

Elevated Levels of Monocyte Activation Markers Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in Men With and Those Without HIV Infection

**McKibben RA, Margolick JB,
Grinspoon S et al**

JID 2015;211:1219–28

Antecedentes

- Enfermedades relacionadas con la edad, tales como la enfermedad cardiovascular, han surgido como causas destacadas de mortalidad entre los pacientes con VIH.
- Además de mayor número de eventos coronarios agudos, los pacientes infectados por VIH tienen más aterosclerosis coronaria subclínica y disfunción endotelial que los no infectados.
- La inflamación subclínica, incluyendo la activación y la migración de los monocitos, contribuye a la aterogénesis .
- Los niveles de marcadores biológicos de activación monocitaria, como CD163 soluble (sCD163) y CD14 soluble (sCD14) y la proteína 1 quimioatrayente de los monocitos (CCL2) son marcadores de inflamación y están elevados en pacientes con VIH; el papel de éstos biomarcadores en la aterosclerosis coronaria en sujetos con VIH no esta claro.

Objetivo

Evaluar la asociación entre los niveles séricos de sCD163, sCD14 y CCL2 y la aterosclerosis coronaria subclínica en un grupo de hombres con y sin infección por VIH y determinar si la infección VIH modifica ésta relación.

Métodos 1

Estudio transversal, multicéntrico

Población

- ▶ Pacientes con infección por VIH seguidos en la cohorte MACS y controles sin VIH.
 - *Criterios de inclusión.*
 - Edad 40- 70 años.
 - Sin historia previa de ACTP u otra intervención coronaria o cirugía cardíaca.
 - Peso <136 kg.
 - *Criterios de Exclusión.*
 - Fibrilación auricular.
 - FGe < 60ml/min.

Información demográfica y laboratorio

- ▶ Información acerca de factores de riesgo CV se obtuvo por cuestionario; el examen físico y las pruebas de laboratorio dentro de los 6 meses previos a la visita del CT ; variables clínicas de VIH (CD4 y CV) y datos de laboratorio (glucosa, colesterol total, HDL Col y TG ; LDL calculado por la ecuación de Friedewald o se midieron directamente si los TG fueron > 400 mg/dl en ayunas).
- ▶ Niveles séricos de sCD163 y niveles plasmáticos de sCD14 y CCL2 en muestras del día de la TC y almacenadas a -70°C; se midieron en un Laboratorio Central utilizando un test ELISA para sCD163 y sCD14 y CCL2 mediante un método que arroja un panel de citocinas basado en Luminex.

Métodos 2

- Se administraron beta-bloqueantes (o bloqueantes de los canales del calcio) y nitroglicerina sublingual, previo a TC 64 detector o 320 detector.
- Se realizó TC cardiaco sin contraste y se computerizaron los puntos de calcio en arterias coronarias usando el método de Agatston.
- Se realizó angiografía coronaria por TC con baja dosis de radiación, de mediana 1.9 mSv (IQR 1.7-2.7 mSv), según protocolos desencadenados por electrocardiograma. Las imágenes se enviaron a un laboratorio central y la lectura fue ciega a las características de los participantes.
- El tamaño de la placa fue puntuado con: 0, no placa; 1, leve; 2, moderada; 3, severa. La estenosis fue definida como: 0, no estenosis; 1, 1%-29%, mínima; 2, 30%-49%, leve; 3, 50%-69%, moderada; 4, >70%, severa. La puntuación total de la placa se calculó para todos los segmentos coronarios evaluables.
- Cada segmento coronario fue clasificado como no calcificado, calcificado o mixto. La no calcificada se definió como cualquier estructura destacable que se pudiera asignar a la pared del vaso con densidad menor que el contraste de la luz coronaria pero mayor que el tejido conectivo circundante y que fuera identificado en al menos 2 planos independientes. La placa mixta fue cualquier estructura que contuviera <50% de calcio y la placa calcificada se definió por tener una densidad > 130 Hounsfield.

Resultados 1

Características de la población estudiada, según serología de VIH y realización de angiografía tomográfica computerizada (TC) de contraste.

| Características | VIH - (n=340) | VIH + (n=566) | P | Con y sin Contraste (n=709) | Sin contraste (n=197) | P |
|-------------------------|----------------|------------------|--------|-----------------------------|-----------------------|-------|
| Edad | 55,7± 7,3 | 53,0 ± 6,5 | <.001 | 53,7± 7.0 | 55,3 ± 3,6 | .003 |
| Raza | | | | | | |
| Blanca | 66,8 | 51,9 | | 56.3 | 61.9 | |
| Afroamericanos | 24.7 | 34.3 | | 31,2 | 28,9 | |
| Hispano/otro | 8.5 | 13.8 | | 12.6 | 9.1 | |
| Hipertensión | 44.7 | 47.2 | .38 | 45.7 | 55.5 | .02 |
| TA sistólica | 128.2±15 | 128.8±14.6 | .02 | 126.5±14.6 | 127.7±15.5 | .41 |
| Tto HTA | 32.4 | 36.2 | .25 | 32.2 | 44.7 | .001 |
| Diabetes | 9.7 | 12.9 | .13 | 9.8 | 20.1 | <.001 |
| Tto Diabetes | 7.4 | 9.4 | .30 | 7.1 | 14.2 | .002 |
| Uso tabaco | | | .001 | | | .54 |
| Nunca | 23.8 | 24.4 | | 24.4 | 24.7 | |
| Actual | 20.6 | 31.3 | | 26.8 | 30.4 | |
| Previo | 54.7 | 43.1 | | 48.9 | 44.8 | |
| Paquetes/año | 2.3(0.0-21.1) | 5.9(0.0-22.3) | .03 | 4.7(0-21.4) | 4.3(0-24) | .77 |
| IMC | 27.3±4.8 | 26.2±4.5 | .001 | 26.6±4.5 | 26.8±5.2 | .95 |
| Glucosa, mg/dl | 96 (88-105) | 98(90-107) | .01 | 97(89-106) | 99(92-110) | .002 |
| Colesterol, mg/dl | | | | | | |
| Total | 191(166-215) | 186(159-211) | .03 | 190(163-213) | 187(160-213) | .67 |
| LDL | 112(91-137) | 102(81-127) | <0.001 | 107(85-133) | 103(78-122) | .04 |
| HDL | 51(43-61) | 49(38-59) | <.001 | 48(40-58) | 46(38-58) | .28 |
| TG, mg/dl | 103(76-155) | 134(94-205) | <.001 | 119(84-182) | 135(96-211) | .004 |
| Tto hipocolest | 29.1 | 34.8 | .07 | 32.3 | 36.1 | .33 |
| Creatinina, mg/dl | 1(0.9-1.1) | 1(0.9-1.2) | .01 | 1(0.9-1.1) | 1.2(1.0-1.4) | .001 |
| sCD163, mg/dl | 547 (430-603) | 680(519-879) | <.001 | 603(471-793) | 708 (524-906) | <.001 |
| sCD14,ng/ml | 1282(114-1458) | 1619 (1406-1899) | <.001 | 1455(1228-1708) | 1675(1344-2009) | <.001 |
| CCL2, pg/ml | 236(184-308) | 276 (209-354) | <.001 | 256(197-327) | 288(209-366) | <.001 |
| HIV fator clínico | | 566 | | 426 | 140 | |
| RNA indetectable | | 81 | | 80 | 84 | .30 |
| RNA detectable (cop/ml) | | 537(131-12200) | | 654(123-16200) | 278(182-2260) | .51 |
| CD4+, cels/mm3 | | | | | | |
| Actual | | 599 (426-751) | | 599 (426-756) | 592(431-748) | .95 |
| Nadir | | 251 (144-335) | | 255 (155-339) | 234 (117-319) | .10 |
| TAR, | | | | | | |
| Cualquiera | | 95.9 | | 95.3 | 97.9 | .19 |
| Duración, años | | 12.3(8.8-14) | | 12.1(8.5-14) | 13.0(9.6-14.4) | .07 |
| Historia de SIDA | | 14.1 | | 11.5 | 22.1 | .002 |

Resultados 2

Análisis multivariante de los predictores de marcadores de activación monocitaria; Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza(IC) al 95%

| | sCD163 | | sCD14 | | CCL2 | |
|---|------------------|---------|---------------------|---------|------------------|---------|
| | OR (95% CI) | P Value | OR (95% CI) | P Value | OR (95% CI) | P Value |
| Modelo A | | | | | | |
| Edad | 1.11 (1.06–1.16) | <.001 | 1.06 (1.02–1.11) | .005 | 1.07 (1.03–1.11) | .001 |
| Raza (comparado con blancos) | | | | | | |
| Negros | 1.39 (.77–2.48) | .27 | 0.79 (.42–1.48) | .46 | 2.00 (1.11–3.60) | .02 |
| Hispanos y otros | 2.68 (1.10–6.54) | .03 | 0.53 (.23–1.24) | .14 | 2.08 (.98–4.45) | .06 |
| HIV serología | 5.34 (3.26–8.76) | <.001 | 41.30 (20.68–82.45) | <.001 | 3.52 (2.20–5.63) | <.001 |
| Modelo B | | | | | | |
| Índice de masa corporal | 1.06 (1.01–1.11) | .02 | 0.87 (.82–.92) | <.001 | 1.04 (1.00–1.09) | .08 |
| Fumador, Paquetes/año | 1.00 (.99–1.02) | .44 | 1.00 (.99–1.01) | .97 | 1.01 (1.00–1.02) | .16 |
| Hipertensión, uso de medicación | 1.62 (1.02–2.59) | .04 | 1.03 (.63–1.68) | .90 | 1.16 (.73–1.83) | .53 |
| Tensión sistólica | 1.06 (.86–1.30) | .59 | 1.05 (.85–1.30) | .63 | 1.03 (.85–1.25) | .75 |
| Diabetes, uso de medicación | 2.06 (.92–4.61) | .08 | 2.66 (1.16–6.11) | .02 | 1.74 (.79–3.83) | .17 |
| Nivel de glucosa | 1.08 (.92–1.27) | .33 | 1.07 (.91–1.27) | .42 | 1.15 (.98–1.36) | .09 |
| Lípidos, uso de medicación | 0.63 (.38–1.03) | .06 | 1.13 (.67–1.91) | .64 | 1.34 (.82–2.17) | .24 |
| HDL colesterol | 0.72 (.59–.86) | .001 | 1.09 (.93–1.29) | .29 | 0.79 (.67–.94) | .01 |
| Nivel de colesterol total | 0.87 (.81–.94) | <.001 | 1.04 (.97–1.12) | .30 | 0.99 (.93–1.06) | .75 |
| Modelo C | | | | | | |
| Células T CD4 | 0.80 (.71–.89) | <.001 | 0.82 (.73–.94) | .003 | 0.85 (.76–.97) | .01 |
| Células CD4 nadir | 0.78 (.65–.93) | .007 | 0.68 (.54–.84) | <.001 | 0.75 (.62–.90) | .003 |
| RNA de VIH indetectable | 0.16 (.07–.39) | <.001 | 0.64 (.27–1.49) | .30 | 1.17 (.57–2.39) | .67 |
| Porcentaje de visitas con detectable RNA [†] | 1.26 (1.14–1.41) | <.001 | 1.14 (1.02–1.28) | .03 | 1.07 (.97–1.18) | .16 |
| Años en TARGA | 0.99 (.92–1.06) | .75 | 1.03 (.96–1.11) | .41 | 1.00 (.93–1.07) | .89 |
| Historia de SIDA | 2.07 (.83–5.20) | .12 | 2.84 (.91–8.86) | .07 | 2.40 (1.00–5.73) | .05 |

Resultados 3

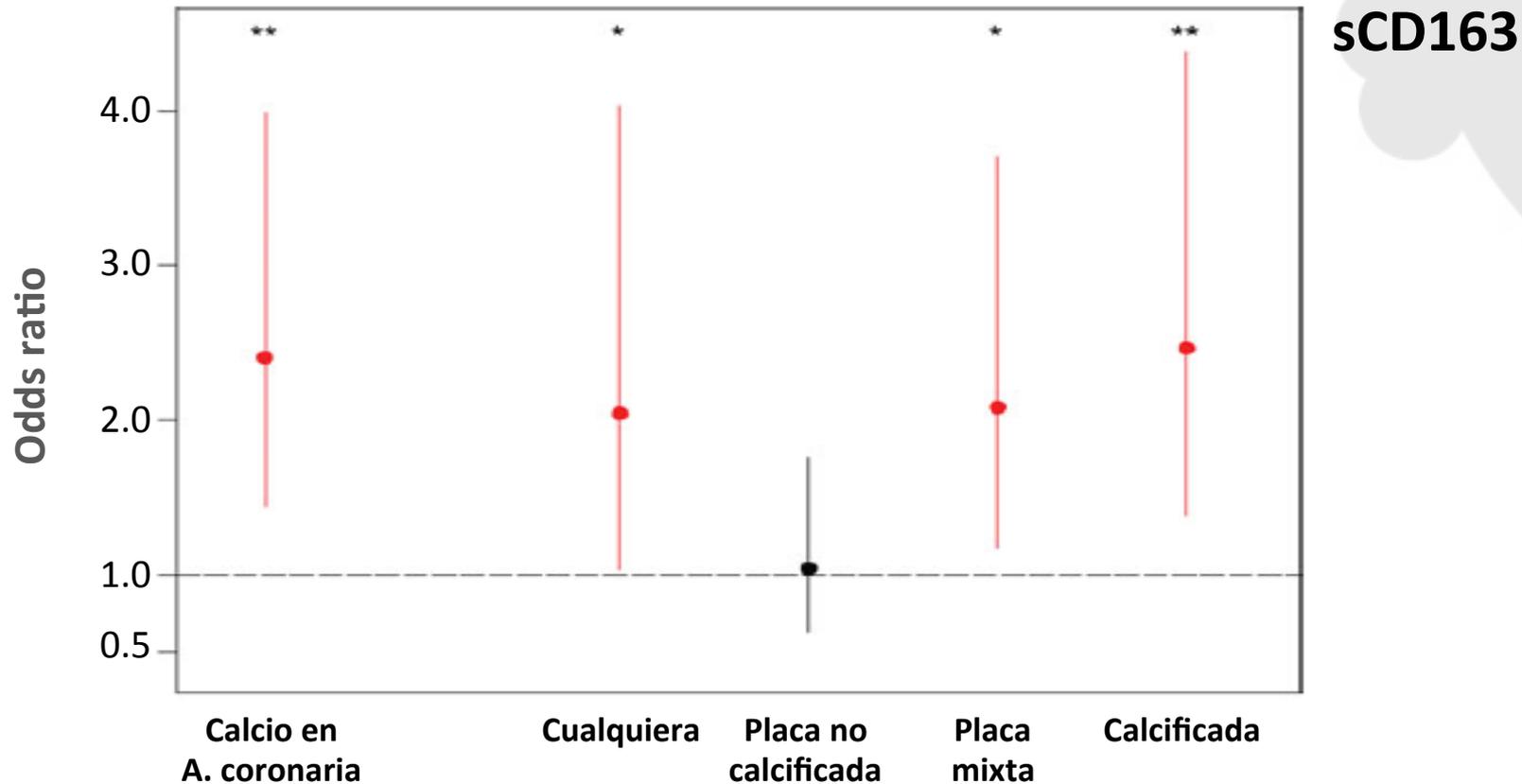
Evaluación de la aterosclerosis coronaria por tomografía computerizada, según serología de VIH.

| Variable | HIV No infectado | HIV Infectado | <i>P</i> Valor |
|--|---------------------|------------------|-------------------|
| TC sin contraste analizados, no. | 340 | 566 | |
| Calcio en arteria coronaria presente ^a | 51.2 | 52.1 | .78 |
| Score de calcio en arteria coronaria , si presente (n = 469) | 71 (23–237) | 71 (20–189) | .58 |
| TC AngioCoronario analizadas, no. | 283 | 426 | |
| Prevalencia de placa coronaria | 74.6 | 77.9 | .30 |
| Prevalencia de placa calcificada | 38.9 | 34.0 | .19 |
| Prevalencia de placa no calcificada | 53.0 | 63.6 | .005 |
| Prevalencia de placa mixta | 32.9 | 34.7 | .61 |
| Prevalencia de estenosis coronaria de ≥50% | 14.5 | 16.7 | .44 |
| Score total de la placa | 3 (2–6) | 4 (2–7) | .45 |
| Score de la placa calcificada | 2 (1–4) | 2 (1–3) | .26 |
| Score de la placa no calcificada | 2 (1–3) | 2 (1–4) | .13 |
| Score de la placa mixta | 2 (1–4) | 2 (1–3) | .11 |

^a score Agatston >0

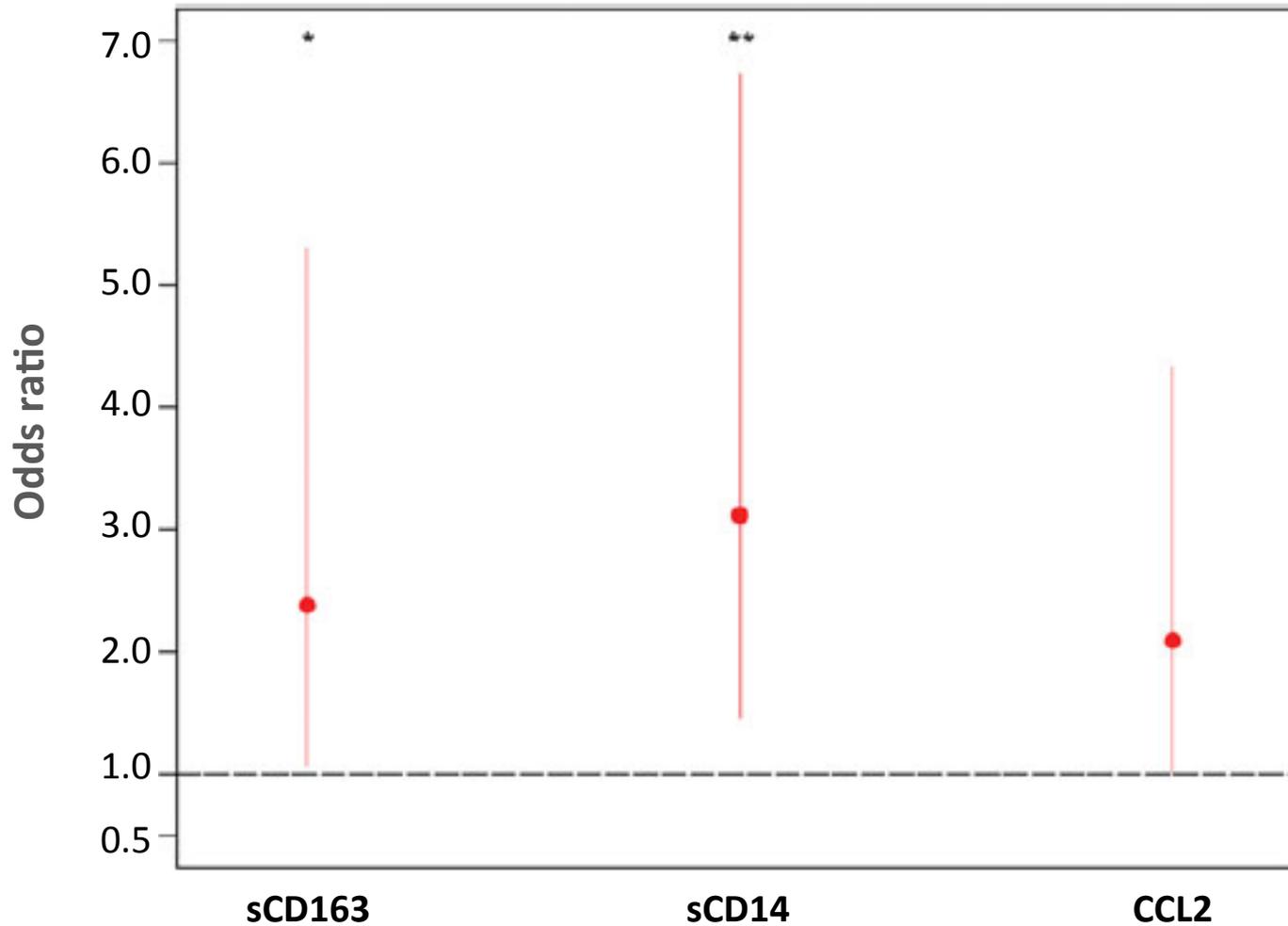
Resultados 4

Asociación entre los biomarcadores y la prevalencia de aterosclerosis coronaria.



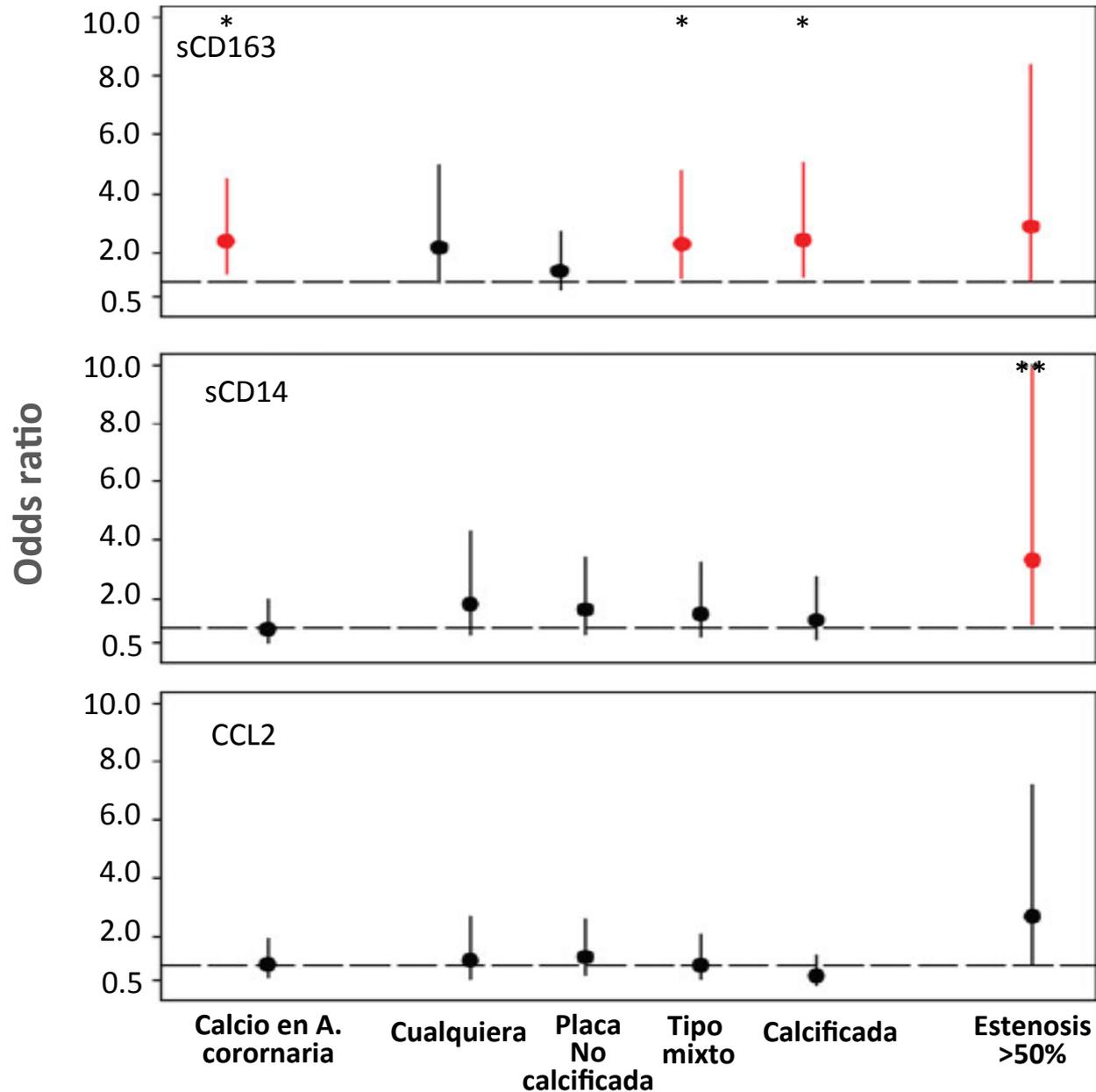
Odds ratio estimada (círculos) e intervalos de confianza al 95% (líneas verticales para la asociación entre sCD163 (quintil 5 comparado con quintil 1) y la prevalencia de placa coronaria en la cohorte combinada (n=906 para calcio en arteria coronaria; n=709 para subtipos de placa). Ajustados por edad, raza, serología de VIH y factores de riesgo CV (IMC, tabaquismo, uso de medicación para HTA, DM o hipercolesterolemia, y niveles de glucosa, colesterol y TA sistólica para los que no recibían tratamiento para ello) Las líneas rojas indican P valor de $<.05$, * $P <.05$ y ** $P <.01$.

Resultados 4



Odds ratio estimada (circuitos) e intervalos de confianza al 95% (lineas verticales para la asociación entre biomarcadores (quintil 5 comparado con quintil 1) y la prevalencia de la estenosis coronaria >50% para toda la combinada (n=709).

Resultados 4



Odds ratio estimada (círculos) e intervalos de confianza al 95% (líneas verticales para la asociación entre biomarcadores (quintil 5, comparado con quintil 1) y prevalencia de la placa coronaria, incluyendo estenosis coronaria de >50% entre VIH+ (n=566 para calcio en arterias coronarias; n=426 para subtipos de la placa coronaria).

Conclusiones

- ▶ Se ha encontrado una asociación entre los marcadores de activación monocitaria y la aterosclerosis coronaria independientemente de los factores de riesgo cardiovascular.
- ▶ Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que la activación monocitaria, que se encuentra elevada en pacientes con infección por VIH bien controlada, contribuye a la aterogénesis en esta población.