

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIAL PARA LOS

TRABAJADORES DEL ESTADO

Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza"

**Determinación de niveles séricos de proteína C reactiva de alta  
sensibilidad en pacientes con infección por el Virus de la  
Inmunodeficiencia Humana sin y con tratamiento  
antirretroviral.**

Presenta: Dr. Francisco Samuel Olmedo Bernal

Asesores: Dr. Guillermo Lucio Naranjo Ricoy

Dr. Bulmaro Manjarrez Téllez

2005



0350893



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

  
Dr. Guillermo Naranjo Ricoy.

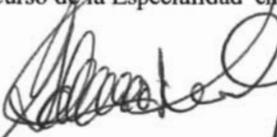
Asesor de Tesis

  
Dr. Bulmaro Manjarrez Téllez.

Asesor de tesis

  
Dr. Alberto Trejo González.

Profesor titular del Curso de la Especialidad en Medicina Interna

  
Dr. Gabino Peláez Villalpando.

Profesor Adjunto del Curso de la Especialidad en Medicina Interna

M. en C. Carlos Miguel Olazar Juárez.

Coord. De Capacitación, Investigación y desarrollo

Dra. María Del Carmen San Germán Trejo.

Jefa de Investigación P.A.



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



A mi padres: Ing. Francisco Simón Olmedo Sánchez y Soledad Bernal Ricárdez

A mi hermano: Lic. En Derecho Juan Carlos Olmedo Bernal.

A mi esposa: Dra. Maricármen Morales Hernández.

A mis hijos: Gemma Itzel, César Daniel y Ana Laura

## AGRADECIMIENTOS:

La realización de esta tesis, fue posible gracias al apoyo y cooperación de un grupo personas interesadas en este estudio. Agradezco en primer lugar a Dios que me ha prestado la vida, a mi familia a quien dio su incondicional apoyo en todo momento, a todos mis profesores que intervinieron en mi formación desde pre-grado y actualmente en post-grado, que no sólo en aspecto medico, sino humanos y éticos, que me inspiro a tener una mejor calidad en el desarrollo de mis cualidades y explotarlas en beneficio de mis semejantes.

A mis maestros y asesores y de tesis, Guillermo Lucio Naranjo Ricoy (Médico Internista y Cardiólogo) y a Bulmaro Manjarrez Téllez (Médico Internista e Infectólogo), por su generosa ayuda y revisión crítica, a los co-asesores, QBP. Maria Elena Santiago Barrita y al Jefe de laboratorio clínico QFB. Antonio Gómez Monjaras que participaron de forma entusiasta, y con su trabajo de gran calidad y por último pero no por ello en menor grado al personal del laboratorio Roche Diagnostics en especial a la QFB. Rocío Espinosa Flores quien brindó su apoyo en forma incondicional, para que se llevara a cabo este estudio y quienes aportaron el reactivo de la Proteína C reactiva de alta sensibilidad; además de asesorar en el manejo de este, y así llevar a cabo el presente estudio con excelente confiabilidad y alta calidad.

**No. De registro: 31.2005**

## INDICE

Resumen.....	2
Summary.....	3
Introducción.....	4
Justificación.....	14
Objetivos.....	15
Material y métodos.....	17
Resultados.....	20
Discusión.....	22
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	25
Anexos.....	31

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-AS) en pacientes con infección por VIH sin y con tratamiento antirretroviral.

**Material y métodos:** Es un estudio de tipo descriptivo, prospectivo, transversal y observacional, con pacientes de la consulta externa de la clínica de VIH del hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", del ISSSTE, sin y con tratamiento antirretroviral, además dislipidemia secundario a la terapia antirretroviral, teniendo una predisposición probablemente mayor de desarrollar enfermedades de origen vascular, por lo que nos interesa saber como se encuentran los niveles séricos de la PCR-AS en ésta población.

**Resultados:** Se analizaron 168 pacientes, 145 del sexo masculino (82.38 %) y 31 (17.62 %) del sexo femenino, con una media de 44.33 años con desviación estándar de 9.84. La PCR-AS determinada tuvo una mediana de 1.98 mg/L, la mínima de 0.27 mg/L, y la máxima de 33.5 mg/L, por grupos de riesgo, 39 pacientes (22.15 %) < 1 mg/L, 69 pacientes (39.21 %) 1 a 2.9 mg/L, 52 pacientes (29.55) 3 a 9.9 mg/L, y 16 pacientes (9.09 %) = 10 mg/L.

**Conclusiones:** La medición de la proteína C reactiva de alta sensibilidad en los pacientes con inmunocompromiso por el VIH, si se encuentra elevada ya que mostró rangos elevados, principalmente en dos grupos, los de moderado y riesgo alto. La medición de los niveles séricos de la proteína C reactiva puede ser de utilidad como marcador de inflamación local vascular en los pacientes inmunocomprometidos por el VIH, pero tendría mayor especificidad como predictor de riesgo vascular cardiaco y/o cerebral al asociarse con otras pruebas como medición de citoquinas y estudios dirigidos a la placa ateromatosa, como un estudio doppler y una prueba de esfuerzo.

**Palabras clave:** -Proteína C reactiva de alta sensibilidad-, -Virus de la inmunodeficiencia humana-, -Enfermedad Cardiovascular-, -Factores de riesgo cardiovascular-.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the levels protein C reactivates of high sensibility (HS-PCR) in patient with infection for HIV without and with treatment antirretroviral.

**Material and methods:** It is a study of descriptive, prospective, traverse and observational type, with patient of the external consultation of the clinic of HIV of the Regional hospital "General Ignacio Zaragoza", of the ISSSTE, without and with treatment antirretroviral, also secondary dyslipidemia to the therapy antirretroviral, probably having a bias bigger than developing illnesses of vascular origin, for what interests us to know like they are the levels of the PCR-ACE in this population.

**Results:** 168 patients were analyzed, 145 of the masculine sex (82.38%) with a 44.33 year-old media and 9.84 standard deviation.

HS-PCR had a median of 1.98 mg/L, the minimum of 0.27 mg/L, and the maxim of 33.5 mg/L, for groups of risk, 39 patients (22.15%) <1 mg/L, 69 patients (39.21%) 1 to 2.9 mg/L, 52 patients (29.55) 3 to 9.9 mg/L, and 16 patients (9.09%) = 10 mg/L.

**Conclusion:** The evaluation of the protein C reactivates of high sensibility in the patients with inmunocompromiso for the HIV, if it is elevated since it showed high ranges, mainly in two groups, those of moderate and high risk. The evaluation of the levels of the protein C reactivates he/she can being of utility like marker of vascular local inflammation in the patient inmunocomprometidos for the HIV, but would have better specificity like predictor of cardiovascular and/or cerebral risk when associating with other tests as citoquinas evaluation and studies directed to the badge ateromatosa, as a study doppler and a exercise test.

**Keywords:** - Protein C reactivate of high sensibility -, - Human Immunodeficiency Virus -, - Cardiovascular disease -, - Factors of cardiovascular risk -.

## INTRODUCCION

La epidemia por la infección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) que da lugar al Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en México se describe con una tasa de prevalencia que es del 0.3 % entre la población adulta, y ocupa el lugar 77 a nivel mundial y el 23 de 48 en el continente americano, incluyendo el Caribe. Hasta Noviembre del 2004 se tenían registrados 18,317 casos, de los cuales, 2633 (14.4 %) se diagnosticaron durante ese mismo año con un acumulado de 90,043 casos, siendo el 83.3 % hombres. Sin embargo debido a subregistro las autoridades de salud estiman alrededor de 28,000 personas viviendo con el (VIH)/ SIDA y un acumulado de 160,000 casos en la República Mexicana con una prevalencia de 0.3 % en el grupo etario mayor afectado que es de 15 a 49 años, la principal vía de transmisión en México es la sexual (91.4%), homosexual 49.1 y heterosexual 42.3%, relación hombre mujer es de 5 a 1), la transmisión sanguínea (8 %), perinatal (2.1%)<sup>1</sup>. El aspecto básico de la patogénesis de la infección por el VIH es la destrucción de los linfocitos cooperadores T CD4+ con la subsecuente pérdida de la competencia del sistema inmune. En este fenómeno participan factores virales tanto de tropismo como de variación viral, así como factores del huésped dependientes de la respuesta inmune, que son básicos para que se produzca el efecto final de destrucción linfocitaria. El VIH pertenece a la familia de los retrovirus, y hay dos subfamilias los oncovirus y los lentivirus, ésta segunda familia incluye a dos VIH: El tipo 1 (diseminado en todo el mundo con un periodo de incubación hasta de 10 meses) y el tipo 2 (restringido a África occidental y países con lazos históricos y comerciales con ésta región con un periodo de incubación más largo que el VIH-1 y que oscila entre 15 a 30 años), los cuales son RNA virus, llamados así por poseer un enzima denominada transcriptasa reversa (TR), la cual es fundamental para completar su ciclo celular al crear Ácido Desoxirribonucleico del Ácido

ribonucleico viral, mismo que se integra al genoma de la célula del huésped, desde donde se realiza la regulación del genoma viral para la producción de nuevos viriones <sup>2</sup>. En el presente año se comunicó de la existencia de un nuevo virus de la inmunodeficiencia humana que se le denominó “Megavirus”, más agresivo y resistente que el VIH1 conocido. A este respecto, el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/Sida establece las siguientes observaciones: La identificación de un caso de VIH/Sida rápidamente progresivo dado a conocer por el Departamento de Salud e Higiene Mental de Nueva York, en el que se identificó una cepa de VIH1 resistente a la mayor parte de los antirretrovirales actualmente disponibles, no significa la aparición de un nuevo virus causante del Sida. Constituye, sí, un pronunciamiento de política pública para alertar sobre la importancia de darle mayor divulgación a la existencia de cepas del VIH multirresistentes a la acción de los fármacos antirretrovirales (ARV) <sup>3</sup>.

En la actualidad, la infección por el VIH resulta una enfermedad crónica manejable durante un periodo variable de tiempo, que en general es de varios lustros, como tantas otras enfermedades que padece el ser humano (por ejemplo diabetes mellitus, hipertensión arterial) por lo que un diagnóstico temprano permite implementar medidas de prevención en la transmisión de la infección, y una vez que se encuentra con tratamiento médico vigilar las complicaciones secundarias inherentes para ofrecer una mejor calidad de vida. La terapia antiretroviral altamente activa (TARAA) ha tenido un impacto significativo desde que se empezó a utilizar en 1996, en la historia natural de la infección del VIH que ha llevado a una disminución muy importante en su morbilidad y mortalidad, pero como consecuencia existe la asociación de otras complicaciones de índole metabólico como lo son reacciones de hipersensibilidad, toxicidad mitocondrial hepatotoxicidad, la redistribución de grasa (lipodistrofia), alteraciones a nivel lipídico (aumento del colesterol

total [CT], colesterol de baja densidad [C-LDL] , triglicéridos [TG] , colesterol de muy baja densidad [C-LVLDL] y descenso del colesterol de alta densidad [C-HDL] incrementando el riesgo aterogénico), así como alteraciones del metabolismo de los carbohidratos (diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina), trastornos óseos, ginecomastia, toxicidad renal y gastrointestinal <sup>4</sup>. Estas complicaciones potencialmente se presentan a mediano y largo plazo por el TARA que asociadas a la alteración del metabolismo de los lípidos aún no son conocidas y como consecuencia de la exposición a largo tiempo de estos sujetos a dichos medicamentos están por determinarse, pero se conoce que hay un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares ó cerebrales en forma prematura que se ha informado en pacientes jóvenes infectados por el VIH que reciben tratamiento antiretroviral, aunado al tiempo de exposición del tratamiento, más la asociación de factores mayores de riesgo cardiovascular como son el sexo, la edad, el tabaquismo, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la enfermedad cardiovascular existente y el antecedente familiar <sup>5</sup>. Los fármacos antirretrovirales, tanto los inhibidores de la TR, análogos nucleósidos (ITRAN), no nucleósidos (ITRANN) y los inhibidores de proteasas (IP), son los principales implicados en estos trastornos, si bien los efectos que inducen son diferentes, los IP bloquean la adipogénesis y aumentan la lipólisis incrementando los niveles plasmáticos de triglicéridos según este orden: ritonavir > lopinavir > amprenavir = nelfinavir > indinavir = saquinavir > atazanavir <sup>6,7</sup>. También los ITRANN parecen asociarse a una elevación de lipoproteínas cardioprotectoras principalmente C-HDL, este efecto benéfico es más claro para la nevirapine que para el efavirenz <sup>8</sup>. Entre los ITRAN, la estavudina, que se encuentra fuertemente asociado a incremento de toxicidad mitocondrial e hipertrigliceridemia, la didanosina incrementa los TG y el CT, esto disminuye cuando se realiza la sustitución por el Abacavir o el tenofovir <sup>9</sup>.

<sup>10</sup>. La dislipidemia está presente en un 70 % de los pacientes tratados con TARAAs más la integración al esquema de IP, y en el 50 % de aquellos que reciben ITRAN, es más frecuente la hipertrigliceridemia que la hipercolesterolemia. La prevalencia aumenta en aquellos sujetos que reciben ITRAN + IP, y aún más en los que reciben una combinación de las tres familias. Por su parte el propio VIH induce síntesis de factores pro-inflamatorios como el TNF- $\alpha$ , que aumenta los niveles de TG, CT y apo-B, por último, se piensa que la susceptibilidad genética puede participar en la etiología de estas alteraciones.

La interacción entre la dislipidemia y la inflamación vascular es crítica para la ruptura de una placa ateromatosa, una estructura bioquímica e histológica dinámica altamente reactiva a una gran cantidad de estímulos fisiopatológicos, con evidencia considerable de que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria mediada por una amplia gama de citosinas, de interleucinas, de factores de crecimiento, de receptores superficiales de la célula, y de los tipos celulares, donde la severidad de la inflamación vascular parece determinar la estabilidad y la inestabilidad relativa de la placa ateromatosa, así como los índices de progresión de la enfermedad <sup>11, 12</sup>.

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-AS) es quizá el mediador inflamatorio asociado al desarrollo y a la progresión de la enfermedad aterosclerótica mejor estudiado; Junto con otras moléculas inflamatorias, la PCR-AS contribuye a la quimiotaxis de leucocitos, la captación de lipoproteína de bajo-densidad (LDL) por los macrófagos, y finalmente a una desestabilización del ateroma de la pared vascular.

La PCR-AS, compuesta de cinco subunidades de 23-kD, es un miembro de la familia de proteínas naturales de la inmunorespuesta del pentaxín, es producida principalmente en el hígado en respuesta a la citosina interleucina-6, es un reactivo clásico de la fase aguda y se había pensado en él inicialmente como un marcador descendiente de la cascada

inflamatoria, sin embargo, ahora se cree cada vez más que la PCR-AS desempeña un papel activo en la aterogénesis, desde el reclutamiento inicial de leucocitos circulantes de la pared arterial hasta la ruptura eventual de la placa inestable <sup>14,15</sup>. Los valores de acuerdo a la probabilidad de riesgo de enfermedad cardiovascular se muestran en la tabla 1.

**TABLA No 1**

**Relación entre los valores de proteína C reactiva-AS y el riesgo de enfermedad cardiovascular.**

PCR-AS (mg / L)	Riesgo de enfermedad cardiovascular
< 1	BAJO
1.1-3	MEDIO
3.1-10.0	ALTO
> 10	Inflamación no cardiovascular

Circulation 1998, 97: 1837-1847.

Los valores de referencia en personas sin complicaciones es hasta 10 mg / L, en una sola valoración de PCR-AS que sería suficiente en la mayoría de las condiciones clínicas. Debido a que los niveles de PCR-AS pueden incrementarse 100 veces o más como respuesta en infecciones mayores, traumas, u otros trastornos agudos, estos niveles por arriba de 10 mg / L se deben descartar inicialmente y se deberá repetir cuando el paciente esté estable. Se seguirá los lineamientos de valoración de colesterol, así como la realización de dos mediciones de PCR-AS cualquiera que sea su valor y utilizar el menor o el promedio, para estimar el riesgo vascular. Cuando persiste una marcada elevación de la PCR-AS se deben considerar fuentes alternas de inflamación sistémica como artritis

reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, o endocarditis, particularmente cuando también hay una tasa de sedimentación eritrocitaria elevada. En estudios clínicos, menos del 2 % de los valores de PCR-AS han excedido 15 mg / L, mientras que las elevaciones persistentes son aún más raras.

La proteína C reactiva de alta sensibilidad tiene varias características que la hacen un marcador biológico deseable para la práctica clínica. Debido a que los niveles de PCR-AS no se ven afectados por la ingesta de comida y no muestran una variación circadiana, las pruebas clínicas para PCR-AS se pueden realizar sin vigilar el estado de ayuno o la hora del día. Debido a su estructura de pentraxín, la PCR-AS es estable a lo largo de grandes periodos, con una vida media plasmática de entre 18 y 20 horas, lo que permite realizar mediciones exactas tanto en plasma fresco como congelado, sin la necesidad de procedimientos de recolección especiales. Además de esto, a pesar de ser un reactante de fase aguda, los niveles de PCR-AS muestran un bajo grado de variabilidad intraindividual en pacientes clínicamente estables. En un estudio de correlación entre dos mediciones de PCR-AS de muestras de sangre tomadas con 5 años de separación fue de 0.6, un valor similar a aquel observado para colesterol y otros parámetros lipídicos.

Las pruebas tradicionales para PCR tienen un límite de detección menor de 3 a 8 mg / L y por lo tanto no son lo suficientemente sensibles para detectar variaciones en el nivel bajo requeridas para la predicción de riesgo cardiovascular. Los niveles de PCR-AS dentro del rango detectado con pruebas de alta sensibilidad han demostrado alta especificidad para eventos vasculares.

En la actualidad se demostró la utilidad de la proteína C reactiva de alta sensibilidad como un predictor independiente del incremento del riesgo coronario y fue seleccionado como el mejor, dentro de un grupo de marcadores de inflamación en la población adulta, su utilidad

para detectar en personas de riesgo para desarrollar una enfermedad coronaria proyectada a 10 años de acuerdo por los estudios de Framingham. En los cuales se dividieron en tres niveles de riesgo de enfermedad cardiovascular, donde los rangos con los pacientes en rangos de alto riesgo; Incrementaron al doble su riesgo relativo comparados a los de bajo riesgo <sup>14, 15</sup>. Las complicaciones metabólicas en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) quienes reciben tratamiento antiretroviral altamente activo incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular como lo demostró el estudio Data Collection on Adverse Events of anti-HIV drugs (DAD) tipo longitudinal, prospectivo sobre riesgo cardiovascular con tratamiento antiretroviral que tuvo 23,468 participantes, que en 126 (0.5 %) presentaron infarto agudo del miocardio, la incidencia fue de 3.5 por 100 personas al año. Los factores de riesgo de estos pacientes fueron la combinación de ARV y el tiempo de exposición al tratamiento, hipercolesterolemia, edad avanzada, masculino, tabaquismo positivo, presencia ó predisposición a diabetes mellitus y/o enfermedad cardiovascular pre-existente. Los cuales se han disminuido mediante medidas generales y cambio de esquemas ARV, así como las modificaciones en la dieta, el estilo de vida, el uso de hipolipemiantes e insulina, además de incluir una valoración temprana de los factores de riesgo cardiovascular para reducir el riesgo de enfermedad <sup>16</sup>. Se ha demostrado la incidencia de las anormalidades del colesterol y de los triglicéridos asociados con el uso de inhibidores de proteasas y con la duración del tratamiento con ritonavir en especial, aunque los otros inhibidores de proteasa y el uso de estavudina son condicionantes de ésta situación <sup>17</sup>. Pero no hay marcadores específicos que determinen un factor de riesgo pronóstico.

Hay estudios alentadores que reportan que la PCR-AS y el colesterol-LDL (colesterol de baja densidad) que son buenos indicadores de la disminución en la progresión de la

aterosclerosis en pacientes con enfermedad coronaria que fueron tratados con estatinas <sup>18</sup>. Niveles bajos de PCR-AS en pacientes con síndrome coronario agudo que recibieron tratamiento con estatinas, tuvieron una mejor evolución clínica, que aquellos que tuvieron niveles altos de PCR-AS <sup>19</sup>.

La PCR-AS surge como un excelente marcador de la persistente inestabilidad de la placa de ateroma <sup>20</sup> y se ha demostrado que el proceso inflamatorio juega un rol importante en la progresión de aterosclerosis, siendo una de las principales causas de infarto del miocardio - pero la combinación de la PCR-AS con el índice aterogénico es poderoso predictor de enfermedad arterial y periférica - <sup>20,21</sup>.

La PCR-AS se ha asociado a la presencia y severidad de las placas ateroscleróticas aórticas, lo que ha ayudado a identificar pacientes de riesgo que puedan sufrir un primer evento cardiovascular quien tengan niveles de lípidos normales ó ligeramente altos <sup>22,23</sup>. Puede ser factible de predecir el riesgo en un futuro infarto de miocardio en individuos aparentemente sanos, independientemente de los tradicionales factores de riesgo <sup>24</sup>.

La proteína C reactiva de alta sensibilidad esta asociada a eventos vasculares recurrentes y muerte entre pacientes con angina de pecho estable, isquemia coronaria aguda, o una historia de infarto del miocardio <sup>25</sup>. Más de una docena de estudios epidemiológicos prospectivos con periodos de seguimiento entre 3 y 20 años también han encontrado que una sola medición de PCR-AS es un predictor fuerte de infarto de miocardio, embolia, enfermedad vascular periférica y muerte cardiovascular en personas sin historia previa de enfermedad cardiovascular <sup>24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35</sup>.

En general, los participantes con niveles basales de PCR-AS en la cuartila superior de la distribución de la muestra tienen 2 a 3 veces más la probabilidad de sufrir un evento vascular futuro que aquellos en la cuartila inferior de la PCR-AS. La asociación entre PCR-

AS y los eventos vasculares subsecuentes en la mayoría de los casos exhibe una forma lineal de "dosis-respuesta" y es independiente de la edad, del tabaquismo, de la hipertensión, de dislipidemia, y de la diabetes, que son los factores de riesgo evaluados tradicionales en la práctica diaria e incluso en los algoritmos globales de predicción cardiovascular<sup>36</sup>.

En estudios de 8 años de seguimiento (Physicians' Health Study y Women's Health Study) posterior al ajuste en los factores tradicionales de riesgo, mostraron que cada aumento de una quintilla en el nivel basal de PCR-AS, incrementó el riesgo de evento cardiovascular futuro en un 26 % para los hombres (IC de 95 %, 11 % a 44 %;  $P < 0.005$ ) y 33 % para las mujeres (IC de 95 %, 11 % a 56 %;  $P < 0.001$ )<sup>29</sup>.

Se ha observado en los Estados Unidos y Europa una asociación entre PCR-AS y enfermedad cardiovascular, en personas a partir de la edad media, observados en poblaciones de riesgo alto y sin el. Esta asociación es evidente incluso en estudios seguidos a periodos que exceden los 10 años. En el Honolulu Heart Program, en donde participaron hombres americanos de origen japonés, la PCR-AS fue un fuerte predictor del infarto agudo al miocardio y de embolia aterotrombótica, a 20 años de seguimiento<sup>35,37</sup>. Los niveles de PCR-AS elevados en la línea basal también fueron predictivos de mortalidad coronaria a 17 años de seguimiento en el Multiple Risk Factor Intervention Trial y de muerte cardíaca repentina en el Physicians' Health Study<sup>27,38</sup>.

Así, la medición de la PCR-AS no suplanta sino que, por el contrario, complementa la evaluación de los lípidos. La evidencia sobre la utilidad de la prueba de PCR-AS como adjunta en la valoración de riesgo coronario ha sido demostrada en muchas investigaciones<sup>21, 24, 26, 29, 31</sup>. Como sea ha visto en la división de la PCR-AS en menos de 1, 1 a 3, y mayor de 3 mg/ dl agrega información pronóstica en todos los niveles de riesgo basados tanto en

los puntos de corte de LDL actuales del National Cholesterol Education Program – NCEP como el cálculo de la calificación de Framingham <sup>36, 39</sup>.

La Proteína C reactiva de alta sensibilidad ha mostrado que tiene el mayor valor predictivo, tanto en ambos géneros aparentemente sanas, así como en los ancianos, los fumadores de alto riesgo, que tienen angina estable e inestable y en aquellos que presentaron infarto de miocardio previo <sup>27, 29, 30, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47</sup>.

En cuanto a la enfermedad VIH/SIDA y su tratamiento antiretroviral en los que incluye inhibidores de proteasas, existen algunos autores que apoyan el efecto pro-aterogénico directo y otros no encuentran relación alguna entre antirretrovirales y eventos cardiovasculares, mientras que otros lo asocian con una mayor incidencia de infarto agudo al miocardio, calcificación de arterias coronarias, disfunción endotelial, lesiones en la pared carotídea y disfunción diastólica; Muchos otros han confirmado una disminución de eventos isquémicos con TARAA, mientras que otros encuentran una asociación con un riesgo cardiovascular más elevado <sup>48, 49, 50, 51, 52, 53, 54</sup>. En sí no existe evidencia suficientemente fuerte que nos determine si existe o no asociación en ésta población y que será la intención del presente estudio así mismo debido al aumento de la supervivencia de los pacientes con el VIH y a la alta prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes se decide estudiar la utilidad clínica de la proteína c reactiva de alta sensibilidad, como marcador de inflamación vascular para prevenir enfermedad cardiovascular en forma oportuna.

## JUSTIFICACION

La mayor supervivencia de pacientes con infección por VIH es debido a la profilaxis y al tratamiento antiretroviral altamente activo que ha demostrado ser efectivo y oportuno contra las complicaciones infecciosas y no infecciosas graves, así como el mismo desarrollo de terapias antirretrovirales más eficaces han permitido modificar la historia natural de la enfermedad con el subsecuente incremento de la sobrevida y en la calidad de atención en estos individuos con infección de VIH/SIDA , y cuyos casos, de forma paralela tienen una predisposición mayor de riesgo a eventos futuros de enfermedades vasculares, por la presencia de dislipidemia secundaria a tratamientos antirretrovirales, por lo que nos interesa saber si es útil o no la determinación de la proteína C reactiva de alta sensibilidad como marcador de inflamación vascular ya ampliamente demostrada en población no infectada por VIH y en forma mediata el estudio permitirá conocer resultados y su aplicabilidad en medidas preventivas para beneficiar a casos futuros de eventos vasculares. Ya que hasta el momento no hay marcadores efectivos de predicción así como tampoco un tratamiento que disminuya el riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebral.

## **OBJETIVOS**

**Primario:** Determinar los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad en pacientes con infección por VIH sin y con tratamiento antirretroviral.

**Secundario:** Determinar la presencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular que implican inflamación y aterogénesis en los pacientes con infección por el VIH sin y con tratamiento antirretroviral.

## **HIPÓTESIS**

Los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-AS) se encontrarán por arriba de los rangos normales en pacientes con infección por el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sin y con tratamiento antirretroviral, debido a que es un marcador de inflamación sistémica y estos enfermos tienen patología frecuentemente infecciosa con respuesta inflamatoria.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio se efectuó en el servicio de medicina interna, en los servicios de cardiología e infectología del Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” del ISSSTE.

Durante los meses de abril al mes de septiembre del año en curso se realizó la invitación de los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), atendidos en nuestro Hospital, a participar de forma voluntaria y que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes derechohabientes del ISSSTE con vigencia de adscripción médica que reciban atención en el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”.
2. Pacientes con diagnóstico de infección por VIH confirmado serológicamente (ELISA ó Western-Blot).
3. Pacientes adultos.
4. Ambos sexos.
5. Que se encuentren en cualquier etapa de la enfermedad.
6. Sin enfermedad comórbida oportunista activa.
7. Con tratamiento antirretroviral ó sin él.
8. Sin antecedentes de enfermedad vascular cardiopatía cerebral y/o cardíaca.
9. Carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con enfermedad oportunista.
2. Con cardiopatía previa conocida.
3. Pacientes con síndrome retroviral agudo.
4. Que no deseen ingresar al estudio.

Las variables utilizadas fueron:

VARIABLES DEPENDIENTES:

1. Edad: Definida como mayor de 16 años.
2. Género: Hombre y Mujer.
3. Diabetes mellitus tipo 2 previamente establecidos con los criterios de la American Diabetes Association.
4. Hipertensión arterial sistémica previamente establecido con los criterios del JNC VII.
5. Tabaquismo.
6. Historia de infarto miocárdico, isquemia miocárdica, historia de angina de pecho estable e inestable y antecedente de procedimientos coronarios, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal, enfermedad arterial carotídea.
7. Historia familiar de enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

1. Proteína c reactiva de alta sensibilidad con determinaciones séricas para estratificación en bajo riesgo:  $< 1 \text{ mg / L}$ , medio riesgo:  $1 \text{ a } 3 \text{ mg / L}$ , alto riesgo:  $> 3 \text{ mg / L}$  y  $> 10 \text{ mg / L}$  que corresponde a inflamación no cardiovascular.
2. Colesterol total: Considerando menos de  $200 \text{ mg/dl}$  como deseable, de  $200 \text{ a } 239 \text{ mg/dl}$  límite alto, y  $240 \text{ mg/dl}$  ó más como alto de acuerdo a la publicación del ATP III.
3. Colesterol LDL: Considerando  $< 100 \text{ mg/dl}$  óptimo,  $100\text{--}129 \text{ mg/dl}$  cercano a lo óptimo / por arriba de lo óptimo,  $130\text{--}159 \text{ mg/dl}$  en límite alto,  $160\text{--}189 \text{ mg/dl}$  alto y  $\geq 190 \text{ mg/dl}$  muy alto de acuerdo a la publicación del ATP III.
4. Colesterol HDL: Considerando  $= \text{ a } 40 \text{ mg/dl}$  bajo, de  $41 \text{ a } 59 \text{ mg/dl}$  normal y  $\geq 60 \text{ mg/dl}$  alto de acuerdo a la publicación del ATP III.

5. Triglicéridos: Considerando lo niveles séricos <149 mg/dl normal, 150-199 mg/dl límite alto, 200-499 mg/dl alto, >500 mg/dl muy alto.

Se realizó una base de datos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, una entrevista médica, se tomó una muestra de sangre con 15 horas de ayuno y un electrocardiograma.

Se determinaron los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Se determinó la presencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular.

Se determinó la respuesta virológica y el estado inmunológico de los pacientes.

Se registró el tratamiento antirretroviral actual del paciente.

Se determinó el porcentaje de pacientes que se encuentran con tratamiento hipolipemiente independientemente del tipo de antirretrovirales en su esquema actual.

Se realizó un análisis de tipo descriptivo utilizando medidas de tendencia central como media, mediana, medidas de dispersión como rango, desviación estándar, mínima y máxima y porcentaje teniendo como apoyo el programa SPSS versión 12.

## RESULTADOS

Se analizaron 176 pacientes, 145 (82.38 %) del sexo masculino y 31 (17.62 %) del sexo femenino, figura. 1.

Con una media de edad de 44.33 años, con una desviación estándar de 9.84.

Todos los pacientes con enfermedad por VIH, de los cuales 168 pacientes (95.45 %) están en tratamiento antirretroviral y de estos solo 8 (4.55 %) no ameritan terapia antirretroviral, figura 2. En cuanto al estadio de la enfermedad fue variado y el tiempo de exposición a terapia farmacológica antirretroviral fue de 1 a 7 años aproximadamente. En donde 116 pacientes (65.9 %) presentaban carga viral por debajo del límite de detección, y 60 pacientes (34.1) con carga igual o mayor de 400 copias, figura 3; en cuanto al conteo de linfocitos TCD4+, 134 pacientes (76.13 %), presentaron más de 200 células, figura 4. En 98 pacientes (58.33 %) incluyeron terapia antirretroviral con inhibidores de proteasas, figura 5, y 55 pacientes tomaban tratamiento hipolipemiante (32.73%), figura 6.

A todos se les determinaron niveles séricos de PCR-AS, y se obtuvieron los siguientes resultados: 39 pacientes (22.15 %) < 1 mg/L, 69 pacientes (39.21 %) 1 a 2.9 mg/L, 52 pacientes (29.55) 3 a 9.9 mg/L, 16 pacientes (9.09 %) = 10 mg/L, figura 7, la distribución por grupos en relación al sexo y en cuanto a la terapia antirretroviral se encuentran en la tabla 3.

El análisis estadístico mostró una mediana de 1.98 mg/L, la mínima de 0.27 mg/L, y la máxima de 33.5 mg/L.

También se identificaron como posibles factores de riesgo cardiovascular en esta población:

- 1) Triglicéridos mayor de 200 mg/dl: 119 pacientes (67.61 %).
- 2) Colesterol HDL menor a 40 mg/dl: 55 pacientes (31.25 %).

- 3) Tabaquismo: 45 pacientes (25.56 %).
- 4) Colesterol total mayor 240 mg/dl: 29 pacientes (16.47 %).
- 5) Historia de enfermedad cardiovascular familiar: 18 pacientes (10.22 %).
- 6) Hipertensión arterial sistémica: 17 pacientes (9.65 %).
- 7) Diabetes mellitus tipo2: 15 pacientes (8.5 %) y
- 8) Colesterol LDL mayor ó igual a 160 mg/dl: 5 pacientes (2.84 %), figura 8.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyó una cohorte 176 pacientes con inmunocompromiso por el virus de la inmunodeficiencia humana, en la que predominó el sexo masculino en una relación de 4.6 a 1.

Los que se encontraban en una edad productiva entre los 4ta década, la mayoría de los sujetos en tratamiento antiretroviral, los que tiene buena respuesta inmune y virológica.

También fueron identificados padecimientos concomitantes como la dislipidemia que ameritaron terapia hipolipemiente (32.73%), además de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, secundario al tratamiento antirretroviral. Que por los altos niveles sericos encontrados de estos son considerados por la literatura universal como factores de riesgo de inflamación local que puede desencadenar secundariamente en enfermedad cardiovascular y cerebral, lo que condiciono la idea de medir los niveles sericos de PCR de alta sensibilidad en una población en la cual no se ha establecido realmente los factores de riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y/o cerebral. Ya con el conocimiento de la utilidad de esta prueba (PCR-as) como marcador de inflamación en otras poblaciones de riesgo, como los enfermos que tienen cardiopatía isquémica. Por lo que se realizo la medición sérica de proteína C reactiva de alta sensibilidad en mg/L, en las que identificamos un porcentaje mayor en rangos de riesgo moderado (39.21 %) seguidos de alto riesgo (29.55%), en comparación de bajo riesgo (22.15%), además se observó un cuarto grupo con valores de igual ó mayor de 10 mg/L, no tomados como representativo por la posibilidad de ser causa de inflamación no cardiovascular. Esto según los criterios de riesgo cardiovascular que estableció Ridker<sup>21</sup>, donde reporta el valor predictivo de PCR-as más colesterol total y colesterol HDL en el riesgo de desarrollar infarto al miocardio.

No se encontró evidencia de datos de isquemia, solo arritmia sinusal, bradicardia sinusal, bloqueos de rama; Se identificaron otros parámetros clínicos, como posible riesgo de enfermedad vascular a nivel cardíaco y/o cerebral, en las que se incluyen la dislipidemia principalmente por hipertrigliceridemia, colesterol HDL menor a 40 mg/dl y tabaquismo, lo que da una discrepancia con la literatura universal en otras poblaciones donde los principales factores de riesgo cardiovascular son el colesterol LDL mayor ó igual a 160 mg/dl, el tabaquismo, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, asociado a elevación de la PCR-AS representando un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular.

En ésta población la hipercolesterolemia secundaria a terapia antirretroviral, en particular el colesterol LDL, además se debe considerar el tiempo de exposición y sobrevida de los pacientes, además de otros factores tales como alteración del metabolismo de los carbohidratos y aumento de la tensión arterial, junto con los demás factores de riesgo encontrados en ésta población y que asociados a niveles elevados de PCR-AS, pueden ser considerados marcadores de inflamación vascular para el desarrollo de enfermedad a nivel cardíaco y/o cerebral.

Dentro de las alteraciones encontradas en estos enfermos que reciben terapia antirretroviral la hipertrigliceridemia destacó en su frecuencia de presentación como está reportado en la literatura y aunque esta no ha sido claramente determinado su papel como factor de riesgo cardiovascular desconocemos en este momento si participe en los mecanismos de inflamación vascular.

Por lo que se sugiere realizar para complementar una valoración más integral y específica la medición del endotelio vascular por ultrasonido doppler a nivel carotídeo y femoral además de la realización de pruebas de esfuerzo para el desarrollo temprano de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

- 1) La medición de la proteína C reactiva de alta sensibilidad en los pacientes con inmunocompromiso por el virus de la inmunodeficiencia humana, si se encuentra elevada. Hubo predominio del sexo masculino pero también debido a que es la población predominante en esta enfermedad.
- 2) La valoración de los electrocardiogramas realizada en reposo no mostró trastornos que indiquen la presencia de isquemia.
- 3) La medición de los niveles séricos de la proteína C reactiva puede ser de utilidad como marcador de inflamación local vascular en los pacientes inmunocomprometidos por el VIH, pero tendría mayor especificidad como predictor de riesgo cardiovascular y/o cerebral al asociarse a otras pruebas como medición de citoquinas y estudios dirigidos a la placa aterosclerótica como el doppler o la prueba de esfuerzo; además de realizar por lo menos dos mediciones descartar así otras causas de inflamación no cardiovascular.
- 4) En nuestro estudio observamos que los pacientes con hipertrigliceridemia, también presentaron determinaciones de los niveles de PCR-as en rangos que se consideraron dentro del grupo de riesgo. Pero esta relación no ha sido bien estudiada, y es la que mantiene una interrogante de que pueda tener asociación en los marcadores de inflamación local, y predicción de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y cerebral.
- 5) El tiempo de exposición y sobrevida con terapia antirretroviral altamente activa, puede ser un factor determinante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y/o cerebral, pero aún no hay suficiente evidencia que apoye su valor de riesgo, sobretodo en esta población, por lo que se debe realizar estudios más dirigidos a buscar una correlación clínico-diagnóstica para establecer riesgo pronóstico de enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tapia C, Bravo G, Uribe Z. Evolución de la epidemia del SIDA en México en: El SIDA en México. Veinte años de la epidemia. Alarcón Segovia D, Ponce de León S. El colegio Nacional 2003. México D.F. 19-47.
2. Stevenson M, et al. HIV pathogenesis. *Nat Med* 2003; 9: 853-60
3. Comunicado de CENSIDA, ¿Nuevo Virus del SIDA o Cepa Multirresistente? 15 de Febrero del 2005.
4. John G. Bartlett, H. Clifford Lane, et al. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, *AIDS* 2005.
5. Leonardo Calza, et al. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* (2004) 53, 10-14.
6. Tsiouridas S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglucemia, hyperlipidemia and lipodystrophy: a 5 year cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2050-6.
7. Dube M, Stein J, Aberg ,et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in 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.
8. García-Benayas T, et al. Lipid changes in the 2NN trial. *AIDS* 2003; 5: 126-7.
9. García-Benayas T, Blanco F, Alcolea A, De la Cruz J, González-Lahoz J, Soriano V. Benefits in the lipid profile after substitution of abacavir for stavudine: a 48-week study (en prensa). *AIDS Res. Hum. Retroviruses*.

10. Domingo P, Labarga P, Llibre J, et al.: Dyslipidemia improvement in patients switching from D4T to TDF (RECOVER study). Ninth European AIDS Conference. Warsaw, octubre 2003. [abstract F8/5].
11. Geng YJ, Libby P: Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22: 1370-1380.
12. Libby P, Ridker PM, Maseri A, et al. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105: 1135-1143.
13. Ridker PM, et al. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003, 107: 363-369.
14. *Current Atherosclerosis Reports* 2004, 3:129-137.
15. Pearson TA, et al. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
16. Steven Grinspoon, MD, et al.: Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 352; 1 January 6, 2005.
17. Catherine V. Heath, et al. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 30:440-447. 2002.
18. Nissen SE, et al. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C - reactive protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
19. Ridker PM, et al. C - reactive protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-28.
20. Bazzino O, et al. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001. 87 (11): 1235-1239.

21. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C - reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-2011.
22. Agmon Y, et al. C - reactive protein and atherosclerosis of the Thoracic Aorta. *Arch Inter Med* 2004; 1781-1787.
23. Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screen. *Clin Chem*. 2001; 47 (1) 28-30.
24. Ridker PM, et al. High sensitivity C - reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 1813-1818.
25. Blake GJ, Ridker PM: C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41: 37S-42S.
26. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al.: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002, 347: 1557-1565.
27. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al.: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested casecontrol study. *Am Epidemiol* 1996, 144:537-547.
28. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl med* 2000, 343:1148-1155.
29. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al.: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000 342: 836-843.

30. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, et al.: Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000, 101: 252-257.
31. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al.: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001,344:1959-1965.
32. Ridker PM, Stampfer MJ Rifai N: Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001, 285:2481-2485.
33. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D et al.: C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002, 144:233-238.
34. Pradhan AD, Manson JE, et al.: Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002, 288; 980-987.
35. Curb JD, Abbott RD, Rodríguez BL, et al.: C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation* 2003, 107: 2016-2020.
36. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al.: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998, 97: 1837-1847.
37. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, et al.: C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002, 55: 445-451.
38. Albert CM, Ma J, Rifai N, et al.: Prospective study of c-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002, 105: 2595-2599.

39. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285: 2486-2497.
40. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336:973-979, 1997.
41. Koenig W, Sund M, Froelich M, et al: C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 99:237-242, 1999.
42. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 98:731-733, 1998.
43. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al: Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:1121-1127, 1997.
44. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 349:462-466, 1997.
45. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331:417-424, 1994.
46. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary

- syndromes: A TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 31:1460-1465, 1998.
47. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 98:839-844, 1998.
48. Rhew D, Bernal M, Aguilar D, Iloeje U, Bidwell M. Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 959-72.
49. Klein D, Hurley L, Quesenberry C, 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.
50. Holmberg S, Moorman A, John W, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360:1747-8.
51. Stein J, Klein M, Bellehumeur J, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 257-62.
52. Maggi P, Florentino G, et al. Premature vascular lesions in HIV-positive patients: a clockwork bomb that will explode? *AIDS* 2002; 16: 947-51.
53. Bozzette S, Ake C, Tam H, Chang S, Louis T. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 348: 702-10.
54. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17:1179-93.

**ANEXOS:**

**TABLA No. 2 DISTRIBUCIÓN POR SEXO.**

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	31	17.62
Masculino	145	82.38
Total	176	100.0

Fuente: Consulta externa de infectología.

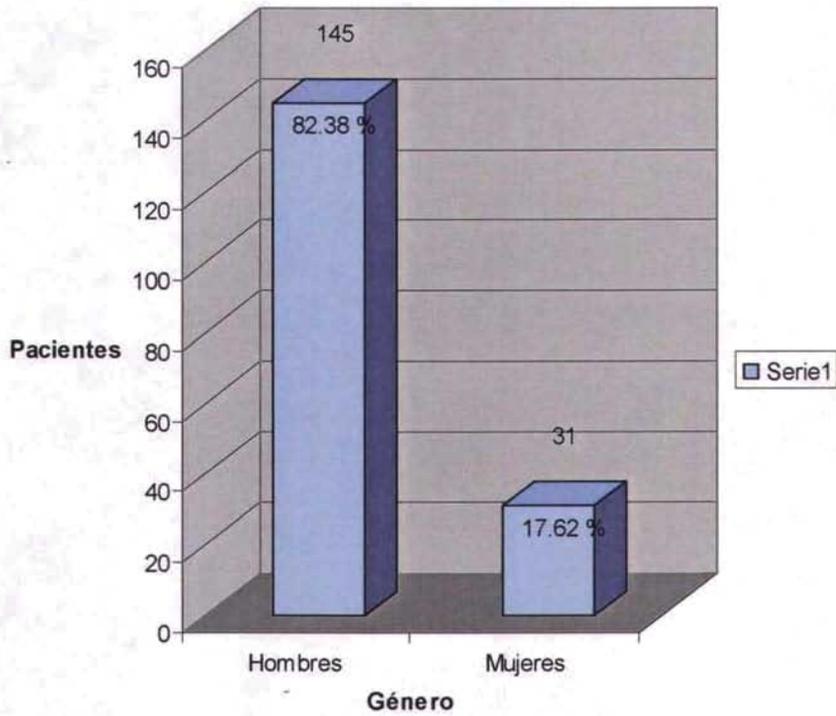
**TABLA No. 3****DISTRIBUCIÓN DE LA PCR-AS EN LA POBLACIÓN CON EL VIH ESTUDIADA.**

Pacientes	Proteína C reactiva en mg/L				Total
	< 1	1-2.9	3-9.9	> 10	
Hombres	29	58	45	13	<b>145</b>
Hombres sin tratamiento	0	3	2	1	6
Hombres con tratamiento	29	55	43	12	139
Mujeres	10	11	7	3	<b>31</b>
Mujeres sin tratamiento	2	0	0	0	2
Mujeres con tratamiento	8	11	7	3	29
Hombres y mujeres	39	69	52	16	<b>176</b>

Fuente: Consulta externa infectología

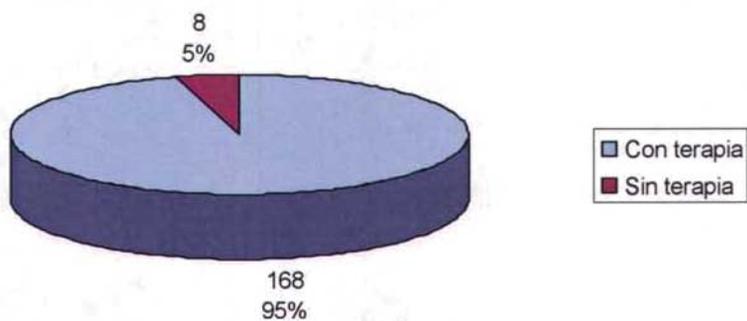
**Figura No I.**

**Distribución por género de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.**



Fuente: Consulta externa de infectología.

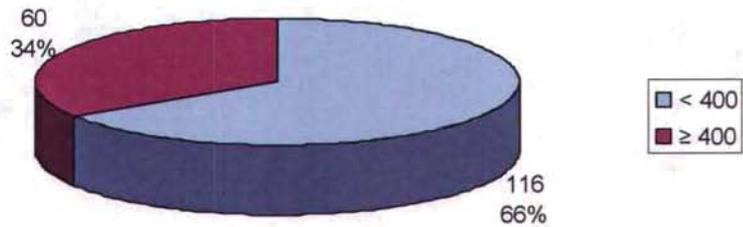
**Figura No. II**  
**Población sin y con terapia antiretroviral.**



Fuente: Consulta externa de infectología.

**Figura No. III**

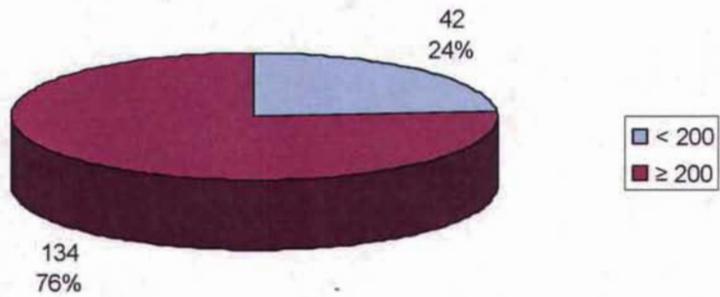
**Carga viral en la población con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.**



Fuente: Consulta externa de infectología.

**Figura No. IV**

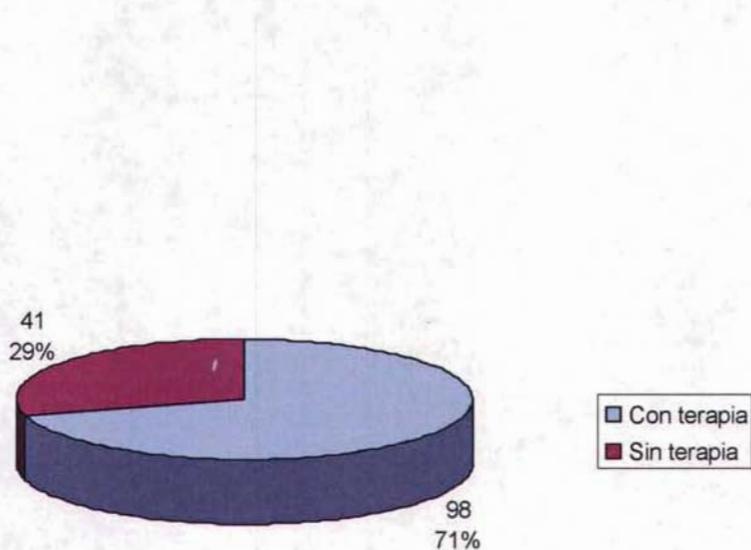
**Linfocitos T CD 4+ en la población con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.**



Fuente: Consulta externa de infectología.

**Figura No. V**

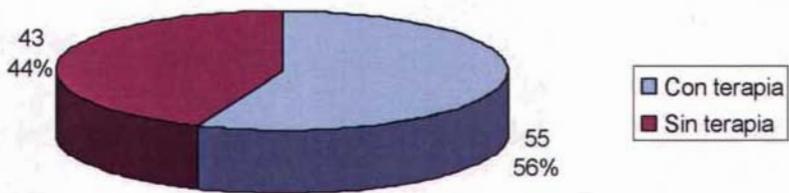
**Población con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en terapia con inhibidores de proteasas.**



Fuente: Consulta externa de infectología.

**Figura No. VI**

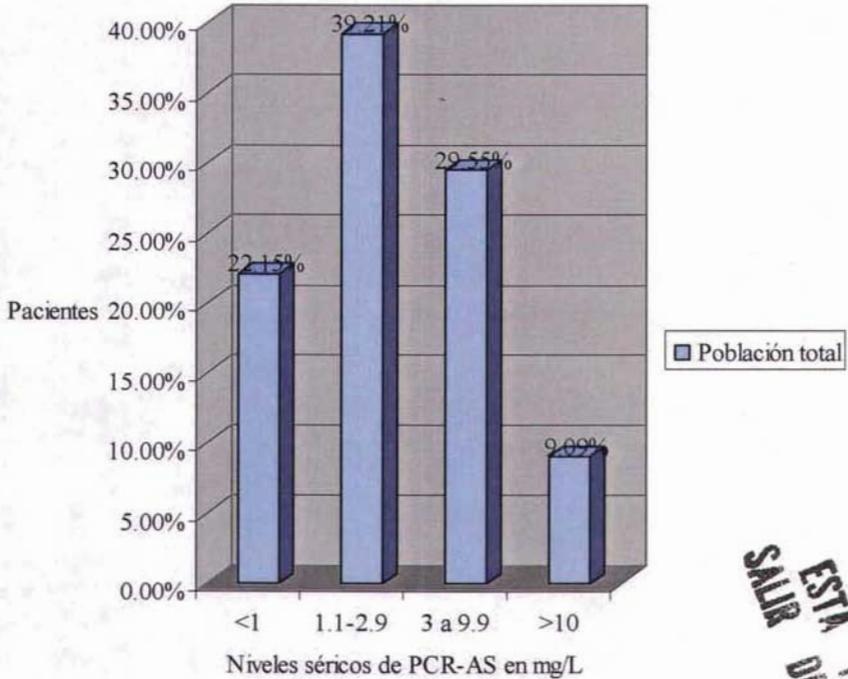
**Población con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana sin y con  
tratamiento hipolipemiante.**



Fuente: Consulta externa de infectología.

**Figura No. VII**

**Niveles séricos de PCR-AS en la población con infección por el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).**

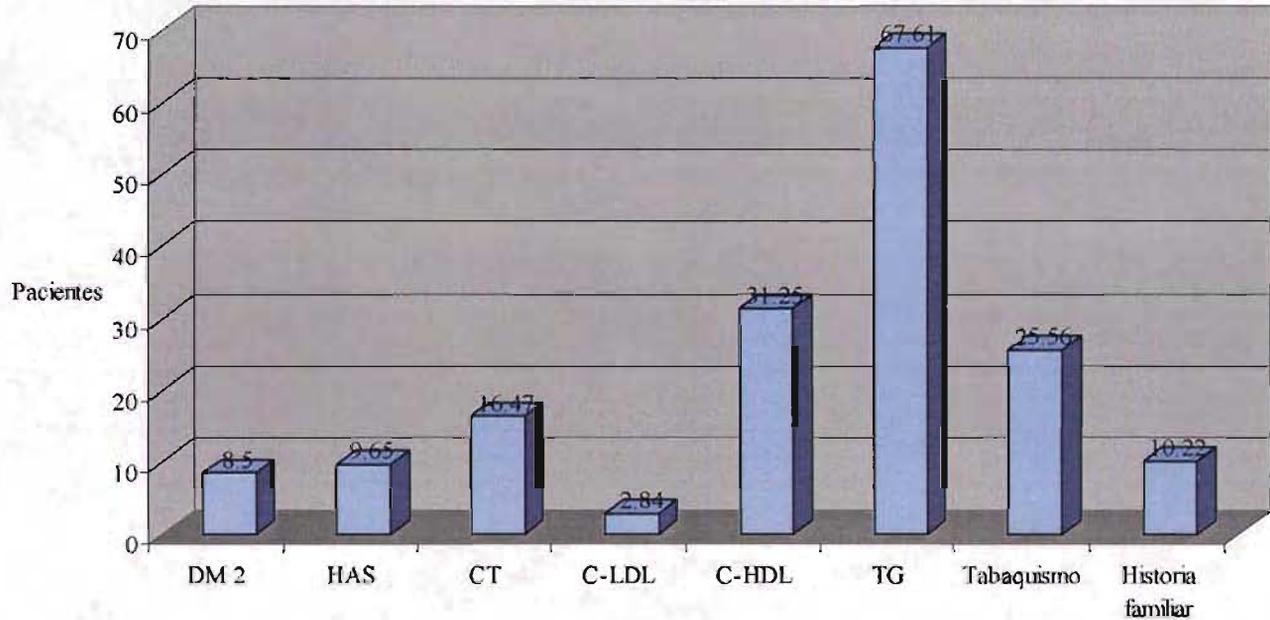


Fuente: Consulta externa de infectología.

**ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Figura No. VIII

Factores de riesgo cardiovascular en la población con infección por el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).



Fuente: Consulta externa de infectología.