

Estudio de la Reactividad Vasculare en Portadores de VIH con y sin Uso de Inhibidor de Proteasa

Hamilton Nenrod Pereira Teixeira, Evandro Tinoco Mesquita, Mário Luiz Ribeiro, Anna Ricordi Bazin, Cláudio Tinoco Mesquita, Manuel Pereira Teixeira, Rafael da Cunha Pellegrini, Antonio Claudio Lucas da Nóbrega

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ - Brasil

Resumen

Fundamento: Considerando el alto número de pacientes infectados por VIH en uso de antirretrovirales, evolucionando con la alteración de la función endotelial y aterotrombosis, llevando al alto coste médico social, es importante identificar mecanismos fisiopatológicos implicados en la función endotelial en portadores de VIH, para que, precozmente, podamos intervenir y evitar la progresión de la enfermedad.

Objetivo: Evaluar la función endotelial por la vasodilatación endotelio dependiente e independiente en pacientes VIH positivo y en grupo control.

Métodos: El estudio evaluó a 27 pacientes VIH positivo y a 16 del grupo control. La evaluación de la función endotelial se llevó a cabo mediante la vasodilatación de la arteria braquial endotelio dependiente (hiperemia reactiva) e independiente (nitroglicerina SL).

Resultados: Pacientes VIH positivo en uso de inhibidor de proteasa (IP) presentaron vasodilatación endotelio independiente significativamente menor que los subgrupos VIH negativo ($p = 0,020$) y VIH positivo sin uso de IP ($p = 0,034$). La variación del diámetro de la arteria braquial durante hiperemia reactiva no presentó significancia estadística en cualquier subgrupo. El análisis de regresión lineal múltiple evidenció que apenas el IP estaba asociado al delta relativo de la reactividad braquial por el vasodilatador, en los pacientes VIH positivo, a los 60 y 90 segundos.

Conclusión: Los pacientes VIH positivo en uso de IP presentan disfunción endotelio independiente cuando comparados a pacientes VIH positivo que no están en tratamiento con IP y a un grupo control. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(4) : 360-366)

Palabras clave: Endotelio vascular / fisiopatología, VIH, inhibidores de proteasas.

Introducción

Al final de la década de 80, los pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH) tenían una pequeña supervivencia¹. Por otra parte, a principios del siglo XXI, hay una mejora de la expectativa de vida de esos pacientes, debido al impacto de la terapia con nuevos fármacos antirretrovirales (de sus siglas en inglés, *Highly Active Antiretroviral Therapy* – HAART)^{2,3}. La HAART mejora el pronóstico de los pacientes infectados por el virus VIH, disminuyendo la incidencia de infecciones oportunistas, hospitalización y mortalidad⁴.

Diversos factores contribuyen para el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en los portadores de VIH, tales como la inflamación crónica debido a la infección por el virus, a la acción de los IPs y la interacción con factores de riesgo

tradicionales⁵. Por tanto, la predisposición a la aterosclerosis resulta de la exposición cumulativa al virus y de alteraciones metabólicas secundarias al uso de IP, determinando un perfil metabólico desfavorable, caracterizado por hipertrigliceridemia, HDL-c bajo y resistencia insulínica que ocurre desde el 25% al 60% de los pacientes⁶.

Actualmente se consideran los IPs como un factor de riesgo cardiovascular independiente y están asociados al aumento del 26% de la tasa de infarto agudo de miocardio (IAM) por año de exposición, en pacientes que iniciaron el tratamiento desde hace, como mínimo, cuatro años⁷. En el 1998, se evidenciaron los primeros casos de enfermedad coronaria prematura en dos jóvenes VIH positivo en uso de IP⁸.

Diversos estudios revelaron que la disfunción endotelial ocurre en los estadios iniciales de la resistencia insulínica presente en pacientes en uso de HAART. La hipoadiponectinemia es uno de los responsables por la lipodistrofia y por el disturbio metabólico en los pacientes VIH positivo en uso de IP^{9,10}. La disfunción endotelial es un evento prematuro en el desencadenamiento de las lesiones ateroscleróticas y puede ser fácilmente medida de manera no invasiva mediante la evaluación de ultrasonido del flujo de la

Correspondencia: Hamilton Nenrod Pereira Teixeira •

Rua dos Rouxinóis, 7 / Q 8 / 404, Ed. Gramado Renascença II, 65.075-

630, São Luiz do Maranhão, MA - Brasil

E-mail: hnpteixeira@yahoo.com.br

Artículo recibido el 10/08/08; revisado recibido el 09/11/08;

aceptado el 09/12/08.

arteria braquial¹¹. Los mecanismos que conllevan la disfunción endotelial en los pacientes VIH positivo en uso de IP no están todavía explicados por completo.

El objetivo de este estudio es que se evalúe la función del endotelio dependiente e independiente, por método no invasivo de la dilatación flujo mediada de la arteria braquial (DILA) por medio del ultrasonido en pacientes VIH positivo con y sin uso de HAART. Comparamos la DILA en tres grupos: VIH infectado sin uso de IP, VIH infectado en uso de IP y controles sin VIH.

Métodos

El estudio evaluó a 43 pacientes con edades entre 20 y 55 años, de ambos los sexos, que fueron sometidos a la evaluación clínico-laboratorial y al protocolo de un día para evaluación no invasiva de la función endotelial mediante la ultrasonografía.

El grupo I involucró a 15 pacientes VIH positivo en uso crónico de IP (desde hace dos años) y el grupo II con 12 pacientes VIH positivo sin uso previo de IP. Un grupo control de 16 voluntarios de ambos sexos y se evaluó asimismo el VIH negativo.

Se utilizaron como criterios de exclusión la presencia de enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular o vascular periférica, la utilización de anticoncepcionales, la disfunción ventricular (la fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 45% por el método de Simpson), la creatinina plasmática superior a 1,5 mg y las enfermedades neoplásicas y de la tiroide.

Datos de la historia clínica del paciente incluyeron edad, sexo, peso (kg), índice de masa corporal (IMC), tabaquismo y estadio de la infección del VIH, según el CD4 (linfocitos T Helper).

Estudio de la función endotelial – protocolo

La técnica utilizada fue la descrita por Celermajer et al. y es recomendada por la *International Brachial Artery Reactivity Task Force*¹².

El paciente se mantiene en ayuno por ocho horas como mínimo, debiendo evitarse la práctica de ejercicios físicos en la víspera del examen y el uso de sustancias que interfieran en la vasodilatación arterial, como la cafeína, la vitamina C y el cigarrillo. Para las mujeres, se efectúa la evaluación fuera del período menstrual.

Se pone al paciente en la posición supina, con el brazo confortablemente apoyado en un soporte apropiado. Entonces, la imagen de la arteria braquial se obtiene arriba de la fosa antecubital en un plano longitudinal. La sala de examen se mantiene en una temperatura de 21 grados y en silencio.

El examen se realizó con un aparato de ecocardiografía (VIVID 3), de GE, equipado con *software* de ultrasonido vascular bidimensional, doppler color y espectral, transductor vascular lineal de alta frecuencia (7-12 MHz) y monitor interno de electrocardiograma, que registra el trazado de ECG en una derivación.

Para la evaluación de la vasodilatación endotelio

dependiente, en el antebrazo del paciente, se puso un esfigmomanómetro, que es insuflado con aire hasta 50 mmHg de la presión sistólica encontrada. Tras ello, se desinfla el manguito (cinco minutos), permitiendo que ocurra isquemia y, por consecuencia, vasodilatación por un mecanismo de autorregulación e hiperemia reactiva.

El flujo de la arteria braquial se registró por el doppler color, continuamente del 30s al 90s tras desinflar el manguito. Después del registro por hiperemia reactiva, el paciente sigue en reposo por un período de diez minutos. Acto seguido, se inicia la evaluación mediante el mecanismo de vasodilatación endotelio independiente.

La evaluación endotelio independiente se caracteriza por la administración de nitroglicerina spray (0,4 mg) SL. Aguardamos, entonces, tres minutos, que es el tiempo necesario para que ocurra la vasodilatación. Tras ese período, el flujo de la arteria braquial se registra por el doppler color. La utilización de la nitroglicerina está contraindicado a pacientes hipotensos y bradicárdicos.

El diámetro de la arteria braquial se midió por imagen longitudinal del vaso, calculándose la distancia entre la íntima proximal y distal en la diástole. Debido a la gran variabilidad en la medida del diámetro intimal, se elige un único punto de reparación, y se efectúan las mediciones en cinco ciclos cardiacos. Esas mediciones se llevaron a cabo siguiendo el ciclo cardiaco y utilizando el trazado del electrocardiograma durante la adquisición de las imágenes. La onda R identifica el fin de la diástole, y el pico de la onda T, el fin de la sístole.

La DILA se calculó como el porcentaje de aumento del diámetro postoclusión de la arteria braquial (DPOAB) con relación a sus valores basales. DBAB

Cálculo de la DILA: $(DPOAB - DBAB) / DBAB \times 100\%$

DBAB - diámetro basal de la arteria braquial

Valores superiores al 10% de variación en la dilatación de la arteria braquial con relación al basal se consideraron como normales.

Análisis estadístico

Para la verificación de significancia estadística en las variables continuas (numéricas) entre dos subgrupos, se



Figura 1 - Dilatación flujo-mediada de la arteria braquial.

utilizó la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba de Mann-Whitney (no paramétrica). Para la comparación de variables categóricas (cualitativas), se aplicó la prueba de chi-cuadrado (X^2) o la prueba exacta de Fisher.

El análisis del comportamiento de las mediciones de la reactividad braquial a lo largo del tiempo (tres mediciones), separadas por subgrupos, se realizó por la varianza (ANOVA) para mediciones repetidas. La prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni (ajustado para mediciones repetidas) se aplicó para identificar cuales los momentos que difieren entre si. Para verificar si el comportamiento se distingue entre los subgrupos a lo largo del tiempo, se llevó a cabo el análisis de varianza para mediciones repetidas con un factor.

El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para medir el grado de asociación entre el delta relativo con el perfil metabólico; y el análisis de regresión lineal múltiple se llevó a cabo para verificar, simultáneamente, la influencia de los datos clínicos y metabólicos sobre el delta relativo de la reactividad braquial por el vasodilatador.

Se utilizaron métodos no paramétricos, una vez que algunas variables (TG y deltas relativos) no presentaron distribución normal (distribución Gaussiana) debido a la dispersión de los datos o a la falta de simetría de la distribución.

El criterio de determinación de significancia adoptado fue el nivel del 5%. El análisis estadístico se procesó por el software SAS 6.04 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

Ética

El comité de ética en investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal Fluminense aprobó la investigación. Para la recolección de los datos, los pacientes fueron sometidos a un formulario de consentimiento informado.

Resultados

Se seleccionaron a 27 pacientes VIH positivo, con edad

promedio de 41,6 años (+/- 8,5), provenientes del ambulatorio de SIDA de la asignatura de enfermedades infecto parasitarias de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal Fluminense. Teniendo en cuenta este grupo, 15 pacientes (55,6%) hicieron uso de inhibidores de la proteasa.

Un grupo de 16 pacientes (37,2%), con edad promedio de 43,8 años (+/- 4,3), conformó el grupo control.

Las variables demográficas y clínico-laboratoriales están detalladas en las Tablas 1 y 2.

No hubo diferencia significativa con relación a la edad y al sexo en los grupos VIH positivo y negativo ($p = 0,27$).

Variables continuas como cintura abdominal (CA) y HDL-c fueron significativamente menores en el grupo VIH positivo con $p = 0,010$ y $p = 0,050$, respectivamente.

Los pacientes VIH negativo con HAS (93,8% versus 14,8%; $p < 0,0001$) presentaron niveles presóricos más elevados que los VIH positivo.

El TG fue la variable metabólica predominante en el subgrupo de pacientes VIH positivo y en uso de IP, con $p = 0,004$ y $p = 0,009$, con relación a los VIH negativo y sin uso de IP.

La Tabla 3 detalla los resultados del estudio de ultrasonido de la arteria braquial.

Mediante el análisis de varianza para mediciones repetidas, se evaluó la reactividad braquial por la hiperemia reactiva y vasodilatador en pacientes VIH positivo y negativo en tres momentos (basal, 60s y 90s). Se observó que existe aumento significativo en la reactividad braquial por la hiperemia reactiva en el subgrupo VIH positivo ($p = 0,033$) y negativo ($p = 0,014$) hasta los 60s. No hubo significancia estadística a los 90s para los pacientes VIH positivo.

El análisis endotelio independiente (uso de vasodilatador) presentó incremento significativo en la reactividad braquial en ambos subgrupos positivo y negativo, con $p = 0,0001$ y $p = 0,0001$, respectivamente.

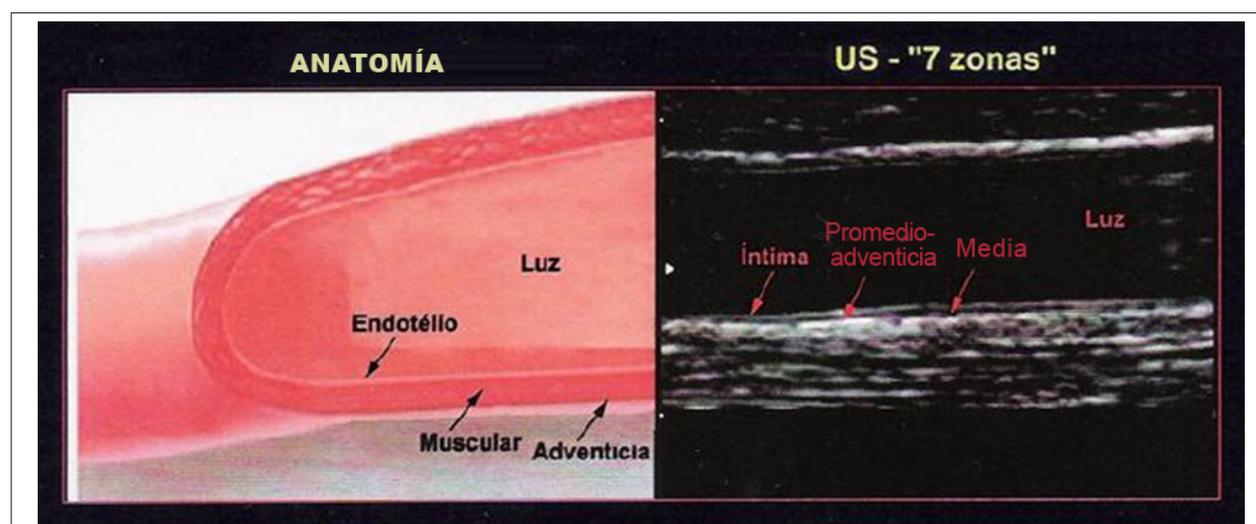


Figura 2 - Anatomía de las capas del vaso sanguíneo en la imagen del ultrasonido.

Basándose aún en el análisis de varianza, se comparó el subgrupo de pacientes en uso o no de IP a los 60s y 90s de la reactividad braquial. Se observó que existe un incremento significativo por hiperemia reactiva en el subgrupo con uso de IP ($p = 0,038$) sólo a los 60s, no habiendo significancia estadística en la medición a los 90s.

Con el uso de nitrato SL, se observó un incremento significativo de la reactividad braquial en los subgrupos con y sin IP, con $p = 0,016$ y $p = 0,0001$, respectivamente.

Pese a que se observe un aumento significativo en las mediciones de la reactividad braquial (hiperemia reactiva y vasodilatador), principalmente del basal para 60s, tanto en el subgrupo VIH positivo como en el uso de IP, ese aumento es diferenciado. Es decir, el subgrupo VIH positivo o con el uso de IP presentó aumento por el vasodilatador significativamente menor que el subgrupo VIH negativo o sin IP.

Basándose en el análisis del delta relativo (%) de la reactividad braquial según el VIH y el IP, se observó que a los 60s tanto el grupo VIH positivo como el que utilizó IP presentaron delta relativo por el uso del vasodilatador significativamente menor que el grupo VIH negativo y el sin uso de IP, con $p = 0,020$ y $p = 0,034$, respectivamente.

El delta relativo por la hiperemia reactiva no presentó significancia estadística en cualquier subgrupo.

Las tablas 4 y 5 evidencian el análisis del delta relativo de la reactividad braquial, según el VIH y el inhibidor de proteasa, respectivamente.

Variables como sexo, índice de masa corporal (IMC), cintura abdominal (CA), glucemia, colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c e TG no revelaron significancia estadística con relación a la reactividad braquial.

El análisis de regresión lineal múltiple observó que sólo el IP disminuyó el delta relativo en los pacientes VIH positivo, por el vasodilatador a los 60 y 90 segundos, con $p = 0,032$ y $p = 0,010$, respectivamente.

Discusión

Este estudio reveló que pacientes infectados con VIH en uso de HAART, incluyendo IP, hay más de dos años presentaron disfunción endotelial comparado al grupo sin uso de IP y al grupo control no infectado.

La principal contribución de estos resultados, en cuanto a los estudios previos, es la demostración del compromiso de la respuesta vasodilatadora endotelio independiente en los pacientes VIH positivo en uso de IP.

Estudios previos¹² han evaluado la función endotelial en pacientes con VIH mediante la técnica de la DILA

Tabla 1 - Análisis de las variables demográficas y clínico-laboratoriales según el VIH

Variable	VIH		p valor
	Positivo (n = 27)	Negativo (n = 16)	
Edad	41,6 ± 8,5	43,8 ± 4,3	0,27
IMC (Kg/m ²)	22,2 ± 2,5	23,4 ± 4,4	0,33
C. abdominal (cm)	86,5 ± 8,5	94,9 ± 12,1	0,010
Glucemia (mg/dl)	89,1 ± 15,1	93,5 ± 14,6	0,35
Colesterol total (mg/dl)	204,9 ± 48,4	196,8 ± 45,0	0,59
HDL-c (mg/dl)	41,0 ± 10,1	47,6 ± 10,8	0,050
LDL-c (mg/dl)	138,8 ^a ± 43,5	129,2 ± 41,4	0,48
TG (mg/dl)	235,4 ± 144,5	139,4 ± 45,0	0,004
Hiperemia Reactiva (basal)	3,49 ± 0,67	3,30 ± 0,58	0,35
Vasodilatador (basal)	3,62 ^a ± 0,70	3,25 ± 0,60	0,085

Datos expresados en promedio ± desviación estándar; a - pérdida de dos pacientes.

Tabla 2 - Análisis de las variables demográficas y clínico-laboratoriales según el uso de inhibidor de proteasa

Variable	Inhibidor de proteasa		p valor
	Presente (n = 15)	Ausente (n = 12)	
Edad	43,2 ± 8,2	39,6 ± 8,7	0,27
IMC (Kg/m ²)	21,7 ± 2,4	22,9 ± 2,5	0,23
C. abdominal (cm)	85,9 ± 8,7	87,3 ± 8,6	0,68
Glucemia (mg/dl)	90,1 ± 16,8	87,9 ± 13,5	0,72
Colesterol total (mg/dl)	206,8 ± 52,6	202,4 ± 44,9	0,82
HDL-c (mg/dl)	38,6 ± 12,0	44,1 ± 6,3	0,13
LDL-c (mg/dl)	139,4 ^a ± 48,0	138,0 ^b ± 39,3	0,94
TG (mg/dl)	265,6 ± 120,6	197,7 ± 167,5	0,009
Hiperemia Reactiva (basal)	3,65 ± 0,58	3,29 ± 0,73	0,16
Vasodilatador (basal)	3,79 ± 0,64	3,38 ^b ± 0,74	0,15

Datos expresados en promedio ± desviación estándar; a - pérdida de un paciente; b - pérdida de dos pacientes.

Tabla 3 - Análisis longitudinal de la reactividad braquial por la hiperemia reactiva para los subgrupos del VIH y del inhibidor de proteasa

Subgrupo	Reactividad por la hiperemia reactiva			p valor ^a	≠ Significativas ^b
	Basal	60 s	90 s		
VIH positivo (n = 25)	3,48 ± 0,68	3,60 ± 0,68	3,55 ± 0,68	0,033	basal ≠ 60"
VIH negativo (n = 16)	3,30 ± 0,58	3,42 ± 0,61	3,40 ± 0,59	0,014	basal ≠ 60" e 90"
Inhibido de proteasa presente (n = 14)	3,62 ± 0,59	3,78 ± 0,54	3,69 ± 0,61	0,038	basal ≠ 60"
Inhibido de proteasa ausente (n = 11)	3,29 ± 0,77	3,37 ± 0,80	3,36 ± 0,74	0,54	

Datos expresados en promedio ± desviación estándar; a - ANOVA para medidas repetidas; b - comparaciones múltiples de Bonferroni, en nivel del 5%.

y correlacionado con la probabilidad de desarrollo de enfermedad arterial coronaria. La DILA es una técnica no invasiva, exacta y reproducible, es además dependiente de características operacionales relacionadas a la frecuencia del ultrasonido y del entrenamiento técnico.

La disfunción endotelial por hiperemia reactiva (endotelio dependiente) y por el uso de nitroglicerina (endotelio independiente) se analizó por el estudio de la arteria braquial en momentos diferentes de dilatación (60s y 90s). Según el protocolo validado¹², el pico de liberación del óxido nítrico (NO) y de la dilatación de la arteria ocurren en este período.

Nuestro estudio evidenció que, tanto en el subgrupo de pacientes VIH positivo en cuanto de aquellos en uso de IP, hubo un incremento de la dilatación de la arteria braquial por hiperemia reactiva, no habiendo diferencia respecto al subgrupo VIH negativo y sin uso de IP.

Nolan et al.¹³ no encontraron diferencia en la función endotelial cuando compararon el flujo de la arteria braquial en 24 pacientes VIH positivo tratados con IP y 24 pacientes no infectados del grupo control¹³.

Stein et al.¹⁴ mostraron disminución de la dilatación de la arteria braquial en pacientes VIH positivo en uso de IP comparando con pacientes VIH positivo sin uso de IP¹⁴.

La vasodilatación endotelio independiente realizada

mediante el uso de NO exógeno se relaciona a la función del músculo liso. En nuestro estudio, solamente el IP fue significativo para influenciar el delta relativo por el vasodilatador a los 60 y 90 segundos.

Un estudio evaluó a 800 pacientes asintomáticos sin VIH y con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, mediante uso de la nitroglicerina exógena. Se concluyó que la respuesta reducida al uso de nitroglicerina se correlacionó a la edad aumentada, al incremento del colesterol total, a la historia de *diabetes mellitus* y al tabaquismo¹⁵.

Takase et al.¹⁶ analizaron la interacción entre HAS y DM en la disfunción endotelio independiente y separaron cuatro grupos, siendo DM tipo 2, HAS, HAS/DM y control. Los resultados mostraron que la vasodilatación inducida por la nitroglicerina se redujo en el grupo de pacientes hipertensos y diabéticos comparado con el grupo control ($p < 0,001$), mostrando que la interacción entre DM y HAS empeoraron el endotelio vascular, así como el músculo liso responsable de la vasodilatación endotelio independiente¹⁶.

El mecanismo de disfunción endotelial es explicado tanto por la acción del virus como por el uso de HAART. Shankar et al. revelaron disminución de la dilatación de la arteria braquial en niños VIH positivos sin uso de antirretrovirales¹⁷. El virus actúa en el endotelio por intermedio de la glicoproteína 120 (Gp120), conllevando la producción de moléculas de adhesión (ICAM-1), estados protrombóticos, TNF alfa e interleuquina 6 (IL-6).

Tabla 4 - Análise do delta relativo (%) da reatividad braquial segundo o VIH

Reatividad braquial	Delta relativo (%)	VIH	n	Média	EP	Mediana	p valor
Hiperemia Reactiva	60" - basal	Pos.	27	4,8	1,5	3,1	0,68
		Neg.	16	3,6	1,6	2,9	
	90" - basal	Pos.	25	2,6	1,7	3,2	0,53
		Neg.	16	3,3	1,5	3,9	
Vasodilatador	60" - basal	Pos.	25	8,1	2,2	5,2	0,020
		Neg.	16	14,8	2,5	15,1	
	90" - basal	Pos.	24	9,6	2,1	6,3	0,055
		Neg.	16	16,6	3,2	16,9	

EP - erro padrão.

Tabla 5 - Análise do delta relativo (%) da reatividad braquial, segundo o inibidor de protease

Reatividad Braquial	Delta relativo (%)	IP	n	Média	EP	Mediana	p valor
Hiperemia Reactiva	60" - basal	Pres.	15	5,3	1,9	3,1	0,40
		Aus.	12	4,2	2,7	1,5	
	90" - basal	Pres.	14	2,4	2,2	2,0	0,62
		Aus.	11	3,0	2,8	3,7	
Vasodilatador	60" - basal	Pres.	15	3,8	1,5	4,2	0,034
		Aus.	10	14,5	4,3	13,4	
	90" - basal	Pres.	14	4,8	1,7	5,7	0,012
		Aus.	10	16,4	3,4	18,1	

EP - erro padrão.

Aunque los IPs reduzcan el óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), conllevando la disminución de la producción de óxido nítrico, las especies reactivas de oxígeno (ROS) contribuyen para la disfunción endotelial, conllevando la inflamación, el daño celular y la apoptosis de las células endoteliales. Los IPs inducen la formación de ROS¹⁸. Mondal et al.¹⁹ evidenciaron la presencia de ROS en las células endoteliales de la arteria aorta de pacientes en uso de Zidovudina y Efavirenz¹⁹.

Los IPs también conllevan la disfunción del DNA mitocondrial, contribuyendo al aumento del estrés oxidativo. Cote et al. mostraron el primer caso de disfunción mitocondrial en pacientes VIH positivo en uso de IP y con síntomas de hiperlactatemia²⁰.

Uno de los principales mecanismos que explica la disfunción endotelial inducida por el IP está relacionado a la activación de proteínas quinasas (MAPKs) por especies reactivas de oxígeno. Los IPs activan diferentes tipos de MAPKs en células distintas²¹.

Las ROS también están presentes en las células del músculo liso, responsable por la vasodilatación endotelio independiente, conllevando a la disfunción endotelial por el uso de NTG en pacientes que usan IP. Chai et al.^{22,23} demostraron la presencia de anión superóxido en las células endoteliales del músculo liso de pacientes tratados con IP^{22,23}. Kim et al.²⁴ evidenciaron que proteínas virales afectan la proliferación de las células endoteliales del músculo liso, representando el mayor evento en la formación de la lesión vascular²⁴.

Estudios preliminares revelan que antioxidantes como la Ginsenoside y el Curcumin podrán revertir la disfunción endotelial causada por los IPs, disminuyendo las ROS²⁵.

La principal limitación de nuestro estudio fue la presencia de hipertensión arterial en el grupo de voluntarios, sin embargo no impidió la confirmación de nuestros hallazgos con relación a la disfunción vascular endotelio independiente.

Conclusión

Los pacientes VIH positivo en uso de IP presentan disfunción endotelio independiente cuando comparados a pacientes VIH positivo que no están en tratamiento con IP y a un grupo control.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por la CAPES.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Maestría de Hamilton Nenrod Pereira Teixeira, por la Universidad Federal Fluminense.

Referencias

1. Barbaro G. Pathogenesis of VIH-associated heart disease. *AIDS*. 2003; 17: 512-20.
2. Prendergast BD. VIH and cardiovascular medicine. *Heart*. 2003; 89: 793-800.
3. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of VIH infection. *J R Soc Med*. 2001; 94: 384-90.
4. Murphy EI, Collier AC, Kalish LA. Highly active antiretroviral therapy decrease mortality and morbidity in patients with advanced VIH disease. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 17-26.
5. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of Metabolic Syndrome in VIH-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. *Diabetes Care*. 2007; 30: 113-9.
6. Constant J, Pellegrin JJ, Peuchant E. Plasma lipids in VIH-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest*. 1994; 24: 416-20.
7. The Data Collection on Adverse Events of Anti-VIH Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1993-2003.
8. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet*. 1998; 351: 1328.
9. Chaparro J, Reeds D, Wen W, Xueping E, Klein S, Semenkovich C, et al. Alterations in thigh subcutaneous adipose tissue gene expression in protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *Metabolism*. 2005; 54: 561-7.
10. Xu A, Yin S, Wong L, Chan KW. Adiponectin ameliorates dyslipidemia induced by the human immunodeficiency virus protease inhibitor ritonavir in mice. *Endocrinology*. 2004; 145: 487-94.
11. Blanco JJ, Garcia IS, Cerezo JC, Rivera JM, Anaya PM, Raya PG, et al. Endothelial function in VIH-infected patients with low or mild cardiovascular risk. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58: 133-9.
12. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 257-65.
13. Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, Jonh M, Mallal S. Endothelial function in VIH infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM*. 2003; 96: 825-32.
14. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus - 1 protease inhibitors in associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001; 104: 257-62.
15. Ma L, Zhao S, Li J, Zhou Q, Gao M. Interaction of hypertension and diabetes on impairment of endothelial function. *Chin Med J (Engl)*. 2001; 114 (6): 563-7.
16. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, et al. Endothelium-dependent flow mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 1535-9.
17. Shankar SS, Dube MP. Clinical aspects of endothelial dysfunction associated with human immunodeficiency virus infection and antiretroviral agents. *Cardiovasc Toxicol*. 2004; 4: 261-9.
18. Rush JW, Dennis SC, Graham DA. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol*. 2005; 30: 442-74.

19. Mondal D, Pradhan L, Ali M, Agrawal KC. HAART drugs induce oxidative stress in human endothelial cells and increase endothelial recruitment of mononuclear cells. *Cardiovasc Toxicol.* 2004; 4: 287-302.
20. Côté H, Brumme ZL, Craib K, Alexander CS, Wynhoven B, Wong H, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in VIH-infected patients. *N Engl J Med.* 2002; 346: 811-20.
21. Wang X, Chai H, Yao Q, Chen C. Molecular mechanisms of VIH protease inhibitor-induced endothelial dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 44: 493-9.
22. Chai H, Zhou W, Lin P, Lumsden A, Yao Q, Chen C. Ginsenosides block VIH protease inhibitor ritonavir-induced vascular dysfunction of porcine coronary arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: H2965 – H2971.
23. Chai H, Yan S, Peter L, Alan BL, Yao Q, Chen C. Curcumin blocks VIH protease inhibitor ritonavir-induced vascular dysfunction in porcine coronary arteries. *J Am Coll Surg.* 2005; 200: 820-30.
24. Kim J, Ruff M, Karwatowska-Prokopczuk E, Hunt L, Ji H, Pert CB, et al. VIH envelope protein gp120 induces neuropeptide y receptor-mediated proliferation of vascular smooth muscle cells: relevance to AIDS cardiovascular pathogenesis. *Regul Pept.* 1998; 75-76: 201-5.
25. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumocystis pneumonia, Los Angeles. 1981. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1996; 45 (34): 729-33.