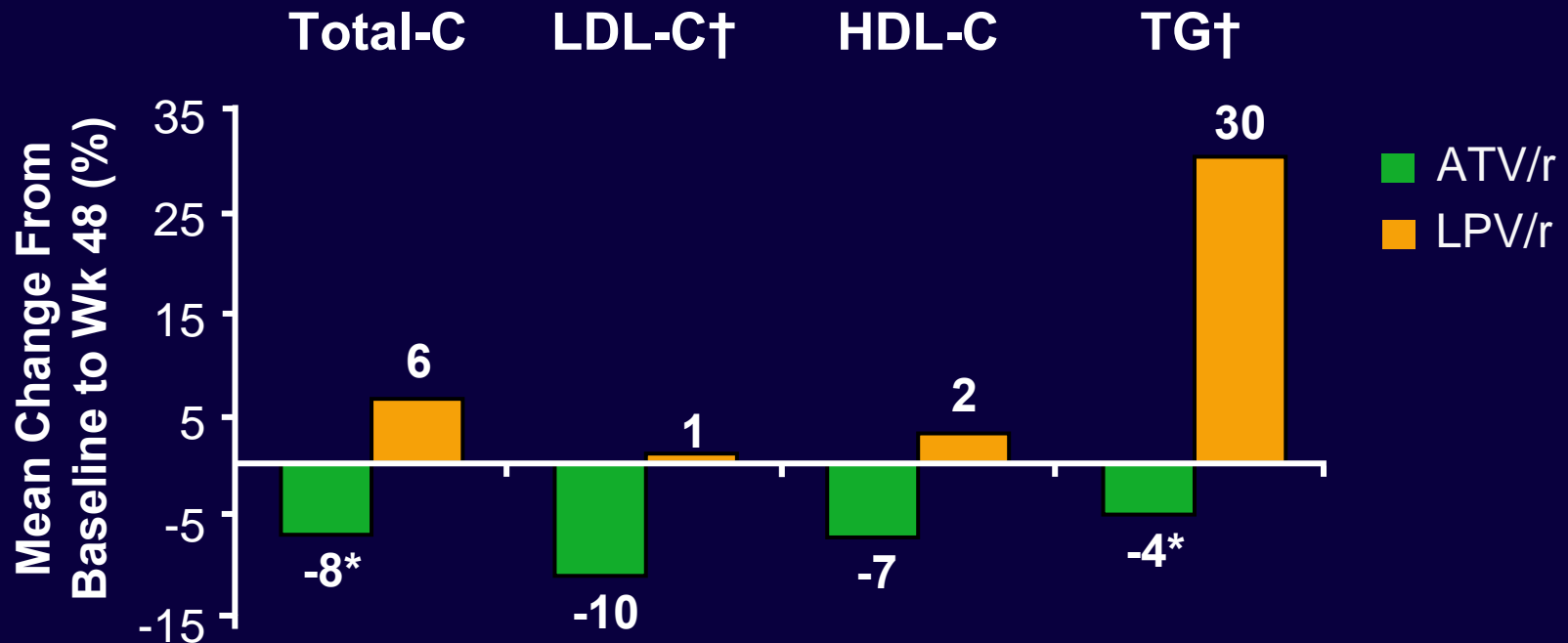
Estudio NEFA: cambios metabólicos en pacientes que sustituyen IP por ABC, EFV o NVP

Cambios en el perfil lipídico e insulina según el grupo de tratamiento



Metabolic Effects of PIs: Lopinavir/r vs Atazanavir/r

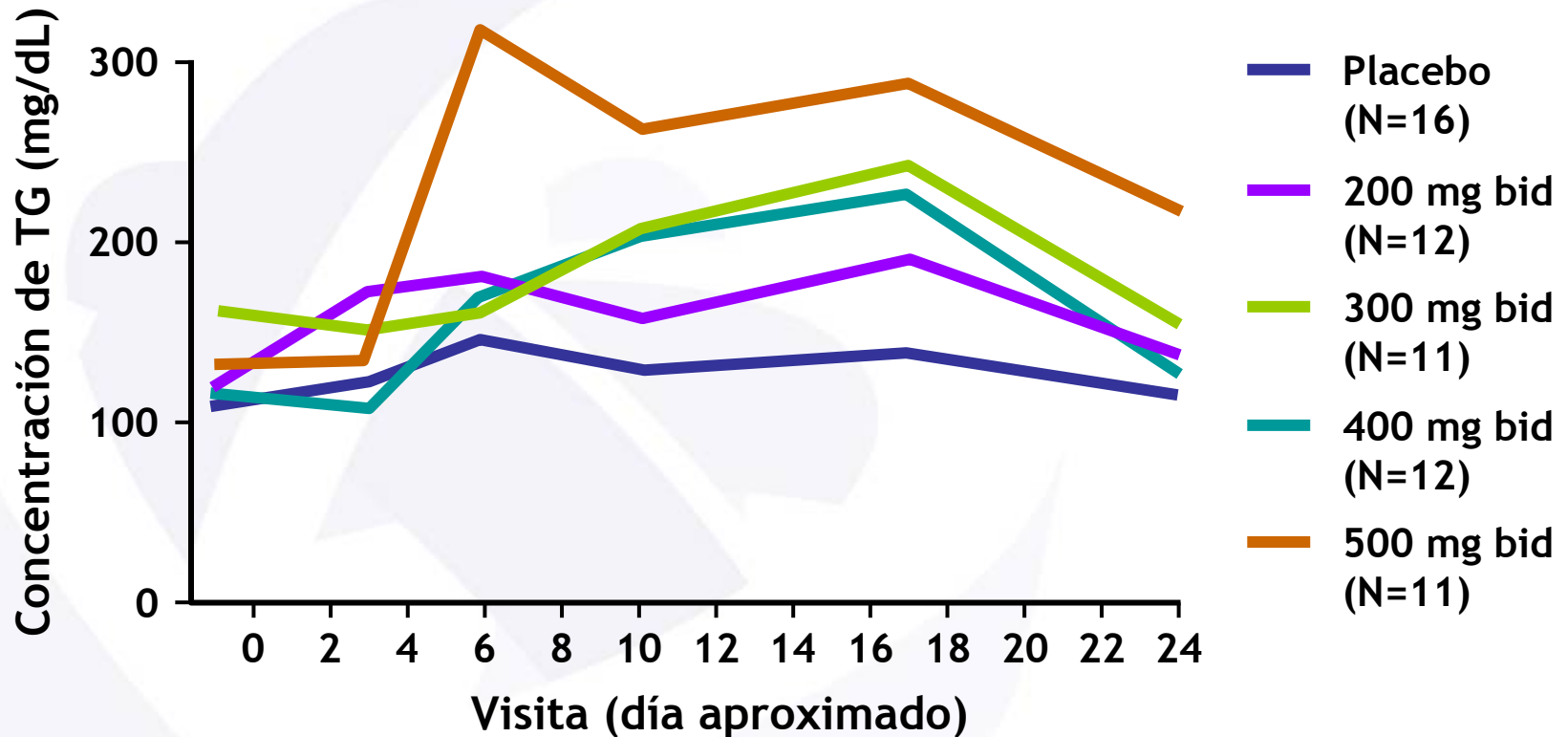
- BMS-045: randomized trial of pts with 2 HAART failures



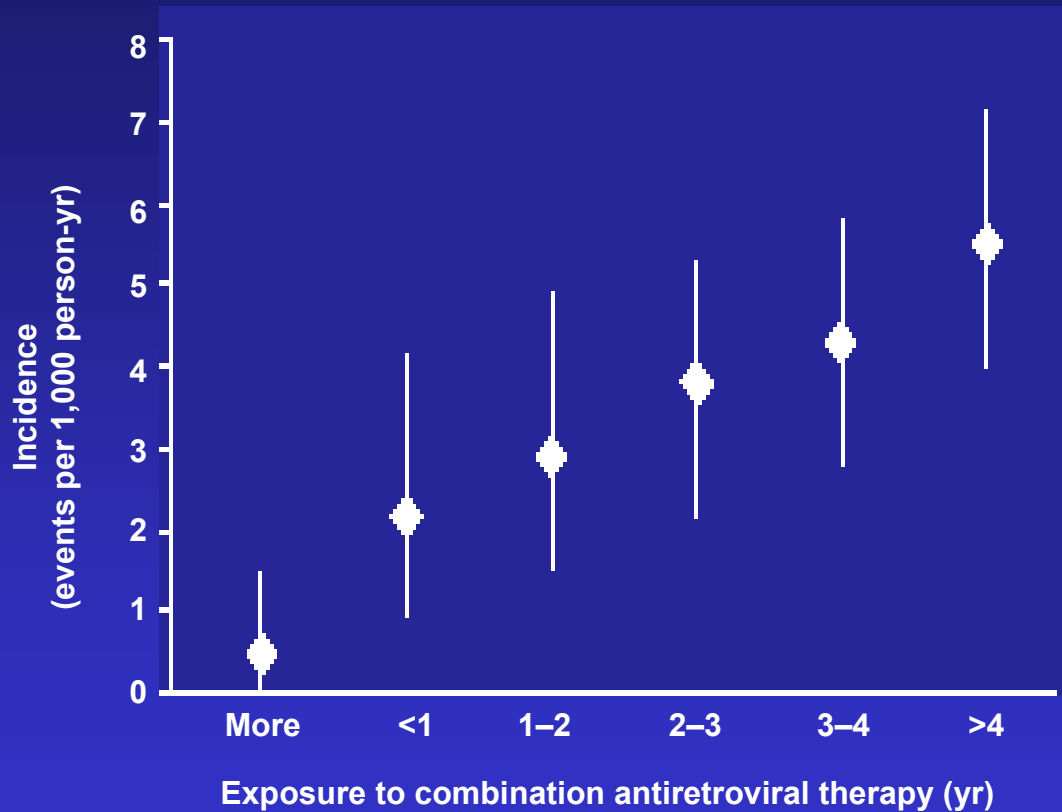
* $P < .0001$ vs LPV/r; †Fasting values.

El efecto de ritonavir en los triglicéridos depende de la dosis

Impacto de RTV (200–500 mg bid) vs placebo en la producción de TG en individuos infectados por VIH

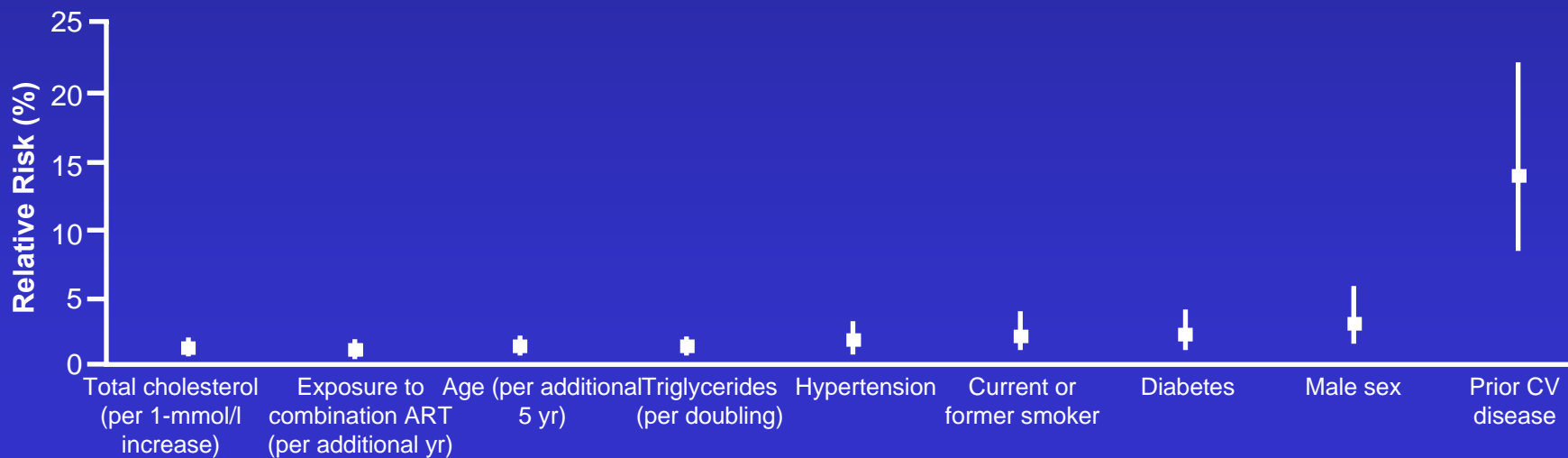
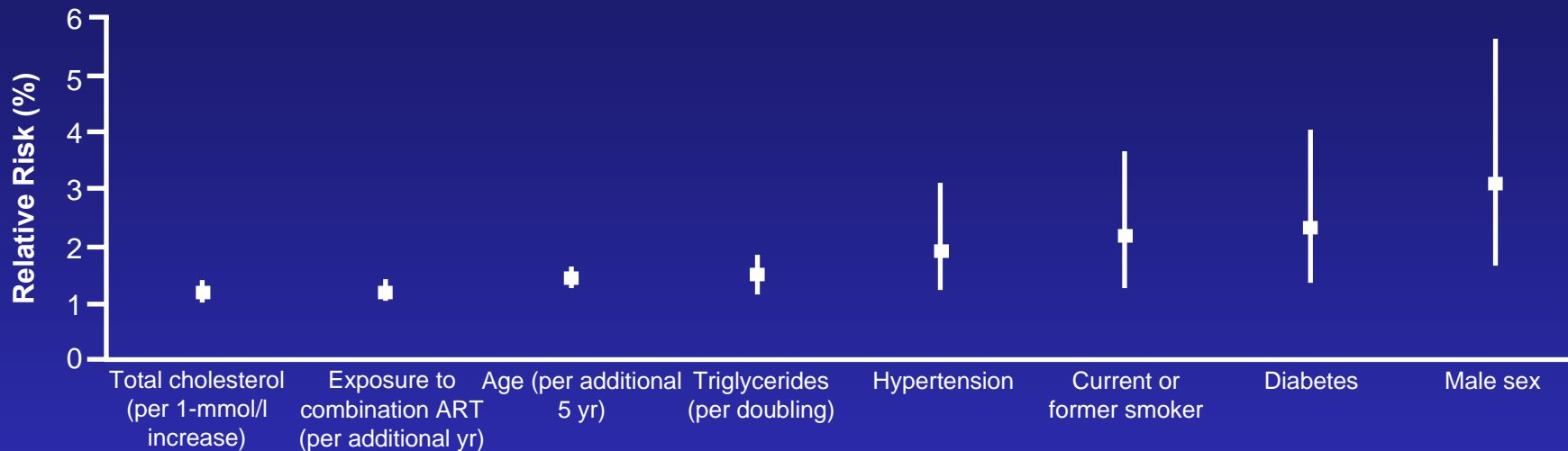


Is the Risk of MI Increased With HAART?



No of events	3	19	14	22	31	47
No of person-yr	5714	4140	4801	5847	7220	8477

Is the Risk of MI Increased With HAART?



RR for MI comparing HIV infected subjects (N= 3953) to non-HIV infected controls (N=373,856)

Table 2. Relative risk (RR) for first hospitalization for ischemic heart disease in patients with HIV infection, compared with control subjects, by treatment period.

Period	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
Non-HAART period	1.38 (0.81–2.33)	1.39 (0.82–2.36)
HAART period	2.06 (1.58–2.68)	2.12 (1.63–2.76)
HAART period including only the initial 90 days after HAART initiation	6.70 (3.07–14.6)	7.44 (3.35–16.5)
HAART period excluding the first 90 days after HAART initiation	1.88 (1.42–2.49)	1.92 (1.45–2.55)

Is the Risk of MI Increased With PIs/NNRTIs?

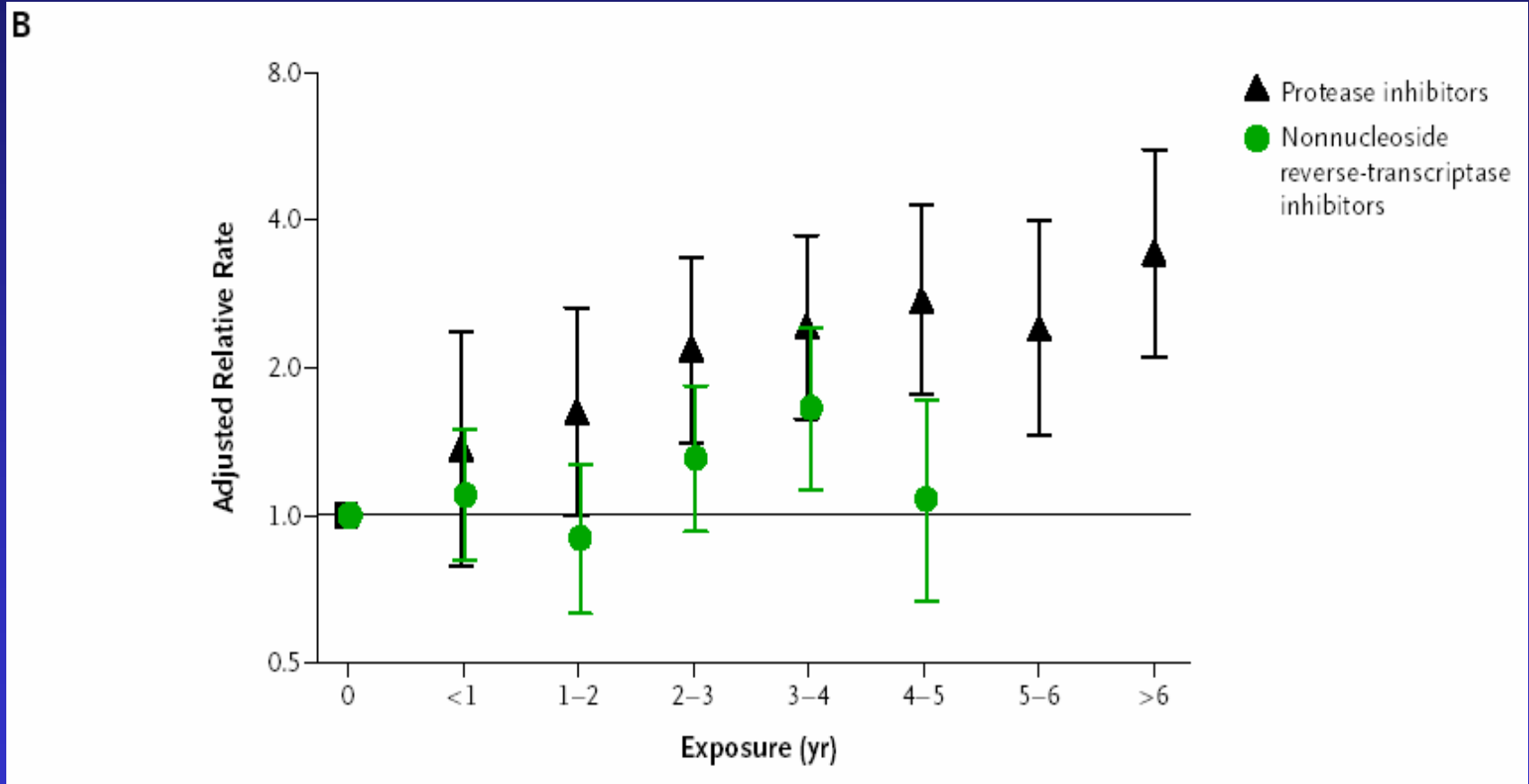
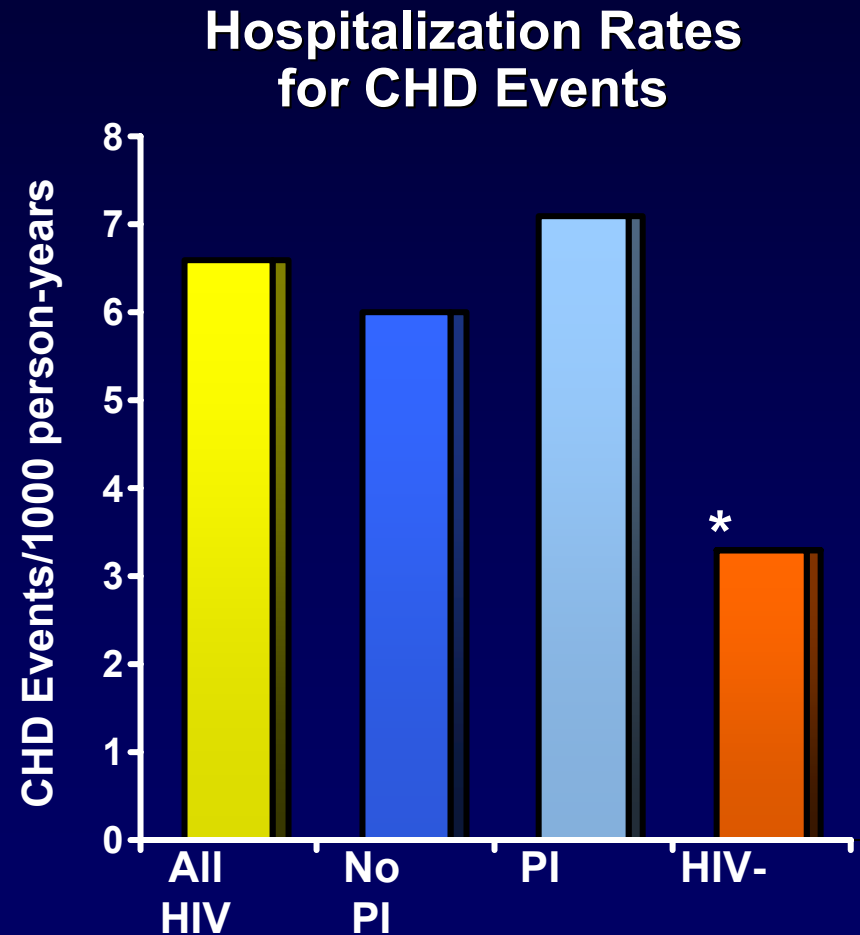


Figure 2. Risk of Myocardial Infarction According to Exposure to Protease Inhibitors and Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors.

Hospitalization Rates for Coronary Heart Disease

- Kaiser Permanente database
 - 4408 cases
 - 18,792 persons-years
 - 39,425 controls
 - 211,221 person-years
 - Follow-up:
 - 6.5 years (median)
- Age-adjusted hospitalization rates for coronary heart disease
 - Higher rates for HIV-positive patients compared with HIV-negative controls
 - No link with PI-based therapy

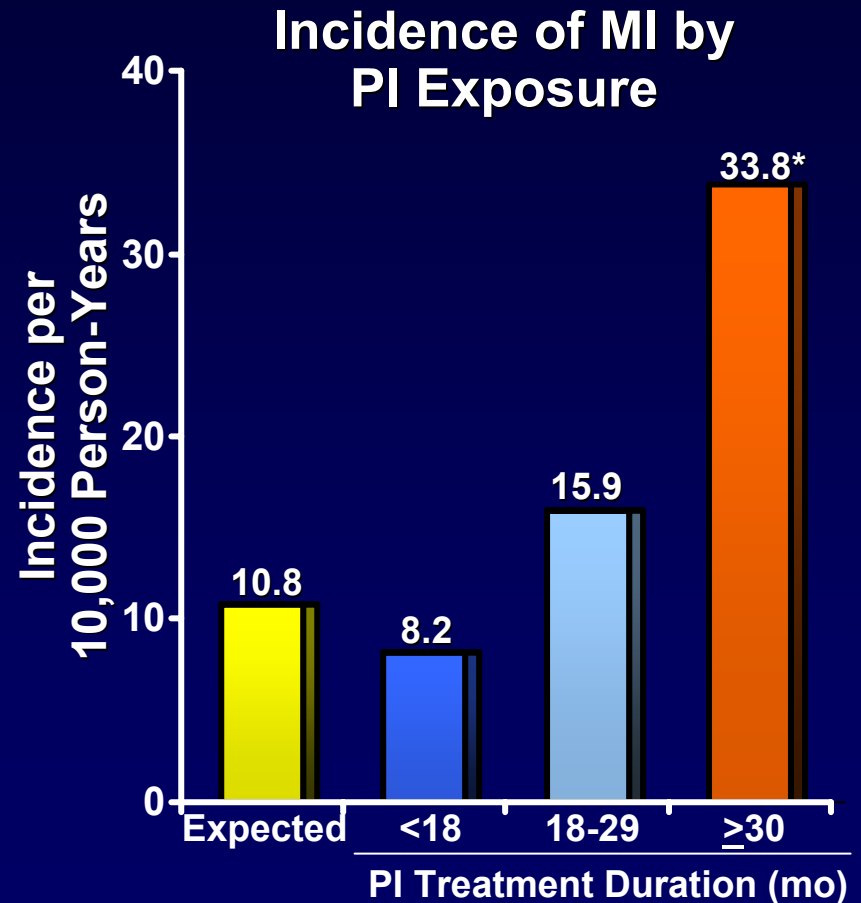


* $P=0.0001$.

Klein D, et al. *JAIDS*. 2002;30:471-477.
Klein D, et al. 10th CROI. Boston, 2003. Abstract 747.

Incidence of Myocardial Infarction Among HIV-Infected Men

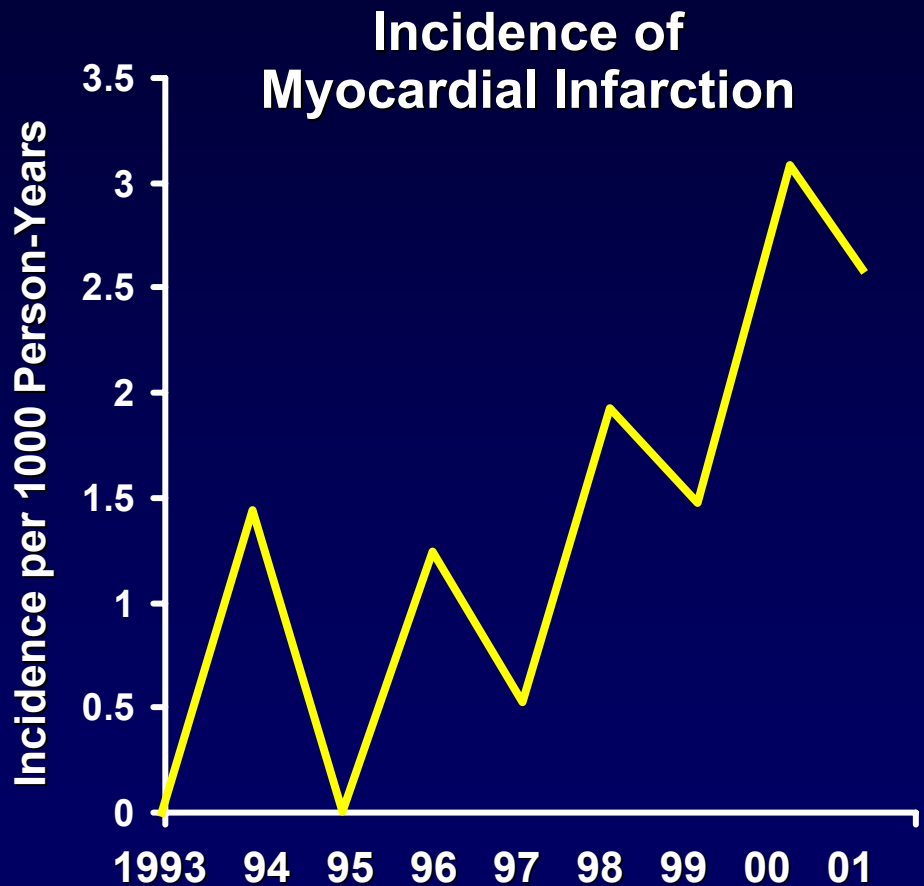
- French National Hospital database (1996-1999)
 - 34,976 HIV patients
 - 88,029 person-years
- MI diagnosed in 60 patients
 - 49 were on PI therapy
- Caveats: compares risk of MI in general population (expected) to HIV patients receiving PI therapy
 - Effect of HIV disease or other antiretroviral agents not assessed



* $P=0.05$.

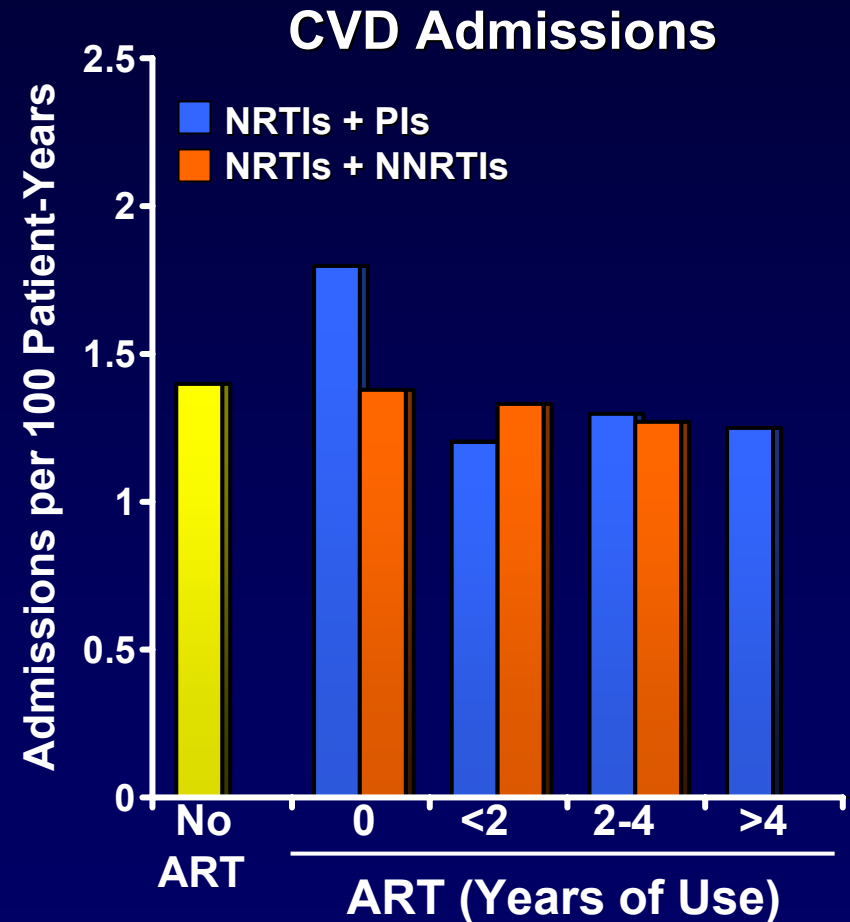
HOPS Cohort: Incidence of Myocardial Infarction

- 5672 outpatients (1993-2003)
 - PI use in 3247
 - 22 myocardial infarctions
 - 19 in the PI group
- Overall incidence remains low
- Risk of MI associated with:
 - Hypertension
 - Smoking
 - Male gender
 - Age >50 years
 - Dyslipidemia
 - Diabetes
 - Use of protease inhibitors

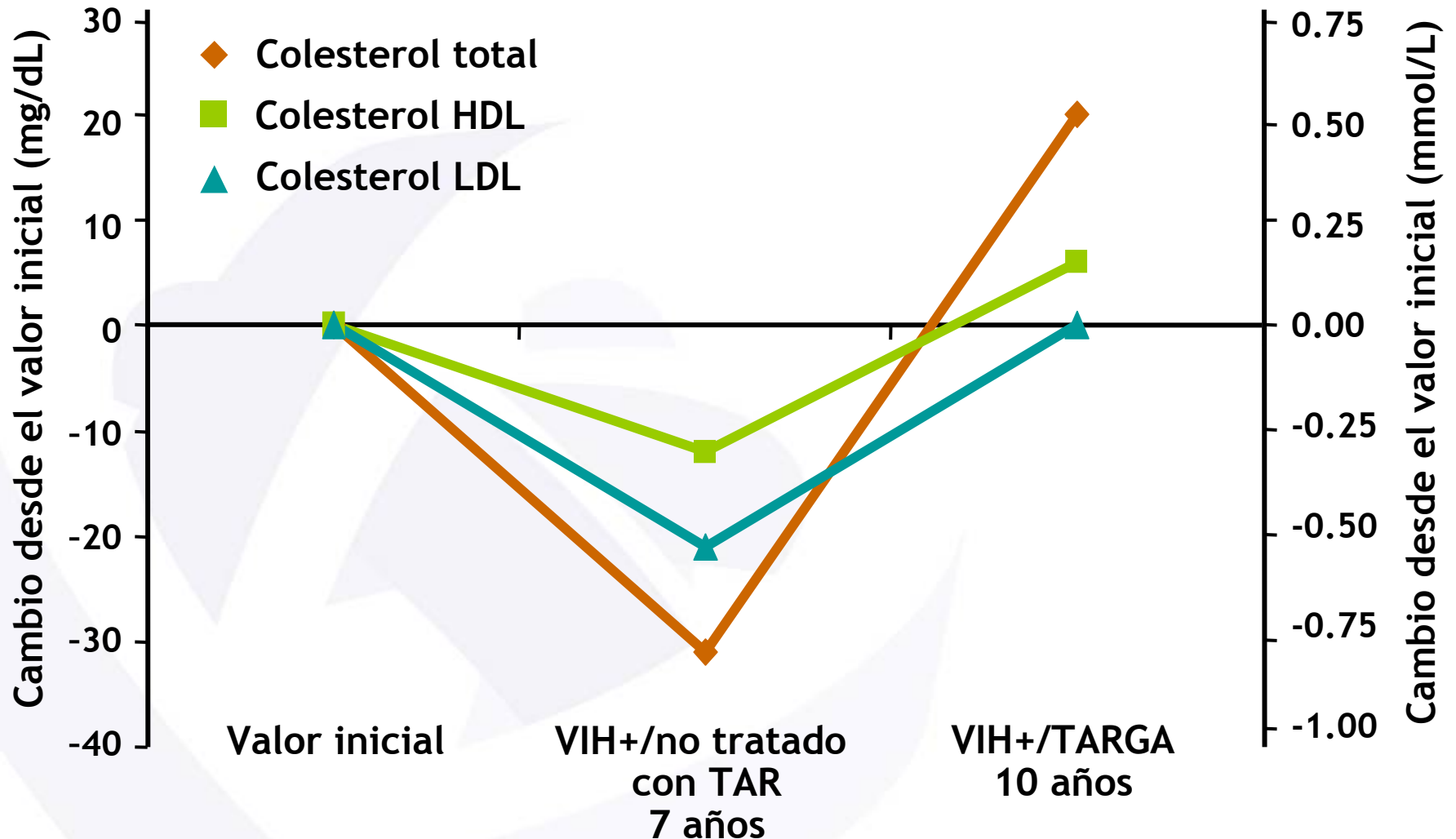


Cardiovascular or Cerebrovascular Disease: HIV Disease and HAART

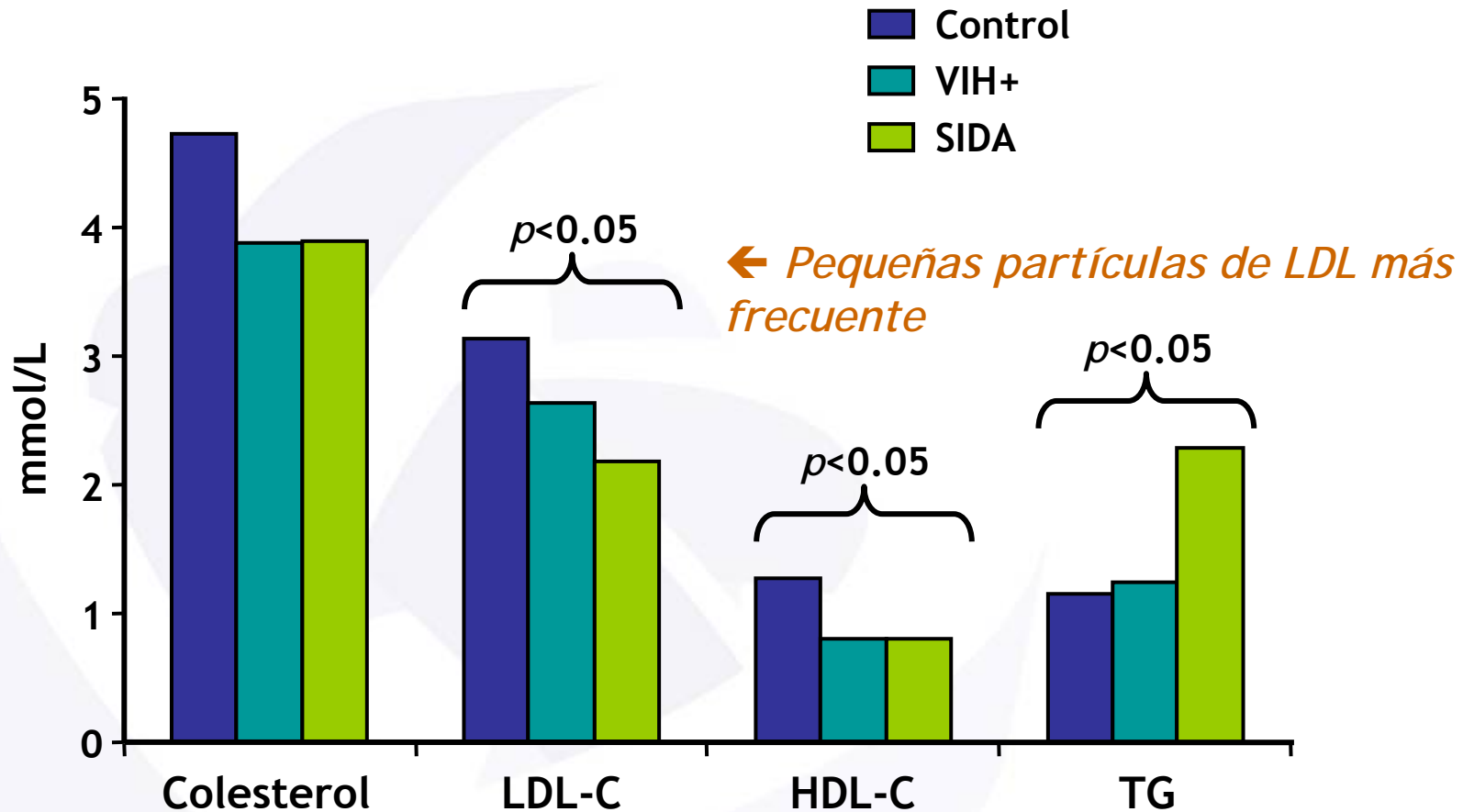
- 8.5-year retrospective assessment of VA databases
 - 1993-2001
 - 36,766 HIV patients
 - Median exposure
 - NRTI: 17 months
 - PI: 16 months
 - NNRTI: 9 months
- Follow-up
 - 40 months (mean)
 - 1,463,227 patient-months
- **Marked decrease in overall mortality since HAART**
 - **No change in death due to CVD**



La infección por VIH altera los lípidos en el plasma



El impacto de la infección por VIH en los lípidos es proaterogénico



La infección por VIH puede ser un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis precoz

- Estudio caso-control para evaluar los factores de riesgo cardiovascular incluyendo las placas en 292 pacientes seropositivos vs 1,168 seronegativos
- Placas de la carótida interna: 12.3% seropositivos y 7.8% seronegativos ($p=0.03$ en modelo no ajustado)
- Grosor de la íntima-media carotídea (IMT) común : 5% más alto en seropositivos ($p=0.0002$) cuando ajustado por múltiples factores de riesgo
- Más episodios vasculares debido al VIH significa un aumento de ~4-14% en el riesgo de un episodio vascular adicional en 5 años

Impacto de la condición de seropositivo en IMT

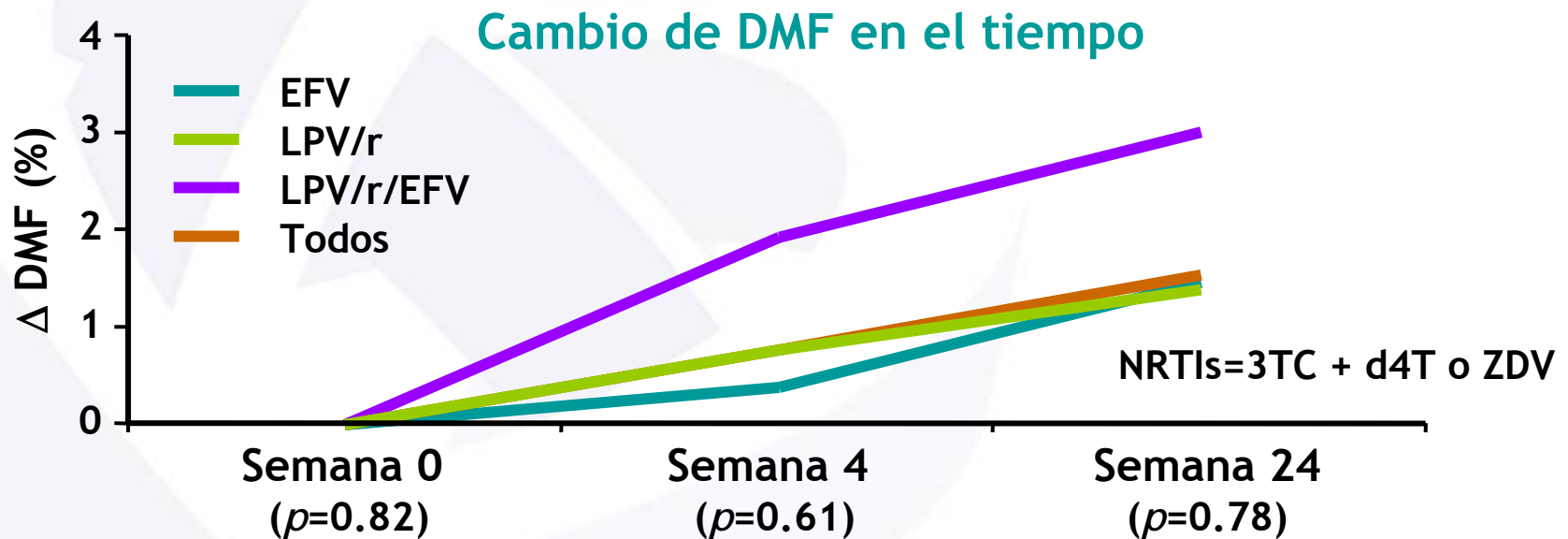
Segmento vaso sanguíneo	Diferencia % IMT [95% IC] ajustado por edad y sexo		Diferencia % IMT [95% IC] ajustado por edad, sexo y otros factores vasculares	
		<i>valor p</i>		<i>valor p</i>
Arteria carótida común	4.17 (1.82-6.59)	<0.005	5.23 (2.65-7.87)	<0.0001
Bifurcación carotídea	23.9 (19.4-28.6)	<0.0001	23.1 (18.4-28.0)	<0.0001
Arteria carótida interna	3.73 (-0.50-8.12)	0.08	3.8 (-0.96-8.77)	0.12

ACTG 5152s: Mejora rápida de la función endotelial en individuos seropositivos no tratados al tomar LPV, EFV, y/o AZT+3TC

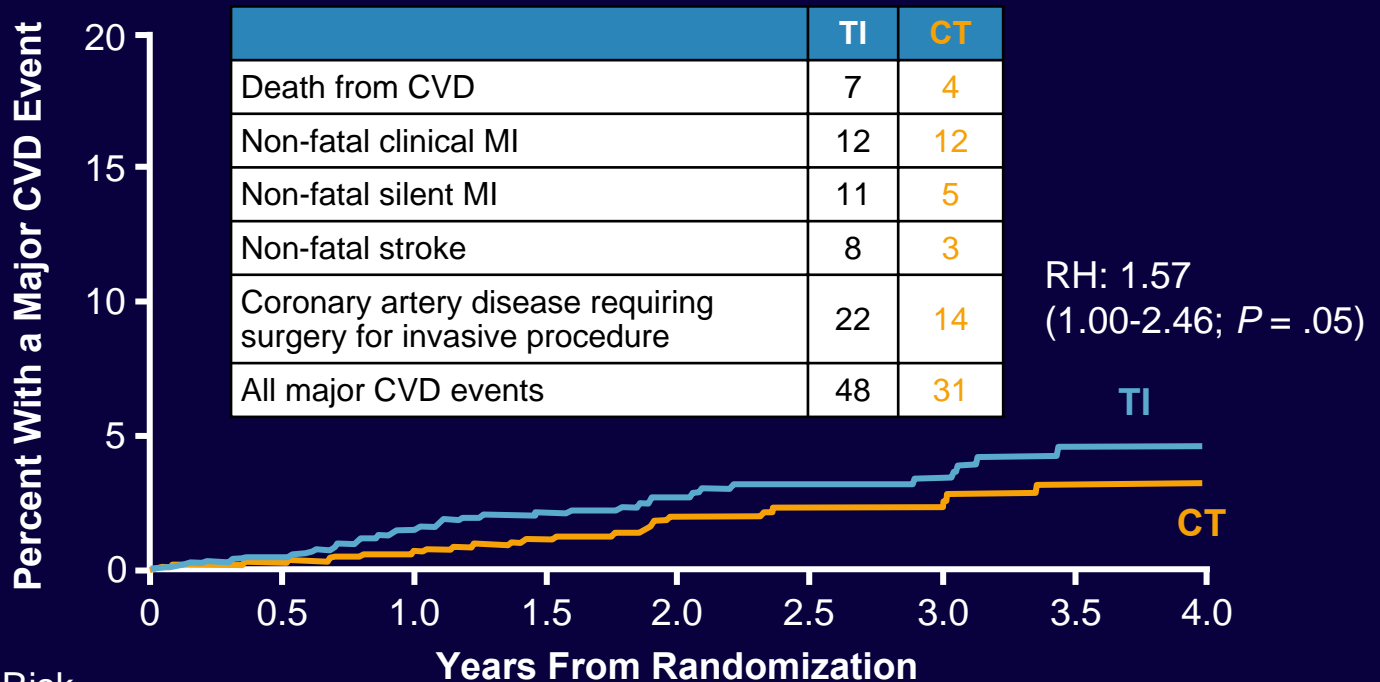
- Función de la célula endotelial medida por la dilatación de la arteria humeral mediada por flujo (DMF) en 82 pacientes recibiendo: regímenes de ahorro de IPs (EFV + NRTIs), de ahorro de NNRTIs (LPV/r + NRTIs), y de ahorro de NRTIs (LPV/r + EFV)

Conclusiones:

- DMF pre-TAR dañada (4.0% vs. normal >7%)
- Después de 4 y 24 semanas de TAR, DMF aumentó en un 1.1% ($p=0.003$) y 1.9% ($p<0.001$)
- Los beneficios son similares para los 3 regímenes, en la semana 4 y 24 ($p>0.5$)



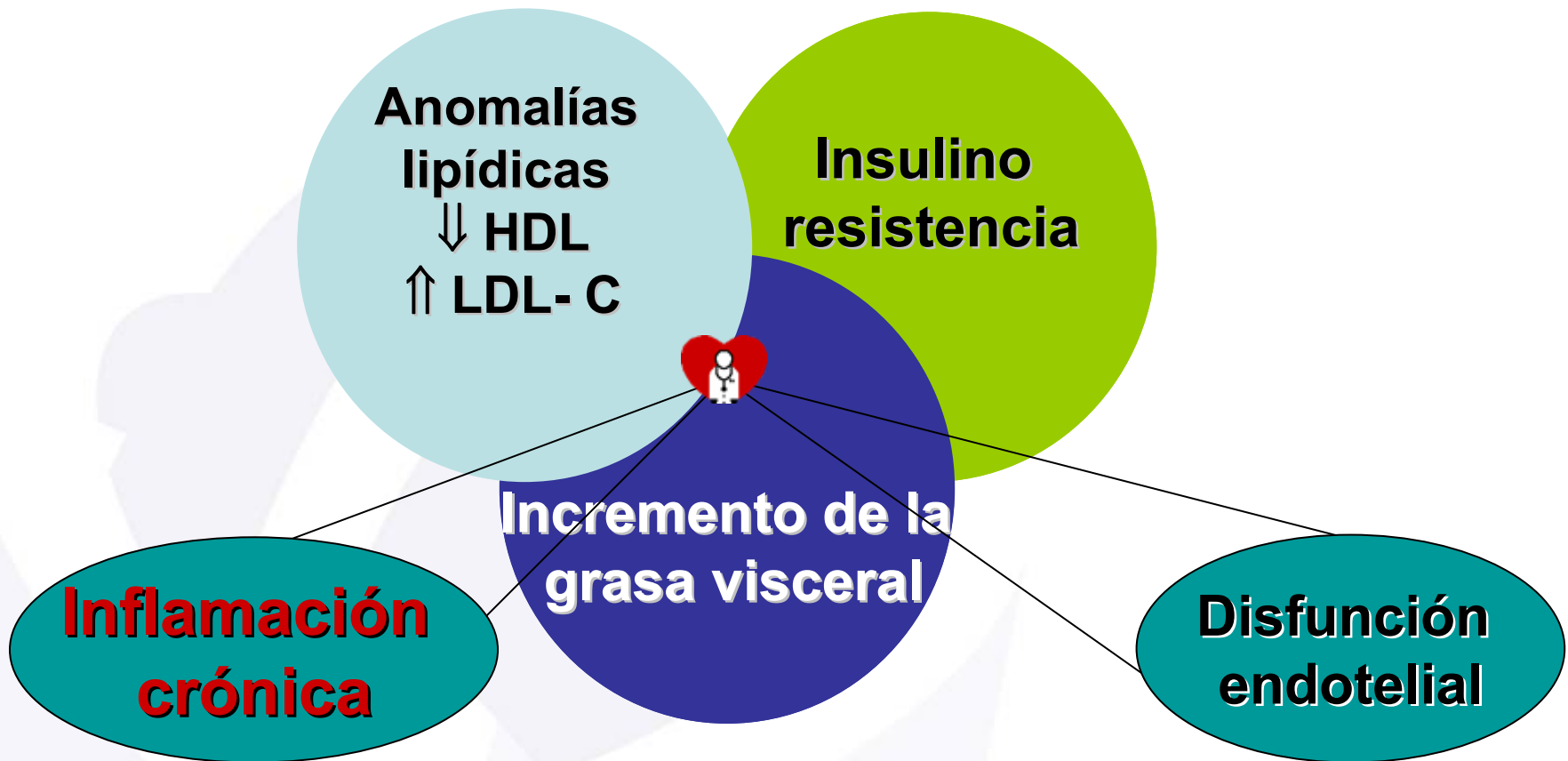
SMART: Treatment Interruption Increases Risk of CV-Related Events



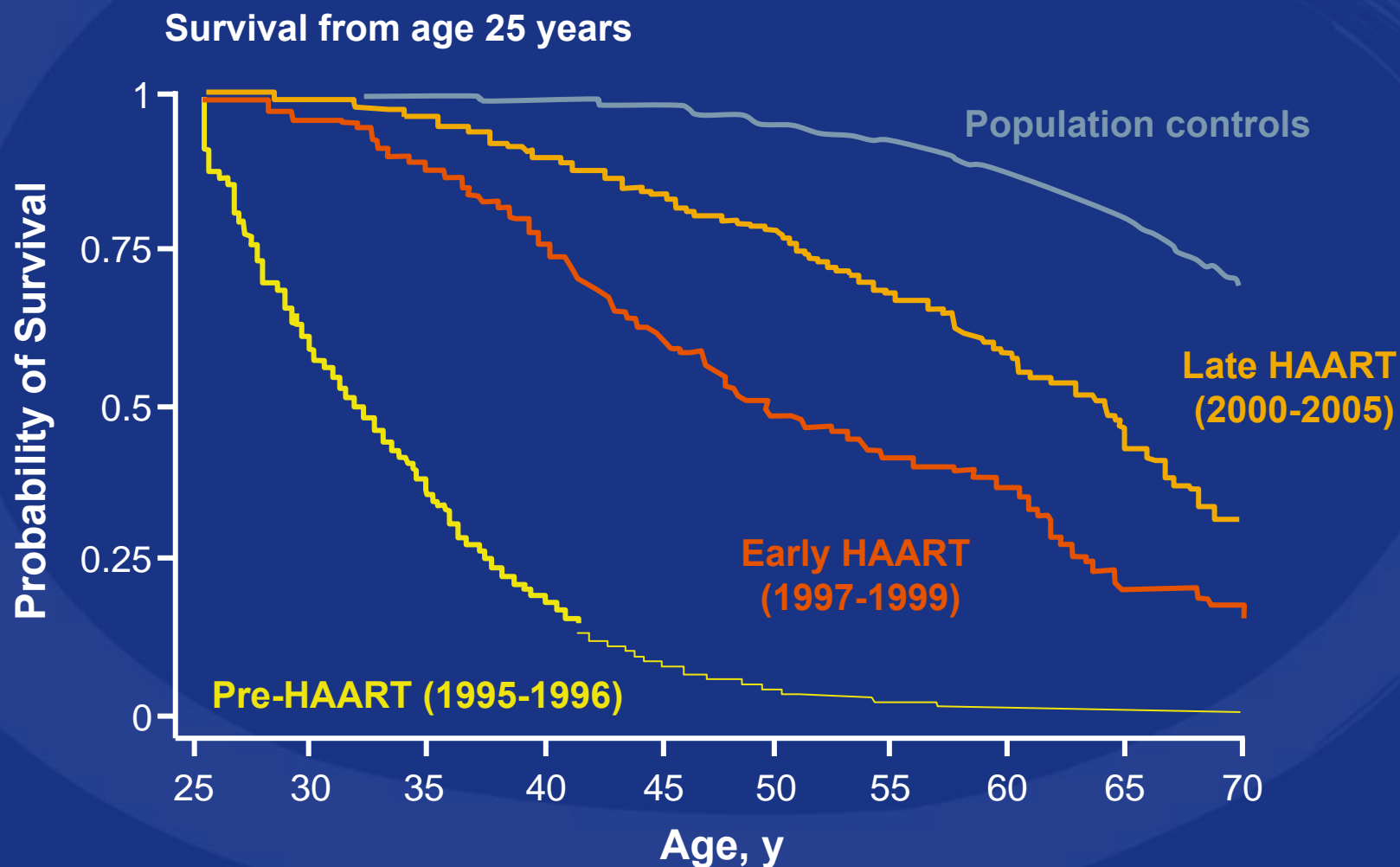
No. at Risk		Years From Randomization				
		0	1	2	3	4
TI	2752	1306	713	379	10	
CT	2720	1292	696	377	10	

Subjects in TI arm also more likely to have irregular Q waves, repolarization abnormalities (manifested by a wider QRS/T spatial angle), and higher resting heart rates

HAART y riesgo CVD



HIV-Infected Patients in the HAART Era Have a 10-Year Shorter Expected Survival than Age and Gender-Matched Controls



- ◆ **Algunos ARV producen dislipidemia...**
- ◆ **Otros toxicidad mitocondrial...**
- ◆ **Pero el virus VIH produce un estado de activación inflamatoria crónica e incrementa el riesgo CV**
- ◆ **Por lo tanto Tx. ARV iniciado oportunamente reduce la mortalidad**

Las siguientes afirmaciones sobre riesgo cardiovascular en VIH son correctas, salvo:

- a) Cambios en el estilo de vida (sedentarismo, tabaquismo, dieta) reducen el riesgo CV.**
- b) Atazanavir potenciado con ritonavir tiene mejor perfil lipídico que otros IP potenciados.**
- c) Atazanavir no potenciado con ritonavir tiene mejor perfil lipídico que atazanavir + ritonavir.**
- d) Los NRTI no influyen en el riesgo CV.**
- e) Lo siento, NO aprendí.**