

RIESGO CARDIOVASCULAR Y ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Dr. Rodrigo Najera Castellón¹, Dr. Jorge Luis Escobar², Dr. Carlos Mejía V³, Dr. Ismael Guzmán Melgar⁴, Licda. Joan Pennington⁵

1 Medico Residente Hospital Roosevelt, 2 Medico General, 3 Jefe de Departamento Medicina Interna Hospital Roosevelt, 4 Cardiólogo Hospital Roosevelt, 5. Nutricionista Clínica de Enfermedades Infecciosas Hospital Roosevelt.

INTRODUCCIÓN

En 1996, con la introducción de la terapia antirretroviral combinada, se ha logrado un gran cambio en la epidemiología del VIH/SIDA, generando reducciones significativas de la morbilidad y mortalidad en los pacientes con infecciones oportunistas. Durante los años posteriores en los países industrializados, que poseen una alta prescripción de medicamentos antirretrovirales, se empiezan a observar la aparición de lipodistrofia, dislipidemias, hipertensión arterial y alteraciones en las concentraciones séricas de la glucosa en este tipo de pacientes. Esto refleja que los factores de riesgos cardiovasculares tradicionales y las frecuencias relativas de la enfermedad coronaria están incrementados en los pacientes infectados con el virus del VIH que reciben tratamiento para el mismo. (1, 2)

Una actualización reciente de los datos hasta febrero de 2004, con 76.577 pacientes-año de seguimiento, se confirmó que existe asociación entre la duración del tratamiento antirretroviral y el riesgo de sufrir un infarto agudo al miocardio, en relación con los pacientes no tratados, el riesgo relativo de sufrir un infarto agudo al miocardio en los no tratados fue de 1.39 episodios por 1,000 pacientes-año y llegó a 6.07 por 1,000 pacientes-año en los tratados durante 6 o más años (riesgo relativo [RR] frente a no tratados, 4.38; intervalo de confianza [IC] del 95%; 2.39-8.04). El riesgo por cada año adicional de tratamiento antirretroviral fue de 1.17 (IC del 95%; 1.11-1.24). Este estudio además demostró que los riesgos cardiovasculares como la dislipidemia tienen relación entre el tratamiento antirretroviral y el riesgo de infarto agudo al miocardio. (4, 5, 6)

El presente estudio tuvo el objetivo de determinar el riesgo cardiovascular y las principales alteraciones electrocardiográficas en las personas con tratamiento antirretroviral, para que se puedan tomar medidas preventivas y evitar o prolongar el tiempo de apareamiento de estas patologías.

Este es un estudio descriptivo transversal en 383 pacientes que asistieron a su cita durante los meses de junio y julio del 2011 a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. En quienes se registro los signos vitales, se les realizó pruebas de laboratorio y electrocardiograma; para determinar el riesgo cardiovascular según la escala de Framingham.

METODOLOGÍA:

El objetivo primario fue Determinar el riesgo cardiovascular y las alteraciones electrocardiográficas en los pacientes con VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt en los meses de mayo y junio del 2011. Los puntos secundarios a evaluar fueron: Cuantificar la incidencia de dislipidemias y el principal tipo de dislipidemia; Cuantificar la incidencia de diabetes mellitus y de prediabetes; Cuantificar la incidencia de hipertensión arterial; Describir que sexo posee mayor riesgo cardiovascular; Describir el grupo etario que posee mayor riesgo cardiovascular; Identificar los esquemas de tratamiento antirretroviral que se utilizan en el grupo de estudio; Determinar el riesgo cardiovascular de los pacientes a los 6, 12, 24, 36 y más de 36 meses; Identificar las principales alteraciones electrocardiográficas de los pacientes con VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral.

El estudio es de tipo descriptivo transversal. Que incluyó 383 pacientes que asistieron a su cita durante los meses de junio y julio del 2011 a la Clínica de

Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. En quienes se registro los signos vitales, se les realizó pruebas de laboratorio y electrocardiograma; para determinar el riesgo cardiovascular según la escala de Framingham. Se calculó el tamaño de la muestra basados en que a Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt cuenta con una población de 4,000 pacientes infectados con VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral, utilizando la fórmula siguiente: con un intervalo de confianza de 95%, un margen de error del 5% y una proporción de éxito de 0.5 debido a que no existen estudios anteriores.

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$

En la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt se evaluaron 10 pacientes al día; haciendo un total del 8 semanas para la realización del estudio. Para la Selección de los sujetos de estudio se utilizarón como Criterios de Inclusión a Paciente con diagnóstico de VIH/SIDA que

asistió a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, mayores de 20 años, hombres y mujeres que aceptaron participar voluntariamente y que firmaron el consentimiento informado del estudio aprobado por el Comité de ética institucional, recibiendo tratamiento antirretroviral, y que tuviera un apego al tratamiento antirretroviral mayor al 85%. Los Criterios de Exclusión fueron: Abandono del tratamiento antirretroviral, antecedentes de diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial o algún evento cardiovascular (infarto agudo al miocardio o angina) previo al inicio del tratamiento antirretroviral, usuario de glucocorticoides, testosterona, hormona del crecimiento o algún producto anabólico, usuario activo de sustancias ilícitas y portador de algún tipo de neoplasia. La presión arterial y la frecuencia cardíaca de

los pacientes fueron tomadas en posición sentado con un esfigmomanómetro OMRON® modelo 7051T calibrado y certificado, de forma convencional. El peso y talla fueron medidos sin zapatos, con una balanza médica mecánica con tallímetro marca Healt modelo 1200 calibrada y certificada se registraron en kilogramos y en metros.

DRESULTADOS

Por medio de la evaluación clínica, entrevista estructurada y observación sistemática se estudiaron a 383 pacientes; 211 de sexo masculino y 172 de sexo femenino, con diagnóstico de VIH/SIDA bajo tratamiento antirretroviral que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante el período de junio a agosto de 2011. Los cuales cumplían con los criterios de inclusión establecidos.

Tabla 1
Distribución por grupos etareos

Evaluados (n=383)		
	Frecuencia	%
Género		
Femenino	172	45%
Masculino	211	55%
Grupo Etáreo		
20-24 años	11	3%
25-29 años	52	14%
30-34 años	78	20%
35-39 años	77	20%
40-44 años	68	18%
45-49 años	30	8%
50-54 años	30	8%
55-59 años	9	2%
60-64 años	20	5%
65-69 años	5	1%
70-74 años	3	1%

Tabla 2
Incidencia de dislipidemias

Dislipidemia	Total	
	Frecuencia	%
Normal	48	13%
Alteración del HDL	50	13%
Alteración del HDL y triglicéridos	136	36%
Alteración del HDL y Colesterol	26	7%
Alteración del HDL, LDL y Colesterol	6	2%
Alteración del HDL, LDL y triglicéridos	7	2%
Alteración del HDL, triglicéridos y Colesterol	90	23%
Alteración del HDL, LDL, triglicéridos y Colesterol	20	5%
Total	383	100%

Tabla 3
Incidencia de diabetes mellitus y prediabetes

Glucosa	Total	
	Frecuencia	%
Euglicemicos	255	67%
Prediabetes	92	24%
Diabetes Mellitus	36	9%
Total	383	100%

Tabla 4
Incidencia de hipertensión arterial

Presión Arterial	Total	
	Frecuencia	%
Normotenso	336	88%
Hipertenso	47	12%
Total	383	100%

Tabla 5
Riesgo cardiovascular según la escala de Framingham

Riesgo Cardiovascular	Género						Total
	Femenino		Total	Masculino		Total	
	n	%		n	%		
Muy alto	0	0%	0%	1	0.5%	0.3%	1
Alto	2	1%	1%	13	6%	3.4%	15
Moderado	7	4%	2%	28	13%	7.3%	35
Bajo	138	80%	36%	121	57%	31.6%	259
Ligero	25	15%	7%	48	23%	12.5%	73
Total	172	100%	45%	211	100%	55.1%	383

Tabla 6
Calculo de Riesgo de acuerdo a sexo

Evaluados (n=383)					
Riesgo Cardiovascular Elevado (n=16)					
Sexo	RR	Intervalos			p
Femenino	0.18	0.04	-	0.76	0.0077
Masculino	5.71	1.31	-	24.76	0.0077

Tabla 7
Relación entre Riesgo Cardiovascular según la escala de Framingham y el tiempo de tratamiento antirretroviral

Evaluados (n=383)						
Riesgo Cardiovascular Elevado (n=16)						
Duración del Tratamiento Antirretroviral	Total	RR	Intervalos			P
0 a 6 meses	29	0.81	0.11	-	5.94	0.83
7 a 12 meses	19	4.42	1.38	-	14.21	0.0094
13 a 24 meses	51	0.93	0.22	-	3.97	0.92
25 a 36 meses	53	0.89	0.21	-	3.8	0.87
Más de 36 meses	231	0.66	0.25	-	1.72	0.54

Tabla 8
Alteraciones electrocardiográficas de los pacientes con VIH/SIDA

Evaluados (n=383)		
Interpretación electrocardiográfica	Casos	%
Bloqueo de rama derecha	55	14.4%
Bradicardia sinusal	21	5.5%
Bloqueo del fascículo anterior	17	4.4%
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	13	3.4%
Trastornos inespecíficos de la repolarización de cara anterior	13	3.4%
Repolarización precoz	12	3.1%
Hipertrofia de ventrículo derecho	7	1.8%
Taquicardia sinusal	6	1.6%
Otros	14	3.65%
Normal	244	63.7%

DISCUSIÓN

Determinamos el riesgo cardiovascular según la escala de Framingham en una población Guatemalteca con infección por el virus de VIH con tratamiento antirretroviral que asistió a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del

Hospital Roosevelt. La estratificación de riesgo cardiovascular según la escala Framingham del presente estudio encontró menos pacientes en los niveles mayores de riesgo comparado con anteriores estudios realizados en Estados Unidos y Europa, el riesgo cardiovascular medido por la escala



de Framingham a los pacientes del servicio de enfermedades infecciosas de Málaga España en el año 2005 fue de un 20% de la población estudiada; sin embargo son similares al estudio realizado en Perú en el año 2007, el estudio realizado por Valenzuela G., Mendo F. y Espichan M. en el Perú encontró un riesgo cardiovascular alto a 10 años de acuerdo a la puntuación de Framingham en 4.16% de la población investigada, mientras que el presente estudio encontró un riesgo cardiovascular alto en 4.20% de las personas estudiadas que recibían tratamiento antirretroviral. En diversas publicaciones realizadas en los últimos años se ha demostrado que la terapia antirretroviral, sin importar cuál sea la combinación empleada, se asocia a un incremento de lípidos plasmáticos. Se encontró en este estudio que el principal trastorno en el perfil lipídico es la disminución de los niveles del colesterol HDL en el 87% de la población examinada, elevación de los niveles de triglicéridos en 66% y elevación del colesterol total en 37%. El 74% de las personas analizadas presentan dos alteraciones en el perfil de lípidos, siendo la combinación que se presentó con mayor frecuencia disminución del colesterol HDL con aumento de triglicéridos en 36% del total de la población del estudio. La dislipidemia causada por el tratamiento antirretroviral constituye un factor que puede acelerar el desarrollo de arteriosclerosis y de eventos cardiovasculares en la población infectada con VIH/SIDA. Los resultados obtenidos del análisis del estudio transversal D.A.D. demuestran que el 54% de los sujetos a estudio presentaron hipertrigliceridemia, el 44% hipercolesterolemia, y el 24% colesterol HDL bajo. Mientras que el estudio de Valenzuela antes mencionada el 34.05% presentó algún tipo de dislipidemia. En comparación nuestra población estudiada mostró una incidencia de 87% de casos de dislipidemia.

Con respecto a la incidencia de dislipidemia en estos pacientes encontramos que fue mayor a lo esperado en población general del mismo grupo etareo, además el presente hallazgo cobra mayor importancia resaltando el grupo etareo y el puntaje bajo en la escala de Framingham obtenido en la población estudiada. Seguramente debido a la duración del tratamiento antirretroviral, la cual fue en 29 casos (7.57%) entre 0 a 6

meses, 19 casos (4.96%) entre 7 y 12 meses, 51 casos (13.31%) entre 13 y 24 meses, 53 casos (13.83%) de 25 a 36 meses y 231 casos (60.31%) con más de 36 meses. De los 16 pacientes reportados con un riesgo cardiovascular elevado se logra observar un ligero aumento conforme al tiempo de toma de tratamiento antirretroviral sin contar con el análisis estadístico correspondiente.

El RR de padecer cardiopatías en los hombres en un lapso de 10 años en pacientes con VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral fue 5.71 en relación con la mujer (IC 95%, 1.31 - 24.76, chi cuadrado de 7.09 p 0.007). El RR encontrado en la mujer fue de 0.18. El riesgo cardiovascular a 10 años según la escala de Framingham fue bajo en el 86% de nuestra población a estudio.

El reporte del año 2009 del MSPAS reporta que el 62.7% de la epidemia de VIH/SIDA en Guatemala son personas entre los 20 y 39 años de edad; se encontró en nuestro estudio que 218 personas (57%) eran menores de 40 años de edad. Esto nos indica que la mayor proporción de la población afectada son personas jóvenes y económicamente activas. Llama la atención este grupo etareo, en el cual son personas sexualmente activas, lo que representa un problema porque pueden ocasionar un incremento incidencia de casos nuevos de VIH en el país. El 55% de la población afectada en el estudio fue de sexo masculino un 15% menos que el reportado por MSPAS en el 2009. La razón de masculinidad fue de 1.2 por cada mujer.

En 383 pacientes estudiados encontramos una incidencia de 47 casos (12.27%) de hipertensión arterial luego del establecimiento del tratamiento antirretroviral; asimismo se encontró una incidencia de 128 casos (33.42%) con algún tipo de alteración del metabolismo de la glucosa. Ambos se consideran como factores de riesgo cardiovascular aunados al problema de dislipidemia ya descrito con anterioridad. Comparado con otros estudios realizados, Smith, Levy y colaboradores en el Reino Unido encontraron una prevalencia de hipertensión arterial en este tipo de pacientes de 14%; mientras que en Málaga, España, reportan un prevalencia de hipertensión arterial de 27.9% y de diabetes mellitus de 14.1%. De todos los estudios realizados el



que posee una población similar a la nuestra es el estudio de Perú, con una prevalencia de 1.81% de diabetes mellitus y 3.26% de hipertensión arterial.

El estudio SMART, que es uno de los estudios más grandes que se ha realizado en los Estados Unidos de pacientes con VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral, determinó que los esquemas que incluyen algún inhibidor de la proteasa poseen un efecto mínimo en la prolongación del intervalo QT; pero estos medicamentos si están asociados a una prolongación del intervalo PR. En Argentina se realizó un estudio sobre miocardiopatías y SIDA por la Sociedad Argentina de SIDA, demostrando que el 25% de los sujetos a estudio presentaron alteraciones de la onda T y del segmento ST, un caso de hipertrofia septal, un caso de intervalo PR prolongado, un caso de Wolff-Parkinson-White y un caso de bloqueo de rama derecha completo. A diferencia a los estudios anteriores el 36.3 %, de nuestra población, presentó algún tipo de alteración electrocardiográfica. Entre las principales alteraciones presentadas de los 383 electrocardiogramas interpretados encontramos: 55 casos de bloqueo de rama derecha, 21 con bradicardia sinusal, 17 con bloqueo del fascículo anterior y 13 casos de hipertrofia de ventrículo izquierdo. En contraste con el estudio SMART solamente se evidenciaron dos casos que presentaban prolongación del intervalo PR.

El principal límite que se presentó en nuestro estudio fue la juventud de la población estudiada ya que el 57% de nuestra población era menor de 40 años de edad. La incidencia encontrada de dislipidemias fue de 87% y la principal alteración encontrada en el perfil de lípidos fue la disminución del colesterol HDL. La incidencia de trastornos en el metabolismo de la glucosa en los pacientes VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral es de 33%; con 24% prediabetes y 9% diabetes mellitus. La incidencia de hipertensión arterial fue del 12%. La mayor prevalencia de riesgo cardiovascular alto fue entre pacientes con tratamiento antirretroviral por mas de 36 meses. Se encontró 36% de algún tipo de alteración electrocardiográfica, las principales alteraciones encontradas en los electrocardiogramas interpretados fueron: bloqueos de rama derecha, bradicardia

sinusal, bloqueo del fascículo anterior e hipertrofia de ventrículo izquierdo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Programa Nacional de Prevención y Control de ETS/VIH/SIDA. Reporte Nacional de Casos de SIDA: Acumulado de 1984 al 31 de diciembre de 2009. Mimeo. Guatemala; 2009.
2. Mary-Krause M, Cotte L, Simon-Coutellier A, Partisani M, Costagliola D. Myocardial infarction (MI) in HIV seropositive men in the era of HAART treatments in France. XIII Conferencia Internacional de VIH; 2005 Jul 9-14; Durban.
3. Holmberg S, Moorman A, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al; HIV Outpatient Study (HOPS): Protease Inhibitor and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002; 360:1747-8.
4. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al; 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; 349.
5. El Sadr W, Reiss P, De Wit S, De Wit S, D'Arminio Monforte A, Thiébaud R, et al. Relationship between prolonged exposure to combination ART and myocardial infarction: effect of sex, age, and lipid changes. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005, February 22-25; Boston.
6. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al; DAD study group: Cardiovascular disease risk factors in HIV patients association with antiretroviral therapy: results from the D:A:D Study. *AIDS*. 2003; 17:1179-93.
7. Programa Nacional de Prevención y Control de ETS/VIH/SIDA. Vigilancia del SIDA en Guatemala, Año 1996, según reporte de casos. Mimeo. Guatemala, marzo de 1997; 13 páginas.
8. ONUSIDA, OMS. Informe de situación de la Epidemia de SIDA al 2007. Informe Científico de la OMS. Ginebra: OMS; 2007.
9. Piot P. Human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome: A global overview. 8 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007: capítulo 407.
10. Gatell JM, Buira E, Soriano A, Totajada C, Soriano E, Totajada.C, et al. Historia natural, clasificación y pronóstico de la infección por el VIH-1: Guía práctica del SIDA (Clínica, diagnóstico y tratamiento). 5 ed. Madrid: Masson; 2004; 50-73.
11. Fauci AS, Clifford L. Human immunodeficiency virus (HIV) disease: AIDS and related disorders. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper. DL, Hauser.SL, Longo.DL, Jameson.JL. Harrison Principles of internal medicine. 17 ed. New York: McGraw-Hill, 2008;t2: 1852-1913
12. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007; 21: 685-92.



13. Bozzette S, Ake C, Tam H, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003; 348:702-10.
14. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349: 1993-2003.
15. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS.* 1998; 12 Suppl:F51-58.
16. Stein JH. Cardiovascular risks of antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2007; 356:1773-5.
17. 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.
18. Periard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation.* 1999;100: 700-5.
19. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, et al. Comparison of once-daily atazanavir to efavirenz each in combination with zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 36: 1011-9.
20. Malan DRN, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D; 089 Study Group. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:161-7.
21. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesus E, taszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir/ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2006;368:476-82.
22. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, hetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet.* 2008; 372: 646-55.
23. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS.* 2008;22: 1389-97.
24. Shikuma CM, Yang Y, Glesby MJ, Meyer WA 3rd, Tashima KT, Ribaudo HJ, et al. Metabolic effects of protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens given as initial treatment of HIV-1 infection (AIDS Clinical Trials Group Study A5095). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:540-50.
25. Haubrich R, Riddler S, DiRienzo G, L Komarow I, W Powderly W, Garren K, et al. Metabolic outcomes of ACTG 5142: a prospective, randomized phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1. Presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2007; Los Angeles, CA. Abstract.
26. Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1 *PLoS Med.* 2004;1:e19.
27. Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, Tashima KT, Averitt D, Wannamaker PG, et al. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir, and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naïve patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med.* 2006; 7: 85-98.
28. Wong MD, Shapiro MF, Boscardin WJ, Ettner SL. Contribution of major diseases to disparities in mortality. *N Engl J Med.* 2002;347:1585-92.
29. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2008;117: e25.
30. Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross L, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther.* 2008; 5: 5.
31. 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.
32. Bozzette S, Ake C, Tam H, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003;348:702-10.
33. Currier J, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;33:506-12.
34. Obel N, Thompsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sorensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1625-31.
35. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al; HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet.* 2002;360:1747-8.
36. Vaughn G, Detels R. Protease inhibitors and cardiovascular disease: analysis of the Los Angeles County adult spectrum of disease cohort. *AIDS Care.* 2007;19:492-9.
37. Friis-Moller N, Sabin C, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk



- of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:1993-2003.
38. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355: 2283-96.
 39. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2008; 371: 1417-26.
 40. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2001; 32:130-9.
 41. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al. Guidelines for the evaluation and anagement 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.
 42. Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, et al. HIV protease inhibitors Project apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med.* 2001; 7: 1327-31.
 43. Sankatsing RR, Wit FW, Pakker N, Vyankandondera J, Mmiro F, Okong P, et al. Effects of nevirapine, compared with lamivudine, on lipids and lipoproteins in HIV-1-uninfected newborns: the stopping infection from mother-to-child via breast-feeding in Africa lipid substudy. *J Infect Dis.* 2007;196:15-22.
 44. Lazzaretti R, Pinto-Ribeiro J, Kummer R, Polanczyk C, Sprinz E. Dietary intervention when starting HAART prevents the increase in lipids independently of drug regimen: a randomized trial. Presented at: 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WEAB303.
 45. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1219-25.
 46. Hadigan C, Corcoran C, Stanley T, Piecuch S, Klibanski A, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia in human immunodeficiency virus-infected men: relationship to body composition gonadal function, and proteasa inhbitor use. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 35-41.
 47. 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.
 48. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 007;45: 426-31.
 49. Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, Fuhrer J, Gelato MC, et al. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defi c Syndr.* 2000;25:312-21.
 50. Lastin H, Laplume H, Pasca A, Lupo S, Beloscar J, et al. Miocardiopatías y SIDA: prevalencia subclínica en la infección por Virus VIH. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2005;29:103-112.
 51. Gil M, Sala M, Anguera I, Chapinal O, Cervantes M, Guma JR, et al. QT prolongation and torsades de pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone. *Am J Cardiol.* 2003;92:995-7.
 52. FDA. Ongoing safety review of Invirase (saquinavir) and possible association with abnormal heart rhythms. Reporte científico de la FDA; 2010.
 53. Valenzuela G, Mendo F, Espichan M. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una población peruana de pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana en terapia antirretroviral de gran actividad. [monografía en línea]. *Rev Med Hered* 2007;18:10-14 [accesado 20 de marzo del 2011] Disponible en: <http://www.upch.edu.pe/famed/rmh/18-1/v18n1ao2.htm>

