

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

**Efecto de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y de
la terapia antirretroviral combinada en la perfusión miocárdica**

TESIS

que para obtener el título de

MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

presenta

ANDRÉS JORGE CATZÍN KUHLMANN

Tutor: Juan José Calva Mercado

México, D. F. 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

Resumen	2
Introducción	3
Justificación	11
Objetivo	11
Pregunta de investigación	11
Hipótesis	11
Material y métodos	12
Resultados	20
Discusión	25
Conclusiones	28
Anexos	29
Referencias	40

RESUMEN

Antecedentes

La infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o la terapia antirretroviral produce(n) disfunción endotelial, trombofilia y diversas alteraciones metabólicas. Como consecuencia se ha postulado que los individuos infectados podrían tener un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares a temprana edad.

Objetivo

Probar la hipótesis de que los mexicanos infectados por el VIH [VIH(+)] tienen mayor probabilidad de perfusión miocárdica anormal que los individuos sin VIH [VIH(-)].

Material y Métodos

Se diseñó un estudio transversal con selección de acuerdo con la exposición. Se compararon 2 grupos: 105 sujetos VIH(+) seleccionados al azar de la clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), y una muestra comunitaria de 105 individuos VIH(-) pareados por género y edad con los VIH(+). En todos se estudió: perfusión miocárdica (tomografía computada por emisión de fotón único, SPECT), tabaquismo, actividad física, dieta, consumo de alcohol, composición corporal, presión arterial; y glucosa, insulina, perfil lipídico incluyendo apolipoproteínas, fibrinógeno, homocisteína y proteína C reactiva mediante técnica de alta sensibilidad (PCRas) en sangre. Los evaluadores desconocían el estado de infección de los estudiados. El tamaño de muestra se calculó a priori para tener un poder del 80% para detectar como estadísticamente significativa (5% unimarginal) la hipótesis de que los sujetos VIH(+) tenían una probabilidad de SPECT anormal de 15%, vs de 5% en los VIH(-). La magnitud de esta asociación se estimó mediante el análisis con regresión logística condicional multivariada, ajustando por posibles confusores.

Resultados

En los VIH(+) las medianas de tiempo (meses) de infección por VIH, y de exposición a análogos de nucleósidos inhibidores de transcriptasa reversa (ITRAN), a inhibidores de proteasa (IP) y a inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN), fueron 55.8, 38.7, 18.7 y 9.3, respectivamente. La mediana del nadir de linfocitos CD4+ fue de 146 células/mm³, y 73% cursaba con niveles indetectables de VIH en plasma. Los VIH(+) tuvieron niveles mas altos de triglicéridos y de PCRas, y menores de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Se obtuvo una SPECT anormal en 4.8% [intervalo de confianza (IC) al 95% = 1.5-10.8] de los VIH(+) y en 7.6% (IC 95% = 3.3-14.5) de los VIH(-) ($p > 0.05$), razón de momios (RM) [ajustada por la circunferencia de la cintura y por el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC) a 10 años (mediante el índice de Framingham)] = 0.54 (IC 95% = 0.13-2.25). No hubo diferencia entre los 2 grupos en el número de arterias coronarias afectadas ni de territorios del miocardio con isquemia o necrosis.

Conclusiones

En los VIH(+), a pesar de tener tiempos prolongados de infección y de exposición a terapia antirretroviral y a otros factores conocidos como predisponentes de enfermedad arterial coronaria, no se encontró evidencia de riesgo aumentado de perfusión miocárdica anormal.

INTRODUCCIÓN

Enfermedad cardiovascular en el contexto de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La enfermedad hoy conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se reportó por primera vez en junio de 1981. En 1993 ya era la causa de muerte número uno en adultos jóvenes estadounidenses. En 1995 se aprobó el primer IP para su tratamiento, con lo que en 1996 su tasa de mortalidad ya había logrado disminuir. En el año 2000, dos décadas después de su aparición, la Organización Mundial de la Salud estimó que el SIDA había cobrado cerca de 22 millones de vidas en todo el mundo, cifra a la que hoy es necesario sumar 42 millones de infectados por el VIH. Cada día se contagian más de 14,000 personas; tan sólo durante el año 2000 fueron 5.3 millones, de ellas 600,000 niños menores de 15 años. Aproximadamente el 70% de los casos se encuentra en África subsahariana, donde hay regiones con más de una cuarta parte de la población seropositiva. Su impacto es tal que en el año 2000 el Consejo de Seguridad de la Organización de las Naciones Unidas catalogó a esta pandemia como una amenaza para la seguridad mundial.¹ Las estadísticas más recientes (2004) no se han modificado sustancialmente (www.unaids.org).

En México las últimas estimaciones son: 0.3% de seroprevalencia, 160,000 infectados y 5000 muertos por VIH/SIDA, en 2003 (www.unaids.org).

El primer reporte de enfermedad cardiovascular asociada con el SIDA, publicado en la revista Lancet en abril de 1983, fue el de una mujer haitiana fallecida a los 24 años de edad por “colapso cardiogénico febril con anomalías anteroseptales”, en quien se encontró sarcoma de Kaposi miocárdico primario.² Según algunos autores, en estudios de autopsias y retrospectivos, hasta tres cuartas partes de los enfermos de SIDA tienen evidencia de lesiones del corazón.^{3,4} Incluso existe un reporte de alteraciones morfofuncionales por ecocardiograma en 95% de los sujetos de ese estudio.⁵ De acuerdo con ciertos expertos la morbimortalidad cardíaca en pacientes con VIH alcanza el 10%.⁶

Tanto en niños como en adultos con VIH se han reportado lesiones arteriales, las cuales incluyen arteriopatía con y sin formación de aneurismas, lesiones fibrocalcificadas y proliferación endotelial asociada con sarcoma de Kaposi; en cerebro y en miocardio puede haber vasculitis y perivasculitis.⁶ Varias enfermedades vasculares inflamatorias se han descrito en pacientes con VIH, tales como poliarteritis nodosa, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis por hipersensibilidad inducida por fármacos,⁷ síndromes similares a Kawasaki⁸ y arteritis de Takayasu.⁹

Durante la era previa a la TARAA surgieron reportes de casos y series pequeñas de casos de aterosclerosis temprana, tanto sintomática¹⁰ como asintomática,¹¹ en pacientes con VIH.

Antes de la era de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) se proponían como causas de dicha afección la infección del miocardio por el VIH, las infecciones oportunistas, la respuesta inmune a diversos patógenos, la cardiotoxicidad por medicamentos, las deficiencias nutricias y la inmunosupresión prolongada.¹²

El advenimiento, durante la segunda mitad de la década de los años noventa, de la TARAA, que es la combinación de potentes fármacos antirretrovirales, generalmente incluyendo IP, modificó radicalmente la historia de la enfermedad al mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida de las personas con VIH.¹³ En los últimos años se ha propuesto que la TARAA podría desenmascarar patología coronaria antes clínicamente silenciosa al reducir la incidencia de enfermedades concomitantes y de muerte prematura.¹⁴ Además, la TARAA posee efectos metabólicos aterogénicos secundarios que según algunos expertos podrían desencadenar una “epidemia” de enfermedad cardiovascular.¹⁵ A pesar de lo anterior hay quienes afirman que la TARAA ha disminuido significativamente la incidencia de afección cardíaca asociada con VIH.¹⁶ Debido a las especulaciones en torno a los efectos metabólicos de la TARAA actualmente la investigación cardiológica en el área del SIDA se centra en la cardiopatía isquémica.

Patogenia de la arteriopatía en la infección por VIH

Factores de riesgo atribuibles a la infección retroviral y/o a la respuesta inflamatoria crónica y a las infecciones oportunistas

Disfunción endotelial y trombofilia En personas con VIH existe evidencia de disfunción endotelial, tanto directa (adhesividad aumentada, proliferación, apoptosis y activación de secreción de citocinas por células endoteliales)⁷ como indirecta,¹⁷ específicamente aumento de marcadores plasmáticos como factor de von Willebrand (uno de los mejores marcadores de disfunción endotelial),¹⁸ y trombomodulina y E-selectina solubles. El grado de elevación tiene relación con niveles bajos de linfocitos CD4+ y altos de replicación viral, lo que sugiere un vínculo entre VIH y daño endotelial no atribuible solamente a inflamación. También la P-selectina soluble, un marcador de activación plaquetaria, se encuentra incrementada en estos pacientes. Estas alteraciones aumentan el riesgo de trombosis.¹⁷

Infección En el estudio de la aterosclerosis se ha puesto mucha atención en los fenómenos de inflamación e infección. En el contexto del SIDA, una enfermedad que se caracteriza por aumentar la susceptibilidad a infecciones, se vuelve más importante el papel de los microorganismos; *Chlamydia pneumoniae*, virus del herpes simple tipo 1 y citomegalovirus son los más señalados como posibles factores de riesgo.^{14, 19, 20}

Dislipidemia La historia natural de la infección por VIH se caracteriza por la disminución temprana tanto del colesterol total como del colesterol HDL, y del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL).^{21, 22} La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo de eventos coronarios mayores,²³ y es un problema metabólico que ya era común en pacientes con SIDA antes del uso de IP.^{21, 24}

Hipertensión La prevalencia de hipertensión arterial sistémica en gente con VIH era de 20-25% antes de la introducción de la TARAA,²⁵ probablemente propiciada por vasculitis o por formación de aneurismas de grandes vasos que impiden el flujo de las arterias renales.⁷

Factores de riesgo atribuibles a la TARAA

Se postula que los individuos con VIH tratados con TARAA tienen un riesgo mayor de presentar un síndrome metabólico caracterizado por lipodistrofia, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipertensión.²⁶

Los mecanismos patogénicos de la TARAA no están del todo claros. Tradicionalmente se ha implicado a los IP, y más recientemente a los ITRAN. En el caso de los IP la hipótesis más aceptada es que se unen a dos proteínas reguladoras del metabolismo de lípidos: la ligadora de ácido retinóico citoplásmico tipo 1 y la relacionada con el receptor de LDL (ambas con aproximadamente 60% de homología con la región catalítica de la proteasa del VIH-1); la inhibición de la primera provocando apoptosis y diferenciación inadecuada de los adipocitos periféricos (y por lo tanto su acumulación central), y la de la segunda impidiendo la asimilación hepática de quilomicrones y la depuración endotelial de triglicéridos (con la resultante hiperlipidemia). Los ITRAN también se han asociado con toxicidad mitocondrial, lo que conduce al desarrollo de acidosis láctica y la consecuente muerte de adipocitos.²⁶

Lipodistrofia La prevalencia de lipodistrofia en pacientes con TARAA varía entre 2% y 84% debido a la falta de criterios universales para su diagnóstico.²⁷ Se presenta típicamente tras 10 a 18 meses de tratamiento antirretroviral.²⁶ Su principal factor de riesgo son los IP (64% vs 3% en seropositivos vírgenes a ellos),²⁸ aunque también se ha implicado a los ITRAN.²⁶ Se caracteriza por lipoatrofia en cara, brazos, piernas y glúteos, y lipohipertrofia troncal, dorsocervical y pectoral.^{26, 29} De los tres tipos de alteraciones del tejido adiposo la pérdida se ha asociado principalmente con los análogos de timidina (estavudina o d4T) y zidovudina o AZT³⁰ (los ITRAN con mayor toxicidad mitocondrial por inhibición de la β DNA polimerasa); la acumulación se ha asociado con aumento de la ingesta calórica³¹ y la mixta con indinavir³² (control viral efectivo),³¹ aunque no exclusivamente (si bien el efecto es diferente de acuerdo con el IP en particular). Lo preocupante es que existe evidencia sólida de que la obesidad central se asocia con aumento de la morbilidad cardiovascular.³³

Trastornos del metabolismo de la glucosa En 1997 la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) reportó 83 casos de aparición de diabetes mellitus o empeoramiento de diabetes preexistente en pacientes que tomaban IP.^{14, 34} Investigaciones subsecuentes han confirmado diversas alteraciones del metabolismo de la glucosa hasta en 60% de los pacientes en tratamiento con IP^{22, 35} (significativamente más que en seropositivos vírgenes a IP, aunque en éstos a su vez las alteraciones son ligeramente más frecuentes que en voluntarios seronegativos); asimismo, el problema se relaciona con la lipodistrofia.²⁸ El principal trastorno es la resistencia a la insulina, aunque también existe evidencia de disfunción de células β del páncreas.³⁵ Una de las posibles explicaciones es la interferencia de los IP con el transportador de glucosa inducido por insulina denominado GLUT4.²⁶ La diabetes mellitus secundaria es rara.²⁸ La resistencia a la insulina se asocia con un aumento significativo de las enfermedades cardiovasculares, así como con disfunción endotelial, afección de la producción de óxido nítrico y disminución de la vasodilatación, lo que favorece un ambiente aterogénico.³³

Dislipidemia Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con tratamiento antirretroviral basado en IP desarrollan importantes cambios aterogénicos del perfil de lípidos hasta en 74% de los casos,³⁶ especialmente en asociación con lipodistrofia.²² Resumiendo los datos de 4 (grandes) estudios de efectos de IP sobre niveles de lípidos^{28, 35, 37, 38} resulta un aumento promedio de 28% en la cifra de colesterol total y de 96% en la de triglicéridos, comparando con mediciones previas al tratamiento con IP o en seropositivos vírgenes a IP.¹⁴ En el caso específico de los IP generalmente el aumento del colesterol total no coincide con elevación del colesterol HDL^{28, 35, 37} (mas sí del LDL),^{21, 22} aunque una publicación afirma lo contrario.³⁹ Con ITRAN es más común el incremento del colesterol HDL.^{21, 39} La hipertrigliceridemia asociada con IP puede ser muy marcada (>1000 mg/dL), particularmente con el ritonavir.^{21, 22, 40} Aparentemente el atazanavir, un IP relativamente reciente, no afecta el perfil de lípidos.²² Los niveles plasmáticos de lipoproteína (a) se incrementan 48% con el uso de IP,³⁷ alteración que se considera factor de riesgo coronario.²³

Con respecto a los ITRAN es posible que existan efectos diferenciales en los lípidos séricos de acuerdo con el antirretroviral en particular. Se ha observado que hay mayor elevación de triglicéridos en los pacientes que reciben d4T en relación con los que se tratan con AZT. Asimismo, la hipertrigliceridemia y la elevación del colesterol LDL son más acentuadas en los pacientes que toman d4T que en los tratados con tenofovir, en quienes hay mayor incremento del colesterol HDL.⁴¹

Hipertensión La hipertensión arterial sistémica se ha reportado en pacientes tratados con indinavir.³³ La lipodistrofia relacionada con la TARAA se caracteriza hasta en 74% de los casos por hipertensión,⁴² la cual a su vez se asocia con resistencia a la insulina y con hipertrigliceridemia.⁴³

Trombofilia Los pacientes con VIH pueden desarrollar alteraciones de la coagulación como aumento de dímero D y deficiencia de proteína S.⁴⁴ Algunos marcadores de fibrinólisis inadecuada y de riesgo cardiovascular se encuentran elevados en asociación con hiperinsulinemia en pacientes con VIH y redistribución adiposa.⁴⁵

Disfunción endotelial Mediante ultrasonido de alta resolución de la arteria braquial, una técnica muy sensible y reproducible, se determinó que la vasodilatación mediada por flujo se encuentra afectada, lo que implica disfunción endotelial grave, en enfermos en tratamiento con IP, a diferencia de los seropositivos sin IP.⁴⁶

En la **figura 1** se resumen los factores de riesgo arterial asociados con el VIH y su tratamiento.

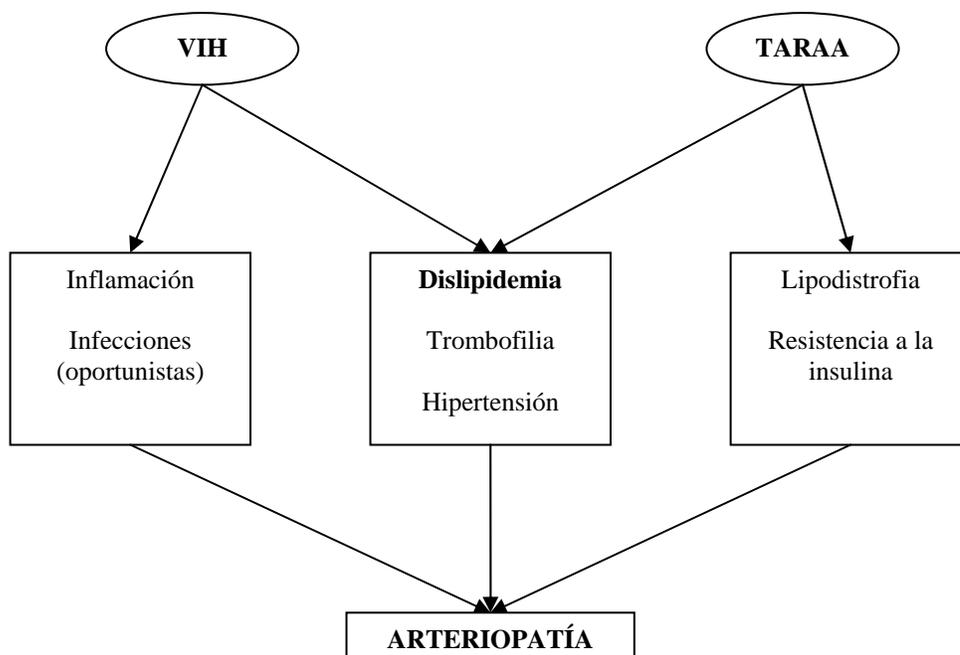


FIGURA 1. Mecanismos propuestos de daño arterial por el VIH y la TARAA

Evidencia clínica de posible enfermedad arterial coronaria temprana asociada con el VIH y la TARAA

Los primeros sujetos con VIH en quienes se encontró patología coronaria (en 1987) fueron 3 niños.¹⁴ En 1993 se publicaron los hallazgos de las autopsias de 8 seropositivos cuyo promedio de edad era 27 años (rango 23-32), en quienes las arterias coronarias mostraban lesiones distales y proximales, caracterizadas por aterosclerosis excéntrica obstructiva de 80 a 90% de la luz o fibrosis con engrosamiento de la media de 2 a 6 veces su espesor, así como esclerohialinosis de las arterias pequeñas. Lo más llamativo de estos casos era la ausencia de factores de riesgo cardiovascular.⁴⁷ La naturaleza acelerada de la aterosclerosis coronaria resaltaba en estos pacientes.⁴⁸ En 2001 se publicó un caso de arteritis coronaria asociada con VIH en un paciente muerto por infarto agudo del miocardio (IAM).⁴⁹ Debido a las consecuencias metabólicas aterogénicas de los IP, la historia de la cardiopatía isquémica en gente con VIH dio un enorme giro a mediados de la última década, convirtiéndose en uno de los focos de atención en el campo del SIDA.

En mayo de 1998 se publicó el primer reporte de dos casos de síndromes coronarios agudos en varones seropositivos jóvenes tratados con IP.⁵⁰ A partir de ese momento se fueron dando a conocer más casos similares, generalmente con pocos o ningún⁵¹ factores de riesgo coronario.^{14, 52, 53, 54, 55}

En el 2000 se publicó una serie de 14 pacientes infectados y con tratamiento antirretroviral (por lo menos con combinación de tres drogas), en quienes se confirmó EAC, con deterioro de la misma durante la terapia antirretroviral, de manera paralela a los cambios desfavorables del perfil de lípidos.⁵⁶ En el mismo año se describió el seguimiento de una serie francesa de 9 hombres con eventos coronarios agudos registrados de 1996 a 1999 de una cohorte de 700 pacientes infectados por VIH (1.3%).⁵⁷

En 2003 se publicó un análisis de 24 pacientes consecutivos con VIH admitidos por IAM y seguidos durante un promedio de 15 meses, el cual incluyó un grupo control de infartados negativos para VIH (pareados por edad, género y tipo de IAM); se concluyó que los casos tenían IAM a edades tempranas y de curso hospitalario benigno, aunque con mayor incidencia de eventos isquémicos después del egreso, así como de reestenosis y trombosis de prótesis endovasculares, y a pesar de eso mortalidad a mediano plazo baja.⁵⁸

Una serie mayor, de 51 casos de síndromes coronarios agudos (de un total de 8362 admisiones de pacientes con VIH, aproximadamente 6%), se publicó también en 2003; ésta con énfasis en la respuesta a la revascularización (percutánea o quirúrgica) a corto plazo “excelente” (mortalidad hospitalaria baja).⁵⁹ Mediante una “búsqueda exhaustiva en la literatura” de casos, series de casos y “artículos relacionados” se identificaron y publicaron en 2003 las características clínicas y angiográficas de 129 casos de enfermedad coronaria en pacientes con VIH (hombres 91%, edad 42±10 años, intervalo entre diagnósticos de infección por VIH y de EAC 72±60 meses, linfocitos CD4+ 313±209 células/mm³).⁶⁰ Posteriormente continuaron apareciendo series de casos cuyos autores sugerían la asociación de infección por VIH con síndromes coronarios agudos, concluyendo la necesidad de estudios epidemiológicos.⁶¹

Evidencia epidemiológica de posible EAC temprana asociada con VIH y TARAA

En 1999 se comenzaron a publicar estudios analíticos con comparación de frecuencias entre grupos relativamente más grandes de individuos.

En el primero, al dividir por uso de IP a 1324 alemanes con VIH, la tasa de IAM resultó significativamente mayor ($P = 0.025$) en la cohorte con IP (1.06/100 años paciente) que en la de pacientes con tratamiento antirretroviral sin IP (0.21/100 años paciente); la incidencia de IAM en la primera fue de 1.3% (5/373; 1995-1998).⁶²

Investigadores italianos publicaron en el 2000 la comparación de 544 pacientes manejados de 1989 a 1995 únicamente con ITRAN, con 498 tratados de 1996 a 1998 con combinaciones con más de una familia de antirretrovirales (TARAA); la incidencia de isquemia (diagnosticada por medio de electrocardiograma y prueba de esfuerzo) fue de 12% y 3%, respectivamente, concluyendo que la TARAA la había disminuido significativamente.¹⁶

En Estados Unidos se revisaron los expedientes de 16 enfermos con VIH y cardiopatía isquémica comprobada (8 con angina y 8 con IAM, incidencia 2% de 1999 a 2000) y de 32 controles seropositivos pareados por edad y género; publicando en 2002 el hallazgo de que los casos tenían significativamente más factores de riesgo cardiovascular, menores niveles de linfocitos CD4+ y mayor duración de exposición a ITRAN, mas ninguna diferencia en la duración de la exposición a IP.⁶³

En 2003, partiendo de 16 casos de seropositivos infartados (incidencia 6/1000 años paciente) y una base de datos nacional francesa, se concluyó que la incidencia de IAM era mayor que en la población general (2/1000 años-persona) y que típicamente se trataba de IAM sin antecedentes de angina en pacientes jóvenes con múltiples factores de riesgo; sin embargo no se llegó a conclusión alguna con respecto al papel de los IP.⁶⁴ En 840 pacientes con VIH y seguimiento de 5 años ocurrieron 17 eventos coronarios (6/1000 años-persona), de los cuales 16 estuvieron expuestos a TARAA. Dichos casos se compararon con el resto del grupo encontrando significativamente mayor edad, menor cuenta de linfocitos CD4+, mayor colesterol total y LDL y menor HDL; aunque no diferencias en duración de la TARAA, peso, glucosa ni tabaquismo.⁶⁵

En 2002 empezaron a darse a conocer resultados de estudios comparativos con muestras aún mayores.

Investigadores estadounidenses revisaron una cohorte de 5672 pacientes con VIH (de 9 clínicas) de 1993 a 2002. La frecuencia de IAM aumentó significativamente tras la introducción de IP en 1996 [prueba para tendencia: $P = 0.0125$; RM: 7.1, IC 95%: 1.6-44.3].⁶⁶

Ese mismo año se publicó el análisis de la cohorte del programa de cuidado médico Kaiser Permanente del norte de California. Tras 4.1 años (mediana) de seguimiento, ajustando por edad, las tasas de hospitalización por EAC e IAM, antes y después del uso de IP, no difirieron significativamente (6.2 y 6.7 eventos/1000 años-persona, respectivamente), tampoco comparando antes con después de cualquier terapia antirretroviral (5.7 vs 6.8). Sin embargo, la tasa de hospitalización por EAC sí fue significativamente mayor (6.5 vs 3.8, $P = 0.003$) y la de IAM más alta (4.3 vs 2.9, $P = 0.7$) en los infectados que en los seronegativos.⁶⁷

En 2003 se publicó el análisis de 36,766 pacientes atendidos por infección por VIH en clínicas de veteranos de Estados Unidos entre 1993 y 2001. Aproximadamente mil pacientes habían recibido IP durante por lo menos 48 meses y otros mil ITRNN durante un mínimo de 24 meses. Entre 1995 y 2001 las admisiones por enfermedad cardio y cerebrovascular disminuyeron de 1.7 a 0.9 por 100 años paciente, la mortalidad por cualquier causa de 21 a 5. Mediante análisis de regresión no se encontró relación entre ITRAN, IP o ITRNN y el riesgo de eventos cardio o cerebrovasculares, pero sí una reducción importante del riesgo de muerte por cualquier causa.⁶⁸

También en 2003 un grupo californiano analizó los datos administrativos de su población derechohabiente de Medicaid (28,513 infectados), encontrando mayor incidencia (1360 diagnósticos) de EAC (que incluía IAM, angina de pecho, aterosclerosis coronaria, cardiopatía isquémica y “enfermedad cardiovascular no especificada”) en seropositivos jóvenes (hombres ≤34 y mujeres ≤44 años) que en seronegativos, así como en pacientes de 18 a 33

años de edad que recibían terapia antirretroviral comparados con los seropositivos que no la tomaban (asociación ausente en otros grupos de edad).⁶⁹

El análisis de los sujetos con VIH de la Base de Datos Hospitalaria Francesa arrojó 60 casos de IAM de 1996 a 1999 (88,029 años persona), de ellos 49 expuestos a IP. En el modelo de Cox dicha exposición se asoció con un mayor riesgo de IAM (riesgo relativo 2.56, IC 95% 1.03-6.3). La razón de morbilidad estandarizada relativa a la población general masculina francesa fue de 0.8 (IC 95% 0.5-1.3) para expuestos a IP por menos de 18 meses, de 1.5 (IC 95% 0.8-2.5) para expuestos de 18 a 29 meses y de 2.9 (IC 95% 1.5-5) para expuestos por más de 29 meses.⁷⁰

En el segundo semestre de 2003 se dieron a conocer resultados de estudios prolectivos. Uno italiano (abierto) siguió 1551 pacientes con VIH durante un promedio de 36 meses. La incidencia anual acumulada de eventos coronarios fue de 10/1000 en el grupo con IP y de 0.8/1000 en los que no tomaban IP, la de IAM de 5/1000 en el primero y de 0.4/1000 en el segundo (P<0.001).⁷¹

A finales de 2003 el grupo multinacional DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) publicó un estudio de 23,468 pacientes (11 cohortes de Estados Unidos, Australia y varios países de Europa) de 1999 a 2001 (36,199 años persona), reportando un aumento significativo (P<0.001) de la incidencia de IAM conforme aumentaba la exposición a la terapia antirretroviral combinada (con IP o ITRAN): incremento en este riesgo de 26% por cada año más de exposición.⁷²

TABLA 1. Estudios de cohortes sobre asociación de VIH y/o TAR con eventos coronarios

estudio	población	n VIH(+)	periodo	grupo estudio	grupo comparación	desenlace	resultados	comentario
HOPS ⁶⁶	EU (9 clínicas)	5672	1993-2002	IP(+)	IP(-)	IAM	RM=7.1 IC 95%= 1.6-44	Cox: 6.5 IC 95%= 0.9-48
Kaiser Permanente ⁶⁷	EU (California)	4159	1996-2001	IP(+) TAR(+)	IP(-) TAR(-) VIH(-)	EAC IAM	IP(+vs(-): P=NS; TAR(+vs(-): P=NS; VIH(+vs(-): P=0.003	no ajustado
Veteranos ⁶⁸	EU (nacional)	36,766	1993-2001	ITRAN(+) IP(+) ITRNN(+)	ITRAN(-) IP(-) ITRNN(-)	ECV EVC	no asociación	disminución de mortalidad general
Medicaid ⁶⁹	EU (California)	28,513	1994-2000	TAR(+)	TAR(-) VIH(-)	EAC	TAR(+vs(-): P<0.001 (sólo 18-33 años); VIH(+vs(-): P<0.011 (sólo H≤34 y M≤44)	fuelle: solicitudes administrativas
FHDH ⁷⁰	Francia (68 hospitales)	73,336	1996-1999	IP(+)	IP(-)	IAM	RR=2.56 IC 95%= 1.03-6	asociación con duración
⁷¹	Italia (multicéntrico)	1551	1999-2002	IP(+)	IP(-)	angina IAM	RR=11.5 IC 95%= 2.7-49	abierto prospectivo
DAD ⁷²	21 países (11 cohortes)	23,468	1999-2001	TAR(+)	TAR(+)	IAM	RR= 1.26/año IC 95%= 1.12-1.41	2004: ⁷³ 1.17/año IC 95%= 1.11-1.24

TAR = terapia antirretroviral. n = tamaño de muestra. (+) = positivo. (-) = negativo. HOPS = HIV Outpatient Study. EU = Estados Unidos. NS = no significativo. ECV = enfermedad cardiovascular. EVC = enfermedad vascular cerebral. H = hombres. M = mujeres. FHDH = French Hospital Data Base on HIV. RR = riesgo relativo.

Resumiendo la información anterior (**tabla 1**), se han llevado a cabo algunos estudios de cohortes grandes para probar si los pacientes en tratamiento con IP tienen mayor riesgo de eventos coronarios agudos, comparando con terapias libres de IP,^{66, 67, 69, 70, 71} con resultados contradictorios. Sin embargo, estos estudios no se ocuparon de la magnitud del incremento del riesgo en pacientes con VIH y TARAA, comparados con la población no infectada con factores de riesgo cardiovascular similares. En un número menor de investigaciones se han incluido sujetos seronegativos como grupo control. Estos estudios de cohortes han demostrado que la incidencia de EAC sintomática^{67, 69} es mayor en pacientes seropositivos que en individuos no infectados. Sin embargo la validez de las conclusiones de todos estos estudios se ve seriamente comprometida por la falta de control satisfactorio de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

Evidencia de enfermedad coronaria subclínica

En los estudios descritos en los párrafos anteriores, los cuales representan la mayoría de los concernientes a cardiopatía isquémica y VIH, se toman como referencia eventos coronarios “duros” (generalmente sólo IAM). Sin embargo también se han llevado a cabo investigaciones encaminadas a detectar arteriopatía subclínica como marcador de daño coronario (**tabla 2**).

En un esfuerzo por detectar isquemia miocárdica silente un grupo francés practicó pruebas de esfuerzo a 99 seropositivos asintomáticos sin EAC conocida, encontrando datos de isquemia en 11 (11%), quienes comparados con los no isquémicos tenían significativamente mayor edad, obesidad troncal y nivel de colesterol.⁷⁴

En 2002 surgieron 2 estudios de medición tomográfica de calcio coronario en seropositivos sin EAC conocida. En uno piloto se realizaron tomografías computadas coronarias a 17 pacientes con TARA referidos para manejo de dislipidemia, comparándolos con controles seronegativos sin EAC pareados por edad, género y riesgo tradicional, de una base de datos universitaria de tomografías computadas. Setenta y seis por ciento de los casos presentó calcio coronario comparado con 63% de los controles ($P = 0.18$).⁷⁵

En la investigación más grande, se realizaron tomografías computadas a 60 hombres infectados por VIH con y sin tratamiento antirretroviral, las cuales se compararon con imágenes de controles no infectados pareados por edad, género y raza seleccionadas aleatoriamente de una base de datos de más de 9000 estudios. No se encontró diferencia significativa en el calcio coronario entre casos y controles (33% y 39%, respectivamente).⁷⁶

La aterosclerosis asintomática también se ha buscado con ayuda de diversas técnicas fuera del territorio coronario, asumiendo que se trata de un fenómeno arterial generalizado.

El estudio más antiguo de este tipo (1995) fue de 30 sujetos infectados por VIH pareados por género, edad, tabaquismo e hipertensión con 18 controles, a quienes se realizó ultrasonido (modo B y Doppler) de arterias cervicales, aorta abdominal y arterias femorales, no encontrando lesiones hemodinámica ni clínicamente significativas, aunque sí mayor frecuencia de placas en los seropositivos (37% vs 11%, $P = 0.05$).¹¹

En un estudio transversal (2001) la presencia de placas ateromatosas en arterias femorales y carótidas fue similar entre participantes infectados y no infectados tras el ajuste por confusores.⁷⁷

En 2004 se publicó un estudio de progresión de aterosclerosis evaluada mediante medición del grosor de las capas íntima y media de la carótida en 148 pacientes con VIH y 63 controles seronegativos pareados por edad y género. La duración media de la infección era de 11 años, la de tratamiento con IP de 3.3 años. La medición basal fue significativamente mayor en los primeros (0.91 ± 0.33 mm vs 0.74 ± 0.17 mm, $P = 0.0001$), con edad, colesterol LDL, índice tabáquico, raza “latina”, hipertensión e infección por VIH ($P = 0.001$) como predictores independientes. La progresión resultó significativamente mayor en los 121 pacientes seropositivos que en los 27 controles estudiados 1 año después (0.074 ± 0.13 mm vs -0.006 ± 0.05 mm, $P = 0.002$), con edad, raza latina y nadir de cuenta de linfocitos CD4+ ≤ 200 como predictores independientes.⁷⁸

En 2001 se publicó un estudio transversal de 37 adultos con VIH y terapia antirretroviral (22 con y 15 sin IP). En ellos se midió ultrasonográficamente la vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial, una técnica muy sensible y reproducible para evaluar la función endotelial. Los hallazgos consistieron en mayores niveles de colesterol total y de triglicéridos, así como dilatación mediada por flujo alterada, en el grupo con IP ($2.6 \pm 4.6\%$ vs $8.1 \pm 6.7\%$, $P = 0.005$).⁴⁶

Una investigación muy reciente (2005) no encontró una diferencia significativa en el grosor de la íntima/media de la carótida entre personas infectadas y no infectadas por el VIH pareadas por factores de riesgo tradicionales.⁷⁹

TABLA 2. Estudios sobre asociación de VIH y/o TAR con enfermedad arterial subclínica

lugar	n VIH(+)	grupo estudio	grupo comparación	maniobra	desenlace	Resultados	comentario
Francia ⁷⁴	99	VIH(+)		electrocardiograma esfuerzo	isquemia silenciosa	prevalencia= 11%	sin grupo de comparación
Cleveland Chicago ⁷⁵	17	VIH(+)	VIH(-)	tomografía computada	calcio coronario	P=NS	estudio piloto
Chicago ⁷⁶	60	VIH(+)	VIH(-)	tomografía computada	calcio coronario	P=NS	no ajustado
Francia ¹¹	30	VIH(+)	VIH(-)	ultrasonido cervical,	placas	P=NS	sin relevancia

				aórtico y femoral	ateromatosas		hemodinámica
Suiza ⁷⁷	186	VIH(+)	VIH(-)	ultrasonido femoral y carotídeo	engrosamiento íntimo-medial	P=0.02	P=NS tras ajuste
San Francisco ⁷⁸	148	VIH(+)	VIH(-)	ultrasonido carotídeo	engrosamiento íntimo-medial	P=0.0001	no ajustado
Madison ⁴⁶	37	IP(+)	IP(-)	ultrasonido braquial	vasodilatación mediada por flujo	P=0.005	indicativo de disfunción endotelial
Estados Unidos ⁷⁹	88	VIH(+) IP(+)	IP(-) VIH(-)	ultrasonido carotídeo	engrosamiento íntimo-medial	P=NS	no asociación con IP ni con VIH

TAR = terapia antirretroviral. n = tamaño de muestra. (+) = positivo. (-) = negativo. NS = no significativo.

JUSTIFICACIÓN

La TARAA ha aumentado dramáticamente la supervivencia de los sujetos infectados por el VIH, y en la actualidad ha surgido la preocupación de un posible aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura en estos pacientes. Se trata de un tema de gran interés tanto para la comunidad médica como para las autoridades de salud pública, dado que puede representar un cambio importante en la carga de la enfermedad asociada con la pandemia mundial de infección por VIH. Nuestros resultados tendrán que contrastarse con los obtenidos en países industrializados, ya que los factores de riesgo de aterosclerosis pueden variar importantemente entre las diversas regiones del mundo.

No existe aún evidencia consistente y metodológicamente sólida de si los pacientes infectados por el VIH que toman antirretrovirales están en mayor riesgo de padecer aterosclerosis prematura que sujetos no infectados, representativos de la población general, pareados por factores de riesgo clásicos.

Además, tratándose en la aterosclerosis de una enfermedad multifactorial, es posible que ciertas regiones vasculares específicas se afecten de manera diferente dependiendo del tipo de factores de riesgo;^{80, 81, 82} es decir, los hallazgos en vasos sanguíneos de territorios fuera del corazón no necesariamente son reflejo de lo que ocurre en la circulación cardíaca. Por lo tanto, es de gran interés estudiar la perfusión miocárdica en pacientes infectados por VIH sin síntomas de EAC.

La población mexicana tiene una frecuencia particularmente alta de ciertos factores de riesgo cardiovascular, como se ha señalado en estudios a nivel nacional que revelan que la prevalencia del síndrome metabólico es mayor en adultos mexicanos que en la población caucásica.^{83, 84}

OBJETIVO

Determinar si la infección por VIH aumenta la prevalencia de alteraciones de la perfusión miocárdica, en relación con sujetos sin VIH.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En pacientes infectados por el VIH, es mayor la prevalencia de alteraciones en la perfusión miocárdica en comparación con individuos sin la infección?

HIPÓTESIS

Este estudio se diseñó para probar la hipótesis de que los pacientes mexicanos infectados por el VIH tienen una probabilidad tres veces mayor (15% versus 5%) de presentar perfusión miocárdica anormal, medida mediante SPECT, que los individuos pareados por edad y género sin infección por VIH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se trata de un estudio transversal con muestreo por exposición.

Poblaciones y muestreo

De los 513 pacientes activos de la clínica de VIH del INCMNSZ efectuamos una selección aleatoria simple de 234 pacientes. De los 124 que se lograron contactar primero para invitarlos a participar 23 se rehusaron por razones no médicas. A los 101 restantes que aceptaron se les solicitaron familiares, vecinos o amigos con estatus de VIH negativo o desconocido, como voluntarios. A estos 109 voluntarios se les buscó infección por VIH mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA) y 4 resultaron positivos (confirmado por Western blot); estos últimos, junto con los 101 seropositivos anteriores, conformaron el grupo expuesto a VIH (n = 105). Los 105 restantes conformaron el grupo de comparación no infectado.

Ética

Cada uno de los 210 participantes recibió una hoja de informe para participar en el estudio (**anexo 1**) y firmó una carta de consentimiento informado (**anexo 2**), mismas que, junto con el protocolo del estudio, habían sido aprobadas previamente por el comité de ética del INCMNSZ.

Evaluaciones

De julio de 2003 a febrero de 2004 se obtuvieron, de manera prospectiva, exactamente los mismos datos de todos los participantes tanto seropositivos como seronegativos.

Cuestionario de factores de riesgo de EAC

Mediante una entrevista personal se aplicó un cuestionario sobre aspectos demográficos, de estilo de vida y de comorbilidad (**anexo 3**).

Características demográficas

Los sujetos no infectados se parearon con los pacientes seropositivos por **género** y por **edad** (± 5 años).

La **historia familiar de enfermedad vascular prematura** comprendía angina de pecho, infarto del miocardio y enfermedad vascular cerebral en hermano(a)s, p(m)adre, abuelo(a)s o hermano(a)s de p(m)adre antes de la edad de 60 años.

Antecedentes personales

El **índice tabáquico** se calculó de la siguiente manera:

- primero se interrogaba si se fumaba (cigarros) “actualmente”
 - o en caso de respuesta negativa si alguna vez se había fumado con regularidad
 - de un segundo “no” se derivaba un índice de cero
 - con un “sí” se preguntaba por
 - la edad al inicio del consumo regular y
 - el tiempo de abstinencia
 - o con los que (tomando en cuenta la edad al momento del estudio) se cuantificaba el *periodo de consumo*
 - el promedio máximo de cigarros por día que se había fumado durante un año
 - o que dividido entre 20 (cigarros por cajetilla) y multiplicado por el *periodo de consumo* (en años) resultaba en el índice tabáquico
 - o en caso de contestar “ocasionalmente” se investigaban
 - el número de días por semana y
 - de cigarros por día que sí se fumaba
 - cuyo producto dividido entre 7 (días por semana) daba como resultado el *promedio de cigarros por día* (actual)
 - si alguna vez se había fumado con regularidad
 - un nuevo “no” indicaba un índice de cero
 - un “sí” obligaba a indagar
 - o la edad al comienzo del consumo regular y
 - o el tiempo de haber dejado de hacerlo con regularidad
 - con los que (considerando la edad al día del estudio) se calculaban los *periodos de consumo regular* (anterior) y *ocasional* (actual)
 - o el promedio máximo de cigarros por día que se había fumado durante un año
 - el cual dividido entre 20 (cigarros por cajetilla) y multiplicado por el *periodo de consumo regular* (en años) constituía una parte del índice
 - misma que se sumaba a la obtenida multiplicando el *periodo de consumo ocasional* (en años) por el *promedio de cigarros por día* dividido entre 20 (cigarros por cajetilla) para establecer el índice tabáquico final
 - o en caso de responder “diariamente” se averiguaban
 - la edad de inicio de tabaquismo regular
 - con la que (restándosela a la edad al momento del estudio) se determinaba el *periodo de consumo*
 - el promedio de cigarros por día y
 - el promedio máximo de cigarros por día que se había fumado durante un año
 - que si coincidían se dividían entre 20 (cigarros por cajetilla) y se multiplicaban por el *periodo de consumo* (en años) para dar el índice tabáquico
 - los cuales se promediaban en caso de ser distintos para obtener la media general de cigarros por día
 - o cuya división entre 20 (cigarros por cajetilla) y multiplicación por el *periodo de consumo* (en años) resultaba en el índice tabáquico

Las preguntas (no así el cómputo) se extrajeron de un cuestionario de tabaquismo (MONICA Manual, Part III, Section 1) de 1992 basado en “Cardiovascular Survey Methods” de la Organización Mundial de la Salud (1982). Aquí se toman en cuenta la diferencia entre fumadores ocasionales y consuetudinarios y los detalles del tabaquismo en el pasado.

El índice de **actividad física** se construyó sumando los puntos asignados a las respuestas de las siguientes 4 preguntas:

- una acerca de la evaluación subjetiva de la actividad física general *durante el trabajo*
 - o sedentarismo (0 puntos)
 - o caminar frecuente sin cargar (10 puntos)
 - o caminar frecuente cargando o subiendo escaleras o pendientes (20 puntos)
 - o trabajo (manual) físicamente “pesado” (40 puntos)
- otra sobre el tiempo (en horas semanales) de *caminata fuera del trabajo*
 - o <2 horas por semana (1 punto)
 - o 2 a <3 h por semana (2 puntos)
 - o 3 a <4 h/semana (3 puntos)
 - o 4 a <5 h/sem (4 puntos)
 - o ≥5 (5 puntos)
- la tercera en cuanto a las horas semanales de *ejercicio “formal”* (por ejemplo fútbol, carrera o natación)
 - o 0 (0 puntos)
 - o <1 (3 puntos)
 - o 1 a 4 (9 puntos)
 - o >4 (15 puntos)
- la última en relación con el tiempo (por semana) dedicado a “*pasatiempos activos*”, tales como jardinería, mecánica, etc. (grado intermedio entre las 2 anteriores, que implica esfuerzo físico mayor al de caminar pero menor que el del “ejercicio formal”)
 - o <2 (2 puntos)
 - o 2 a <3 (4 puntos)
 - o 3 a <4 (6 puntos)
 - o 4 a <5 (8 puntos)
 - o ≥5 (10 puntos)

En estos reactivos se incluye la actividad física como parte del trabajo y durante el tiempo libre, en el segundo rubro tanto la implícita en las actividades cotidianas como el ejercicio “por hacer ejercicio”. Están basados en un cuestionario publicado en el año 2000 en la revista Public Health.⁸⁵

La calidad de la **dieta**, definida como la frecuencia de consumo de frutas, verduras, cereales, leguminosas, grasas de origen animal (saturadas) y grasas de origen vegetal (monoinsaturadas y poliinsaturadas), se evaluó mediante un cuestionario construido con base en 2 publicaciones.^{86, 87} Previamente se había verificado la reproducibilidad de todas las preguntas en una prueba piloto incluyendo finalmente a aquéllas para las que se obtuvo una $\kappa > 7$ ($P < 0.05$). El cuestionario se dividió en 3 dominios: frutas y verduras, cereales y leguminosas y aceites y grasas, con el fin de identificar aspectos específicos en cada uno de ellos:

- frutas y verduras
 - o frecuencia de consumo de
 - frutas y verduras como parte de la alimentación habitual
 - cítricos
 - vegetales de hojas verdes
 - vegetales amarillos o anaranjados
 - vegetales como botana
 - vegetales en comidas fuera de casa
- cereales y leguminosas
 - o frecuencia de consumo de
 - leguminosas
 - cereales integrales

- aceites y grasas
 - o frecuencia de
 - consumo de oleaginosas
 - preferencia por aceites vegetales en lugar de manteca o mantequilla para la preparación de alimentos
 - preferencia por el consumo de productos bajos en grasa
 - eliminación de la grasa visible de los alimentos
 - consumo de pescado
 - empleo de técnicas de preparación de alimentos con poca o nula adición de grasa

Para facilitar la interpretación de los resultados, el valor obtenido de cada dominio se transformó a una escala de 0 a 100: sustrayendo la menor calificación posible, dividiendo el resto entre el rango de la escala y multiplicando finalmente por 100. Así, valores cercanos a 100 indican mejor calidad de alimentación para cada rubro.

Para determinar el consumo de **alcohol** se interrogó si se ingerían bebidas alcohólicas por lo menos una vez por semana, en caso afirmativo cuántos días de la semana y cuántas copas cada día (en promedios), con lo que se calculó la media de copas por semana. Una copa equivale a 1.5 oz (un “caballito”) de bebida destilada, una copa de vino o una botella o lata de cerveza. A quienes ingerían bebidas alcohólicas menos de una vez por semana se les asignó un consumo de cero.

Fue necesario categorizar la variable ya que ambos grupos resultaron con medianas de cero. Se eligió tres copas semanales como punto de corte porque la cantidad asociada con disminución del riesgo cardiovascular en estudios epidemiológicos es de dos a seis copas por semana.⁸⁸

Finalmente, se averiguó acerca de la presencia, el tiempo desde el diagnóstico y el tratamiento actual de **diabetes** mellitus y de **hipertensión** arterial sistémica.

Química sanguínea

Tras un ayuno durante toda la noche, se extrajo sangre venosa periférica que se almacenó para posteriormente medir en ella los siguientes marcadores bioquímicos:

- **lípidos** triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, apolipoproteína A-I, apolipoproteína B y lipoproteína (a)
- **metabolismo de glucosa** glucosa e insulina
- **coagulación, nutrición e inflamación** fibrinógeno, homocisteína y PCRas

Características clínicas

Composición corporal

Posteriormente se realizó una evaluación antropométrica en los sujetos del estudio, por personal experimentado, la cual incluyó:

- **peso** con el individuo descalzo y con ropa muy ligera, redondeado a 100 g
- **talla** con el individuo descalzo, con la escápula y los glúteos en contacto con el estadímetro, los talones juntos y la cabeza posicionada con el plano de Francfort horizontal, durante una inspiración profunda, redondeada a 1 mm
- **circunferencia de cintura** con el individuo de pie, con el abdomen relajado, los brazos a los lados, los pies juntos y al final de una espiración normal; midiendo la menor circunferencia horizontal en el área (sin ropa) entre las costillas y la cresta iliaca, redondeada a 1 mm
- **pliegues cutáneos** subescapular, suprailiaco, tricípital y bicipital redondeados a 1 mm
- **análisis por impedancia bioeléctrica** para determinar la proporción de masa grasa

Medición de la **presión arterial** en reposo mediante el método auscultatorio.

SPECT

Todos los sujetos se sometieron a un estudio de perfusión (protocolo de un día de reposo-estrés), de acuerdo con los lineamientos de la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear.⁸⁹

La fase de reposo comenzó con la inyección intravenosa de 10 mCi de tecnecio 99 sestamibi, seguida por una comida rica en grasa para acelerar la depuración hepatobiliar, y culminó tras 60 minutos con la primera adquisición de imágenes. Bajo monitorización electrocardiográfica continua se infundió dipiridamol (0.56 mg/kg) durante 4 minutos, 3 minutos después, 30 mCi del mismo radiotrazador, y después una segunda comida rica en grasa. Tras 60 minutos se obtenía el segundo juego de imágenes (32) a intervalos de 6° a lo largo de un arco de 180°, con una gammacámara rotatoria.

En cada sujeto se estudiaron 20 territorios miocárdicos tomando en cuenta el número y la gravedad de los defectos de perfusión, de acuerdo con la siguiente descripción: en estrés 0 es sin defecto; y 1, 2 y 3 hipoperfusión leve, moderada y grave, respectivamente; durante el reposo 0 es sin defecto, 1 y 2 reversión de la hipoperfusión de manera completa y parcial, y 3 irreversible. Se consideró una SPECT anormal en caso de cualquier calificación diferente a 0.

Se utilizaron las siguientes convenciones para definir los territorios irrigados por las 3 principales arterias coronarias: anterior, anteroseptal y anterolateral, por la descendente anterior; inferior e inferoseptal, por la derecha; y lateral y posterolateral, por la circunfleja. Los defectos apicales se asignaron a la arteria con territorios adyacentes anormales.

La hipoperfusión que mejoraba con el estrés se definió como reversibilidad reversa; la hipoperfusión durante el estrés que mejoraba con el reposo, como isquemia, y la ausencia de perfusión en ambas fases, como necrosis.

Las imágenes se interpretaron por un experto en cardiología nuclear.

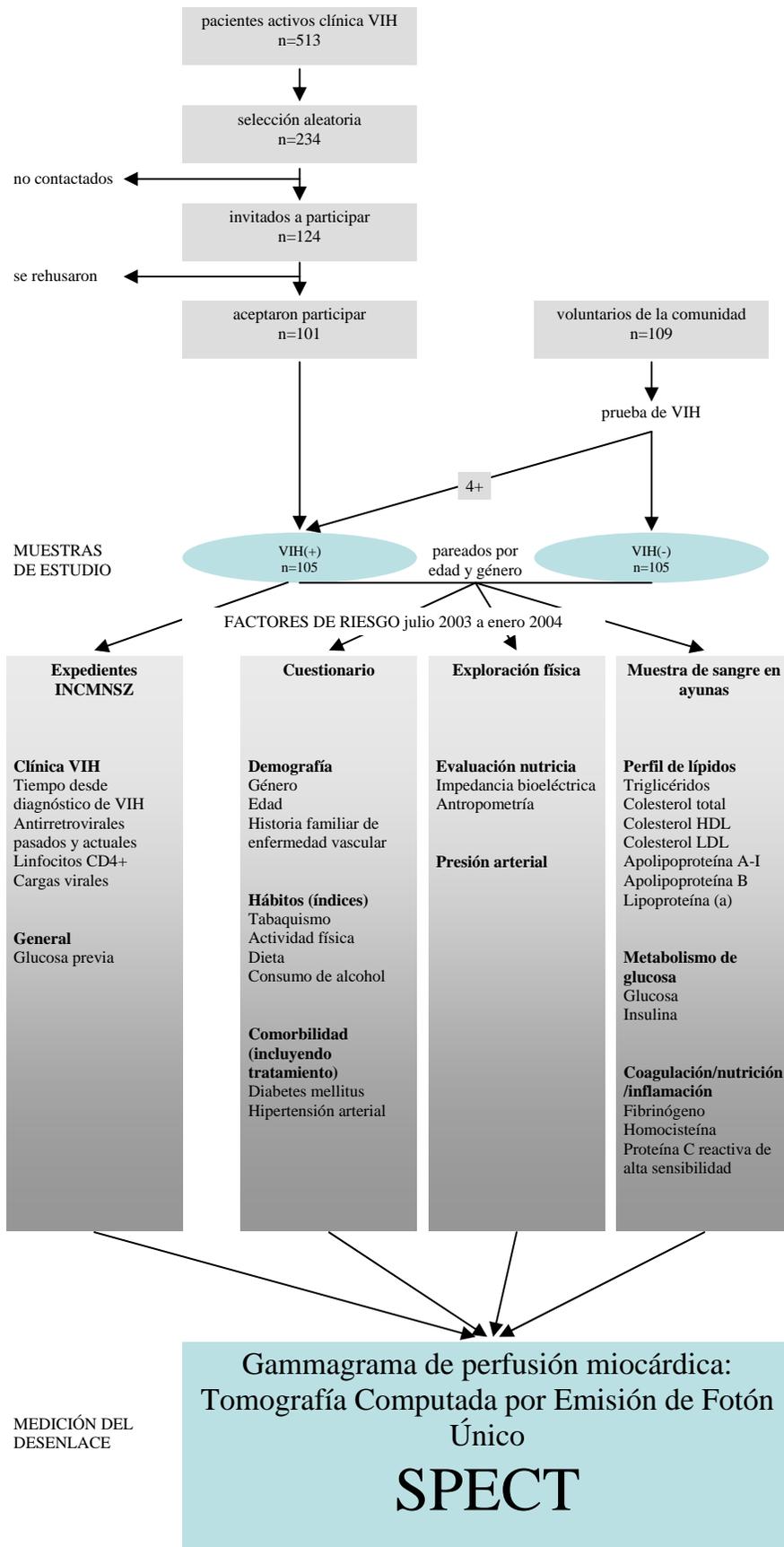
Información exclusiva de los pacientes infectados por VIH

La información adicional de los pacientes seropositivos

- tiempo de diagnóstico de infección por **VIH**
- cuenta de linfocitos **CD4+**
- **carga viral** de VIH en plasma
- duración de la **terapia antirretroviral**, desglosando por familia de medicamentos (ITRAN, IP, ITRNN)

se obtuvo de los expedientes clínicos del INCMNSZ.

En la página siguiente se esquematiza el diseño del estudio (**figura 2**).



Cegamiento

El personal encargado de la evaluación nutricia, de la medición de la presión arterial y de la interpretación de los estudios de perfusión, desconocía si los sujetos que estaba evaluando eran seropositivos o seronegativos.

Definiciones operacionales

El **tabaquismo activo** se definió como consumo de cigarrillos en la actualidad (independientemente de la cantidad).

Para llegar al diagnóstico de **diabetes** se requería por lo menos uno de los siguientes criterios:

- glucemia venosa en ayunas ≥ 126 mg/dL
- ingestión diaria de medicamentos hipoglucemiantes
- diagnóstico de diabetes establecido antes del estudio (por interrogatorio) *más* antecedente de glucemia ≥ 200 mg/dL (consignado en el expediente del INCMNSZ, por lo tanto sólo aplicable a los pacientes seropositivos)
- historia de glucemia ≥ 200 mg/dL en 2 fechas diferentes (consignado en el expediente del INCMNSZ, por lo tanto sólo aplicable a los pacientes seropositivos)

La **glucosa en ayunas anormal** se consideró cuando ésta resultó de 100 a 125 mg/dL y no se cumplía ninguno de los requisitos para diagnosticar diabetes arriba detallados.⁹⁰

Como índice de **resistencia a la insulina** se utilizó el Homeostasis Model Analysis (HOMA), cuya fórmula es: insulina (en $\mu\text{U/mL}$) multiplicada por glucosa (en mmol/L) dividida entre 22.5.⁹¹

El **síndrome metabólico** se diagnosticó de acuerdo con el reporte del Panel de Tratamiento del Adulto III (ATP III).⁹² Se requieren 3 de los siguientes 5 criterios:

- obesidad abdominal: circunferencia de cintura >102 cm en hombres o >88 cm en mujeres
- triglicéridos ≥ 150 mg/dL
- colesterol HDL <40 mg/dL en hombres o <50 mg/dL en mujeres
- presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg
- glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dL

La **hipertensión** arterial se consideró cuando se detectó presión sistólica ≥ 140 mm Hg, diastólica ≥ 90 mm Hg o en caso de tratamiento farmacológico antihipertensivo.

La predicción del riesgo de EAC a 10 años (mediante el **índice de Framingham**) se basó en la definición establecida por el ATP III (**anexo 4**).⁹²

Tamaño de muestra

Este estudio se diseñó para detectar, con un poder del 80%, una diferencia de 3:1 en la prevalencia de SPECT anormal (15% en seropositivos vs 5% en seronegativos).

Utilizando el método de arcoseno⁹³ se calculó que se necesitaban 105 sujetos en cada grupo (error $\alpha = 5\%$ unimarginal).

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron con medianas e intervalo intercuartilar (IIC), las variables discretas con porcentajes y sus IC 95% conforme a la distribución binaria.

La significancia estocástica se calculó con las pruebas U de Mann-Whitney, exacta de Fisher o χ^2 de Pearson, de acuerdo con el tipo de variable y su distribución. Un valor de $P \geq 0.05$ se consideró no significativo.

La magnitud de la asociación entre VIH y SPECT anormal se estimó calculando la RM (cruda y ajustada por potenciales confusores) y su IC 95% mediante el análisis de regresión logística condicionada.

Todos los datos se capturaron por duplicado y los análisis estadísticos se realizaron con los programas SPSS for Windows (versión 10.0) y EGRET (versión 1.02.10).

Financiamiento

Este estudio fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (#2002-C01-42074).

RESULTADOS

Pacientes positivos para VIH

La mediana de tiempo desde el diagnóstico de infección por el VIH y la fecha del estudio, en los 105 pacientes seropositivos fue de 55.8 meses (IIC = 32.6-80.3).

Noventa y dos por ciento se encontraba con terapia antirretroviral combinada, con una mediana de duración de 41.8 meses (IIC = 22.4-71.6); los 8 pacientes restantes eran vírgenes a antirretrovirales. Todos los pacientes en tratamiento habían estado expuestos a ITRAN (mediana de los 105: 38.7 meses; IIC = 19.3-69.3), 70 (67%) a IP (mediana de los 105: 18.7 meses; IIC = 0-48.8) y 68 (65%) a ITRNN (mediana de los 105: 9.3 meses; IIC = 0-24).

Excluyendo a los 4 individuos en los que el diagnóstico de infección por VIH se hizo al momento de reclutarlos, la mediana del nadir de linfocitos CD4+ fue de 146 células/mm³ (IIC = 63-261).

La proporción de pacientes con carga viral indetectable (por lo menos 2 consecutivas de <50 copias/mL) fue de 73%; con carga detectable tras haber logrado niveles indetectables, de 6%, y de pacientes en quienes nunca se había documentado carga indetectable en por lo menos 2 exámenes consecutivos, de 21%.

Factores de riesgo de EAC en ambos grupos de estudio

La comparación de las frecuencias de factores de riesgo cardiovascular entre seronegativos y seropositivos se muestra en las **tablas 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9**.

TABLA 3. Características demográficas

	VIH(-) n = 105	VIH(+) n = 105	Valor de P
Género masculino*	85 (81%)	85 (81%)	NS
Edad (años)†	38 (31-47)	37 (32-44)	NS
Historia familiar de enfermedad vascular temprana*	15 (14%)	22 (21%)	NS

*datos en número (%). NS = no significativo. †datos en mediana (IIC).

Los sujetos seronegativos se parearon con los pacientes infectados por género y por edad (± 5 años).

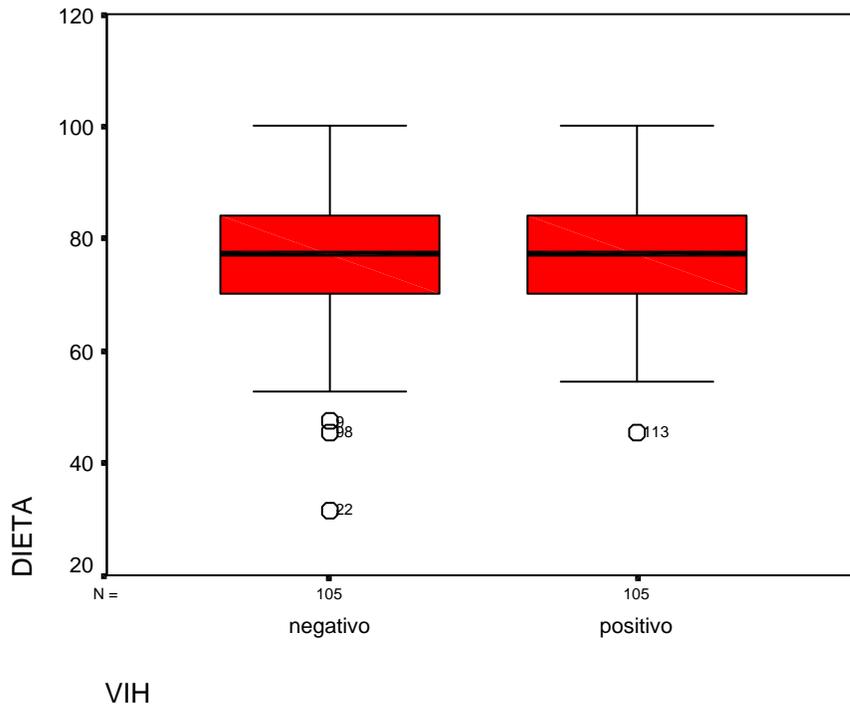
TABLA 4. Estilo de vida

	VIH(-) n = 105	VIH(+) n = 105	Valor de P
Tabaco (índice)†	0 (0-10)	0 (0-7)	NS
Tabaquismo activo*	45 (43%)	34 (32%)	NS
Actividad física (índice)†	24 (13-31)	17 (10-27)	0.03
Dieta (índice)†	77 (70-84)	77 (70-84)	NS
Alcohol (copas/semana)†	0 (0-1)	0 (0-0)	0.002
<3 copas de alcohol por semana*	85 (81%)	98 (93%)	0.007

†datos en mediana (IIC). NS = no significativo. *datos en número (%).

Los seropositivos tuvieron actividad física y consumo de alcohol significativamente menores.

FIGURA 3. Comparación de la distribución de la dieta entre seronegativos e infectados



La **figura 3** muestra la distribución diferente de los valores de la variable “dieta”, a pesar de medianas e IIC iguales en ambos grupos.

TABLA 5. Características físicas (composición corporal y presión arterial)

	VIH(-) n = 105	VIH(+) n = 105	Valor de P
Masa grasa (%)†	28 (24-31)	24 (20-27)	<0.001
Índice de masa corporal (kg/m²)†	28.8 (26.3-32)	25.5 (23-27.9)	<0.001
Circunferencia de cintura (cm)†	94 (88-100)	87 (82-91)	<0.001
Relación de pliegues cutáneos (extremidades/tronco)†	0.73 (0.56-0.87)	0.59 (0.48-0.73)	<0.001
Hipertensión arterial*	33 (31%)	18 (17%)	0.016

†datos en mediana (IIC). *datos en número (%).

Los individuos no infectados mostraron porcentaje de grasa corporal, índice de masa corporal y circunferencia de cintura, así como prevalencia de hipertensión arterial, mayores, sin embargo los seropositivos resultaron con la relación de pliegues cutáneos periféricos/centrales menor, es decir con distribución más centrípeta de grasa corporal.

TABLA 6. Perfil de lípidos

	VIH(-) n = 105	VIH(+) n = 105	Valor de P
Triglicéridos (mg/dL)†	155 (99-255)	230 (156-345)	<0.001
Colesterol total (mg/dL)†	186 (163-219)	173 (148-210)	NS
Colesterol HDL (mg/dL)†	36 (32-42)	33 (29-40)	0.018
Colesterol LDL (mg/dL)†	114 (92-138.5)	91 (74-119.5)	<0.001
Apolipoproteína A-I (mg/dL)†	98 (88-106)	93 (86-105)	NS
Apolipoproteína B (mg/dL)†	100 (88-118)	98 (81-116)	NS
Lipoproteína (a) (mg/dL)†	6.7 (3.3-20.1)	7.3 (3.5-15)	NS

†datos en mediana (IIC). NS = no significativo.

La mediana de triglicéridos fue significativamente mayor, y la de colesterol HDL más baja, en los infectados en comparación con los seronegativos.

Debido a la subestimación que conlleva calcular el colesterol LDL en presencia de niveles elevados de triglicéridos, en esta muestra con alta prevalencia de hipertrigliceridemia se tomaron en cuenta las cifras de apolipoproteína B en lugar de las de colesterol LDL.

TABLA 7. Metabolismo de glucosa

	VIH(-) n = 105	VIH(+) n = 105	Valor de P
Glucosa (mg/dL)†	92 (85-100.5)	89 (84-96)	NS
Glucosa en ayunas anormal*	18 (17%)	11 (11%)	NS
Diabetes mellitas*	9 (9%)	11 (11%)	NS
Insulina (μU/mL)†	10.6 (7.3-16.7)	10.2 (6.8-16.4)	NS
Resistencia a la insulina (HOMA)†	2.56 (1.68-3.93)	2.44 (1.57-3.77)	NS
Síndrome metabólico*	36 (34%)	25 (24%)	NS

†datos en mediana (IIC). NS = no significativo. *datos en número (%).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables relacionadas con el metabolismo de la glucosa.

TABLA 8. Coagulación, nutrición e inflamación

	VIH(-) n = 105	VIH(+) n = 105	Valor de P
Fibrinógeno (caso/testigo)†	1.16 (0.97-1.35)	1.09 (0.88-1.47)	NS
Homocisteína (μmol/L)†	11.1 (9.2-13.4)	10.7 (8.2-13.1)	NS
Proteína C reactiva de alta sensibilidad (mg/L)†	1.7 (0.9-4.3)	2.4 (1-6.3)	0.034

†datos en mediana (IIC). NS = no significativo.

La mediana PCR fue significativamente mayor en los infectados en comparación con los seronegativos.

TABLA 9. Riesgo de EAC

	VIH(-) n = 105	VIH(+) n = 105	Valor de P
Riesgo de EAC a 10 años (índice de Framingham) (%)†	2 (1-6)	1 (1-3)	NS
Riesgo de EAC a 10 años <10%*	85 (81%)	92 (88%)	NS
Riesgo de EAC a 10 años 10-20%*	17 (16%)	13 (12%)	NS
Riesgo de EAC a 10 años >20%*	3 (3%)	0	NS

†datos en mediana (IIC). NS = no significativo. *datos en número (%).

El riesgo de EAC a 10 años con base en el índice de Framingham no fue diferente entre infectados y seronegativos.

Factores asociados con hallazgos anormales en la SPECT

Posteriormente se analizó la relación entre cada uno de los factores de riesgo cardiovascular expuestos en las tablas 3 a 9 y una SPECT anormal (**tabla 10**).

TABLA 10. Comparación entre pacientes con perfusión miocárdica anormal y sin alteraciones

	SPECT(-) n = 197	SPECT(+) n = 13	Valor de P
Género masculino*	158 (80%)	12 (92%)	NS
Edad (años)†	37 (31-45)	41 (38-50)	NS
Historia familiar de enfermedad vascular temprana*	37 (19%)	0 (0%)	NS
Tabaco (índice)†	0 (0-7)	1 (0-22)	NS
Tabaquismo activo*	72 (37%)	7 (54%)	NS
Actividad física (índice)†	20 (13-30)	25 (7-34)	NS
Dieta (índice)†	77 (70-84)	75 (70-84)	NS
Alcohol (copas/semana)†	0 (0-1)	0 (0-0)	NS
<3 copas de alcohol por semana*	171 (87%)	12 (92%)	NS
Masa grasa (%)†	25 (21-31)	26 (24-31)	NS
Índice de masa corporal (kg/m ²)†	26.7 (24.2-29.2)	28.8 (25.6-30.8)	NS
Circunferencia de cintura (cm)†	90 (84-96)	95 (90-99)	0.03
Relación de pliegues cutáneos (extremidades/tronco)†	0.65 (0.52-0.82)	0.69 (0.54-0.74)	NS
Hipertensión arterial*	45 (23%)	6 (46%)	NS
Triglicéridos (mg/dL)†	180 (125-294)	210 (152-369)	NS
Colesterol total (mg/dL)†	181 (156-215)	181 (156-206)	NS
Colesterol HDL (mg/dL)†	35 (30-40)	37 (29-44)	NS
Colesterol LDL (mg/dL)†	106 (84-132)	82 (67-116)	NS
Apolipoproteína A-I (mg/dL)†	96 (87-105)	98 (86-117)	NS
Apolipoproteína B (mg/dL)†	99 (84-117)	97 (92-110)	NS
Lipoproteína (a) (mg/dL)†	7.3 (3.4-16.5)	5 (2.8-12.3)	NS
Glucosa (mg/dL)†	90 (84-97)	92 (89-100)	NS
Glucosa en ayunas anormal*	27 (14%)	2 (15%)	NS
Diabetes mellitas*	19 (10%)	1 (8%)	NS
Insulina (μU/mL)†	10.2 (6.9-16.5)	12.7 (8.2-17.7)	NS
Resistencia a la insulina (HOMA)†	2.49 (1.62-3.8)	3 (2.28-4.39)	NS
Síndrome metabólico*	55 (30%)	6 (46%)	NS
Fibrinógeno (caso/testigo)†	1.13 (0.91-1.41)	1.15 (1.02-1.30)	NS
Homocisteína (μmol/L)†	10.8 (8.7-13.2)	12 (9-15)	NS
PCRas (mg/L)†	2.1 (0.9-4.8)	1.5 (0.9-4.1)	NS
Riesgo de EAC a 10 años (índice de Framingham) (%)†	2 (1-6)	4 (2-10)	0.048
Riesgo de EAC a 10 años <10%*	168 (85%)	9 (69%)	NS
Riesgo de EAC a 10 años 10-20%*	26 (13%)	4 (31%)	NS
Riesgo de EAC a 10 años >20%*	3 (2%)	0 (0%)	NS

*datos en número (%). NS = no significativo. †datos en mediana (IIC).

Dos variables se asociaron significativamente: los sujetos con SPECT anormal tenían circunferencia de cintura más larga (95 vs 90 cm; P = 0.03), y un riesgo predicho de EAC a 10 años, según el índice de Framingham, más elevado (4 vs 2%; P = 0.04).

La prevalencia de perfusión miocárdica anormal en pacientes seropositivos fue de 4.8% (IC 95% = 1.5-10.8) y de 7.6% (IC 95% = 3.3-14.5) en los seronegativos.

La RM cruda y ajustada (por la circunferencia de cintura y por el riesgo predicho de EAC a 10 años), como medida de asociación entre VIH y SPECT anormal, mostró no ser diferente de la unidad (**tabla 11**); es decir, no se encontró evidencia de mayor riesgo de perfusión miocárdica anormal en pacientes infectados.

TABLA 11. Asociación entre infección por VIH y perfusión miocárdica anormal por SPECT

	VIH (-) n = 105	VIH(+) n = 105	Valor de P
Número de SPECT anormales (%)	8 (7.6)	5 (4.8)	NS
RM cruda (IC 95%)	Referencia	0.62 (0.20-1.91)	NS
RM ajustada por circunferencia de cintura y por riesgo de EAC a 10 años (índice de Framingham) (IC 95%)	Referencia	0.54 (0.13-2.25)	NS

NS = no significativo.

El número de arterias coronarias y de territorios miocárdicos afectados no fue significativamente diferente entre los grupos (**tabla 12**).

TABLA 12. Comparación de tipo de imagen alterada entre sujetos infectados y no infectados con SPECT anormal

VIH(-) n = 8				VIH(+) n = 5			
Vasos	Reversibilidad reversa	Isquemia	Necrosis	Vasos	Reversibilidad reversa	Isquemia	Necrosis
#	territorios (gravedad)	territorios (gravedad)	territorios (gravedad)	#	territorios (gravedad)	territorios (gravedad)	territorios (gravedad)
2	8 (2)	4 (1)	0	2	17 (1)	0	0
2	3 (3)	3 (3)	0	1	4 (2)	4 (3)	0
2	17 (3)	0	0	1	0	4 (2)	0
1	0	6 (3)	4 (2)	1	5 (2)	0	0
1	0	4 (2)	0	1	3 (2)	0	0
1	2 (3)	0	0				
1	2 (2)	0	0				
1	2 (2)	0	0				
>1: #: 3 %: 37	6 75	4 50	1 12	>1: 1 20	4 80	2 40	0 0

DISCUSIÓN

Con base en la descripción de que el uso de los IP se acompaña por cambios metabólicos potencialmente aterogénicos, en los últimos años se han seguido cohortes retrospectivas con un número grande de pacientes infectados por VIH para determinar si la TARAA con IP, en comparación con esquemas de antirretrovirales sin IP, aumenta el riesgo de eventos coronarios agudos.^{66, 67, 68, 70, 71} Sus resultados no son convincentes, pues dos de estos estudios concluyeron que no existe relación alguna^{67, 68} y los tres restantes, que sí.^{66, 70, 71}

Tampoco se ha demostrado de manera clara que exista asociación entre la terapia antirretroviral y la EAC sintomática, comparando con individuos seropositivos sin tratamiento.^{68, 69}

El grupo de estudio DAD documentó un aumento en el riesgo de IAM calculado en 17% por cada año de exposición a la terapia antirretroviral combinada,⁷³ sin embargo es aún incierto qué tanto este riesgo creciente es explicable por la terapia per se y qué tanto por la edad.

Por lo tanto, se requieren estudios analíticos con sujetos libres de VIH como grupo control, para poder medir el efecto combinado de la infección viral crónica y su tratamiento sobre la probabilidad de EAC acelerada.

Algunos estudios han argumentado que la tasa de diagnóstico (administrativo) de EAC⁶⁹ y de hospitalizaciones por EAC⁶⁷ es mayor en seropositivos que en seronegativos. Sin embargo, esta conclusión podría estar sesgada por diferentes prevalencias, entre ambos grupos, de los factores de riesgo tradicionales (como tabaquismo, historia familiar, ejercicio, dieta, etc.); es decir, en dichos estudios no se ajustó por estos posibles confusores, además de que existe la posibilidad de sesgo por sospecha diagnóstica en los casos seropositivos.

Otros estudios han investigado alteraciones arteriales carotídeas y femorales como mediciones sustitutas de EAC,^{77, 78} lo cual podría no ser válido ya que regiones arteriales distintas podrían estar afectadas de manera desigual, dependiendo de los factores de riesgo.^{80, 81, 82} Esto es, que el VIH y/o la TARAA podrían dañar en magnitud diferente las coronarias en comparación con otras arterias.

Además, las anomalías estructurales de los vasos sanguíneos generan niveles heterogéneos de compromiso de la perfusión, ya que ésta depende del grado de estenosis, así como de la circulación colateral.

Por lo tanto, es importante investigar la traducción funcional (la perfusión) de los cambios estructurales (como acumulación de calcio coronario) en individuos infectados por VIH.

En el momento actual no se ha publicado estudio alguno, que incluya un grupo negativo para VIH, que evalúe la perfusión miocárdica en pacientes seropositivos sin EAC conocida.

En este estudio se valoró la perfusión miocárdica mediante SPECT, un método no invasor, altamente sensible y específico.^{94, 95} Se sabe que esta técnica aumenta el valor predictivo de la información, tanto clínica como de la prueba de esfuerzo, en poblaciones asintomáticas con un bajo riesgo coronario.⁹⁶ Se escogió esta técnica para detectar la enfermedad en sus estadios tempranos, antes del desarrollo de eventos coronarios.

Además, es de especial interés estudiar una muestra de mexicanos ya que nuestra población se caracteriza por una prevalencia particularmente alta de síndrome metabólico.^{83, 84}

Este estudio se diseñó cuidadosamente para minimizar sesgos de selección, ya que todos los pacientes que acudían regularmente a nuestra clínica de VIH tuvieron la misma probabilidad de participar.

Los participantes seronegativos provenían de la comunidad (parientes, amigos y vecinos) con el objetivo de incluir un grupo de comparación representativo de la población general (de igual edad y sexo) en cuanto a la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Nuestro objetivo también fue estudiar individuos socioculturalmente similares (diferentes sólo por el estatus de VIH). De hecho, la distribución de los valores de triglicéridos, de colesterol HDL y de glucosa en nuestro grupo seronegativo fue similar a la obtenida en un estudio a nivel nacional.⁸⁴ Al comparar con los datos de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) de 1993, los sujetos no infectados tendieron a niveles menores de apolipoproteína A-I y mayores tanto de apolipoproteína B como de índice de masa corporal, sin embargo a cifras menores de presión arterial tanto sistólica como diastólica (**tabla 13**).

TABLA 13. Sujetos no infectados (n = 105) comparados con la población general mexicana (ENEC)

	105 (100%) seronegativos...		
	... abajo de la percentila 10...	... entre las percentilas 10 y 90...	... arriba de la percentila 90...
	... de la población general mexicana...		
... con respecto a las siguientes variables:			
Triglicéridos	12 (12%)	80 (77%)	12 (12%)
Colesterol HDL	10 (10%)	90 (87%)	4 (4%)
Apolipoproteína A-I	33 (32%)	71 (69%)	0 (0%)
Apolipoproteína B	0 (0%)	66 (63%)	38 (37%)
Glucosa	8 (8%)	90 (87%)	6 (6%)
Índice de masa corporal	2 (2%)	78 (75%)	24 (23%)
Presión arterial sistólica	33 (32%)	67 (64%)	4 (4%)
Presión arterial diastólica	21 (21%)	80 (77%)	3 (3%)

Para evitar el sesgo de sospecha diagnóstica el cardiólogo nuclear que interpretó las SPECT se encontraba enmascarado al estatus de VIH de los sujetos del estudio.

Finalmente, nuestro tamaño de muestra fue suficiente para tener una buena precisión del riesgo relativo: si en efecto existe una relación entre infección por VIH y perfusión miocárdica anormal, la magnitud de asociación no sería mayor a 2.25 veces (con 95% de probabilidad) de acuerdo con el IC alrededor del valor muestral que obtuvimos en nuestro estudio (**tabla 11**).

Es interesante que no hayamos encontrado una mayor tasa de anomalías de perfusión miocárdica (como lo habíamos postulado en nuestra hipótesis) en nuestra población infectada, a pesar de que la mayoría de nuestros pacientes seropositivos tenía niveles altos de PCRas (considerada como un predictor de EAC) y había estado expuesta a la infección por VIH y a la terapia antirretroviral combinada, durante varios años. De hecho, la extensión y la gravedad de las anomalías de perfusión encontradas en los sujetos con SPECT anormal fueron similares entre seronegativos y seropositivos (**tabla 12**). Las posibles explicaciones para este resultado negativo se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Pudo haber sido insuficiente el tiempo de exposición a antirretrovirales. Sin embargo llama la atención el hecho de que en otros estudios,^{70, 72} en los que encontraron aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares con la terapia antirretroviral, el tiempo de exposición a la misma y a IP era muy similar al de nuestro estudio (medianas de 3.2 y 1.5 años, respectivamente).
2. Nuestros pacientes infectados pudieron haber tenido menor exposición a ciertos factores de riesgo conocidos, comparado con otras poblaciones estudiadas. Un tercio de nuestros infectados era fumador activo, contra 59% en la cohorte suiza⁹⁷ y 56% en las 11 cohortes que integran el grupo de estudio DAD.⁷² De hecho, ninguno de nuestros infectados tenía un riesgo de EAC (según el índice de Framingham) mayor a 20%, contra casi 5% de los pacientes de la cohorte suiza.⁹⁷ En un estudio estadounidense el riesgo promedio de EAC (índice de Framingham) fue de 7.5%, contra nuestra mediana de 1%. Dicha diferencia podría deberse a la inclusión de individuos mayores (42 años) más fumadores (51%) en el primero. Por lo tanto, es posible que para que exista un efecto significativo del VIH y de su tratamiento sobre la EAC prematura se requiera la coexistencia importante de otros factores predisponentes (distintos de la infección) como el tabaquismo.
3. Nuestros pacientes infectados no tuvieron una mayor prevalencia de alguno de los perfiles de dislipidemia considerados como altamente aterogénicos. En la actualidad, la razón apolipoproteína B/apolipoprotein A-I se considera el mejor predictor de riesgo de EAC en la población general,⁹⁸ y este índice no fue significativamente diferente entre los sujetos infectados y no infectados en nuestro estudio. A pesar de que los pacientes con VIH mostraron tener triglicéridos más altos y colesterol HDL más bajo, es muy posible que éstos no sean altamente aterogénicos ya que los niveles de apolipoproteína B no estuvieron más elevados (**tabla 14**).

TABLA 14. Comparación de perfiles de lípidos altamente aterogénicos entre sujetos seropositivos y no infectados

Dislipidemia	VIH(-) n = 105	VIH(+) n = 105	Valor de P
Apo B/Apo A-1 (quintilas mayor vs 4 menores)	19 (18%)	23 (22%)	NS
Triglicéridos \geq 150 mg/dL + Apo B $>$ p90	33 (31%)	39 (37%)	NS
Colesterol HDL $<$ 40 mg/dL + Apo B $>$ p90	26 (25%)	30 (29%)	NS
Colesterol total \geq 300 mg/dL	1 (1%)	5 (5%)	NS
Triglicéridos \geq 500 mg/dL	4 (4%)	7 (7%)	NS
Colesterol total \geq 300 mg/dL o triglicéridos \geq 500 mg/dL	5 (5%)	10 (10%)	NS

Apo = apolipoproteína. NS = no significativo. p90 = percentila 90 de la población general mexicana: $>$ 108 mg/dL en hombres y $>$ 98.7 mg/dL en mujeres (ENEC).

4. El grupo de no infectados tuvo una tasa mayor de ciertos factores de riesgo conocidos, específicamente circunferencia de cintura y riesgo de EAC a 10 años. Éstos a su vez mostraron ser predictores de una SPECT anormal, por lo que nuestra estimación de la asociación entre VIH y la perfusión miocárdica anormal pudo haber estado confundida con un efecto espurio hacia la hipótesis nula. Sin embargo, el análisis siguió mostrando la ausencia de asociación entre VIH y SPECT anormal incluso tras ajustar por estos factores independientes, en el análisis multivariado (**tabla 11**).
5. La infección por VIH y su tratamiento podrían, de hecho, no aumentar el riesgo de EAC. La conclusión de otros estudios epidemiológicos que han incluido un grupo de comparación de individuos no infectados y que proponen una relación entre la infección e incidencia aumentada de eventos coronarios sintomáticos, podría estar distorsionada hacia una asociación espuria debida a confusión por factores de riesgo cardiovascular no relacionados con el VIH, así como por sesgos de sospecha diagnóstica. Tanto la falta de un grupo control satisfactorio de individuos no expuestos a VIH, como el ajuste inadecuado por factores de riesgo tradicionales, son motivo de inquietud acerca de la validez de las conclusiones de estos estudios. Además, estas cohortes fueron retrospectivas y la medición del desenlace se basó en registros administrativos, lo que potencialmente pudo haber llevado a un proceso diagnóstico diferente entre las poblaciones infectada y no infectada. Vale la pena mencionar que la observación de ausencia de riesgo incrementado de perfusión miocárdica alterada concuerda con los datos de estudios previos que encontraron una prevalencia similar de calcio coronario en infectados por VIH y no infectados.^{75, 76}

CONCLUSIONES

En resumen, no existe un estudio publicado hasta ahora que analice la perfusión miocárdica como evidencia de EAC subclínica en la infección por el VIH.

A pesar de que nuestro protocolo se diseñó para minimizar potenciales sesgos de selección y por confusores, así como para tener poder estadístico suficiente para detectar una diferencia clínicamente importante, no encontramos evidencia de mayor riesgo de perfusión miocárdica anormal en pacientes mexicanos con infección por VIH, TARAA y una alta prevalencia de hipertrigliceridemia y de hipoalfalipoproteinemia, así como de marcadores circulantes de inflamación elevados.

La hipótesis de una relación causal entre infección por VIH o su tratamiento y EAC temprana aún no tiene sustento consistente, y otros factores de riesgo cardiovascular podrían tener un papel preponderante.

Nuestros hallazgos apuntan hacia una interacción mucho más compleja entre el VIH, la TARAA y los factores de riesgo coronario clásicos, como determinantes potenciales de EAC prematura. Es probable que existan diferentes magnitudes de riesgo de EAC en distintas poblaciones infectadas por el VIH, dependiendo de la frecuencia de factores ya conocidos de riesgo cardiovascular.

ANEXO 1

Hoja de informe al paciente para participar en el estudio "Prevalencia y factores de riesgo de la cardiopatía isquémica en adultos mexicanos sanos y enfermos"

Justificación: en varios países la cardiopatía isquémica (que es la falta de aporte de sangre al corazón, la cual según su gravedad abarca desde la angina de pecho hasta el infarto) es la principal causa de muerte. Sin embargo en México no existen todavía estudios encaminados a buscar cardiopatía isquémica en pacientes sin síntomas de la misma.

Objetivos: este estudio pretende determinar la frecuencia de cardiopatía isquémica en adultos asintomáticos, tanto en aquéllos aparentemente sanos (llamados controles o testigos) como en quienes padecen otras enfermedades. La otra meta principal es la identificación de los factores que propician dicha enfermedad (factores de riesgo).

Procedimientos: para llevar a cabo este estudio es necesario realizar una serie de pruebas a cada uno de los participantes, específicamente:

- un cuestionario acerca de síntomas sugerentes de cardiopatía isquémica (como dolor de pecho) y factores de riesgo (como fumar, no hacer ejercicio, o padecer hipertensión arterial, diabetes, colesterol alto, etc.);
- registro de peso y estatura, así como otras mediciones corporales especiales;
- toma de muestras de sangre para medir algunas sustancias que se sabe que pueden favorecer la cardiopatía isquémica, como azúcar y colesterol; así como otras que no se han asociado hasta ahora, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH);
- un electrocardiograma para conocer el funcionamiento eléctrico del corazón;
- una tomografía por emisión de fotón único (SPECT) con tecnecio 99 (o gammagrama cardiaco), uno de los estudios más avanzados y menos molestos y riesgosos que se utilizan para detectar cardiopatía isquémica; y
- un ultrasonido de la circulación de la cabeza.

Molestias o riesgos: las molestias de este estudio son las que implica una toma de muestras de sangre de una vena de un brazo, con la misma técnica que se utiliza cuando se le toman muestras para exámenes de laboratorio de rutina. El gammagrama cardiaco es un examen que implica algunas horas de estancia en el hospital (aproximadamente una mañana). En este instituto se han realizado más de 2200 estudios como éste y nunca se ha registrado una complicación.

Beneficios: el beneficio que usted puede obtener con su participación en este estudio es que en caso de que se le encuentren problemas que puedan ocasionar cardiopatía isquémica (factores de riesgo) o incluso ya la enfermedad como tal, se le brinde la atención especializada en la consulta de este instituto con la finalidad de prevenir el desarrollo de la misma o su avance. La información que se obtenga en este estudio será muy valiosa para contribuir al conocimiento de esta enfermedad y su relación con otras, así como la prevención de las mismas.

Costos: los exámenes que se le realizarán como parte de este estudio no se le cobrarán.

Garantía de confidencialidad y de participación voluntaria: nadie, salvo los investigadores de este estudio, sabrá de su participación en él. En el informe de los resultados del estudio no aparecerá su nombre. Su participación es completamente voluntaria y usted puede rehusarse a participar o retirarse en cualquier momento, sin penalización. Los resultados de los exámenes practicados a cada paciente sólo se revelarán a ese mismo paciente.

Investigador a cargo: Andrés Catzín Kuhlmann, Departamento de Medicina Interna, teléfono 55731200 extensión 5055.

Si tiene cualquier duda en relación con sus derechos como sujeto de investigación puede contactar al Dr. Antonio R. Cabral Castañeda, Presidente del Comité Institucional de Investigación en Humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, teléfono 55731200 extensión 2603.

ANEXO 2

Carta de consentimiento informado

Mediante la firma de esta carta de consentimiento informado declaro que he leído o se me ha leído la hoja de informe para participar en el estudio de

“Prevalencia y factores de riesgo de la cardiopatía isquémica en adultos mexicanos sanos y enfermos”

y que he recibido una copia de la misma. Todas mis dudas acerca del estudio se han resuelto. Conozco los riesgos y beneficios del mismo. Mi participación en este estudio es completamente voluntaria, se me ha garantizado que la información acerca de mi caso es estrictamente confidencial. Sé que puedo retirarme en cualquier momento sin penalización.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del primer testigo (relación con el paciente)

Nombre y firma del segundo testigo (relación con el paciente)

Nombre y firma del investigador

Fecha

ANEXO 3

1. FOLIO: _ _ _

Prevalencia y factores de riesgo de la cardiopatía isquémica en adultos mexicanos sanos y enfermos

Identificación

2. nombre: (AP) _____ (AM) _____ (N) _____
3. registro: (_ _ _ _ _ , **ir a 5**) (0 = no, ir a 4)
 4. relación con paciente: [1 = hermano(a)] [2 = amigo(a)] de _____
5. fecha: _ _ . _ _ . _ _
6. teléfono: _ _ _ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _
7. sexo: (1 = Masc) (2 = Fem)
8. edad: _ _ años

Antecedentes

9. ¿En su familia (hermanos, padres, abuelos, hermanos de padres) alguien ha padecido enfermedades del corazón, como angina de pecho o infarto (o embolia o infarto del cerebro), antes de los 60? (0 = no, **ir a 13**) (1 = sí, ir a 10)
 10. parentesco: (1 = hermano) (2 = hermana) (3 = padre) (4 = madre)
(5 = abuelo paterno) (6 = abuela paterna) (7 = abuelo materno) (8 = abuela materna)
(9 = hermano de padre) (10 = hermana de padre) (11 = hermano de madre)
(12 = hermana de madre)
 11. edad aproximada al dx (menor): _ _ años
 12. dx: (1 = angina) (2 = infarto) (3 = EVC)
13. ¿Alguna vez ha tomado bebidas alcohólicas? (0 = no, **ir a 17**) (1 = sí, ir a 14)
 14. ¿Toma 1 o más veces por semana? (0 = no, **ir a 17**) (1 = sí, ir a 15)
 15. ¿En promedio cuántos d/sem? _ d/sem
 16. ¿En promedio cuántas copas/d? (1 copa = 1.5 oz de bebida destilada, 1 copa de vino o 1 botella/lata de cerveza) _ _ copas/d
17. ¿Ha probado alguna droga? (0 = no, **ir a 23**) (1 = sí, ir a 18)
 18. ¿Consume drogas 1 o más veces por semana? (0 = no, **ir a 23**) (1 = sí, ir a 19)
 19. cocaína: _ d/sem
 20. marihuana: _ d/sem
 21. heroína: _ d/sem
 22. otra: _ d/sem - ¿Cuál? _____
23. ¿Le han diagnosticado diabetes (azúcar alta), hipertensión (presión alta), colesterol alto u obesidad? (0 = no, **ir a 36**) (1 = sí, ir a 24)
 24. diabetes: (0 = no, **ir a 27**) (1 = sí, ir a 25)
 25. año aproximado de dx: _ _ _ _
 26. medicamentos (nombre genérico y dosis): _____ (0 = ninguno)
 27. hipertensión: (0 = no, **ir a 30**) (1 = sí, ir a 28)
 28. año aproximado de dx: _ _ _ _
 29. medicamentos (nombre genérico y dosis): _____ (0 = ninguno)
 30. hipercolesterolemia: (0 = no, **ir a 33**) (1 = sí, ir a 31)
 31. año aproximado de dx: _ _ _ _
 32. medicamentos (nombre genérico y dosis): _____ (0 = ninguno)
 33. obesidad: (0 = no, **ir a 36**) (1 = sí, ir a 34)
 34. año aproximado de dx: _ _ _ _
 35. medicamentos (nombre genérico y dosis): _____ (0 = ninguno)

36. ¿Le han diagnosticado alguna otra enfermedad crónica (sin contar problemas del corazón ni infección por VIH, por ejemplo triglicéridos altos o cáncer)? (0 = no, **ir a 40**) (1 = sí, ir a 37)

37. dx: _____

38. año aproximado de dx: _ _ _ _

39. medicamentos (nombre genérico y dosis): _____
(0 = ninguno)

40. ¿Le han diagnosticado angina de pecho, infarto del corazón, embolia o infarto del cerebro, problemas de carótida, insuficiencia arterial o claudicación intermitente, o alguna otra enfermedad del corazón? (0 = no, **hombres ir a 49 y mujeres a 45**) (1 = sí, ir a 41)

41. dx: (1 = angina) (2 = infarto) (3 = EVC) (4 = estenosis carotídea) (5 = insuficiencia arterial) (6 = otra - ¿Cuál? _____)

42. año aproximado de dx: _ _ _ _

43. medicamentos (nombre genérico y dosis): _____
(0 = ninguno)

44. ¿Se ha sometido a algún otro tipo de tratamiento del corazón, como angioplastia (cateterismo) o cirugía? (0 = no) (1 = angioplastia) (2 = revascularización) **hombres ir a 49 y mujeres a 45**

45. ¿Cuándo fue su última menstruación?

(0 = hace <=12 meses, **ir a 49**) (1 = hace >12 meses, ir a 46)

46. año aproximado: _ _ _ _

47. ¿Ha tomado medicamentos (hormonas) para la menopausia?

(0 = no, **ir a 49**) (1 = sí, ir a 48)

48. ¿Durante cuánto tiempo? _ _ _ meses

Tabaquismo

49. ¿Actualmente fuma cigarros?

0 = no (**ir a 53**)

1 = ocasionalmente (generalmente menos de 1/d) (**ir a 51**)

2 = sí, diariamente (ir a 50)

50. ¿En promedio cuántos cigarros fuma por día? _ _ cigarros/d (**ir a 55**)

51. ¿Cuántos d/sem fuma cigarros?

1 = generalmente 1 d/sem o menos (incluye "fumadores vacacionales", que fuman mucho durante algunas semanas del año, pero no más de 1 d/sem la mayor parte del año)

2 = generalmente 2 - 4 d/sem

3 = generalmente todos los días

52. ¿En promedio cuántos cigarros fuma por día? (# por semana entre 7 y redondear al entero más cercano) _ _ cigarros/d

53. ¿Alguna vez ha fumado con regularidad? (0 = no, **ir a 57**) (1 = sí, ir a 54)

54. ¿Cuándo dejó de fumar cigarros con regularidad? año _ _ _ _

si fue en los últimos 12 meses

1 = hace 7 - 12 m

2 = hace 1 - 6 m

3 = hace <1 m

55. ¿Cuál es el promedio máximo de cigarros/d que ha fumado durante 1 año?

_ _ cigarros/d

56. ¿Qué edad tenía cuando comenzó a fumar regularmente? _ _ años

57. ¿Alguna vez ha fumado puros?

0 = no (**ir a 59**)

1 = antes, actualmente no (**ir a 59**)

2 = en la actualidad ocasionalmente (menos de 1 puro/d) (ir a 58)

3 = en la actualidad regularmente (ir a 58)

58. ¿Cuántos fuma por semana? _ _ puros/sem

59. ¿Alguna vez ha fumado pipa?

0 = no (**ir a 61**)

1 = antes, actualmente no (**ir a 61**)

2 = en la actualidad ocasionalmente (<1/d) (ir a 60)

3 = en la actualidad regularmente (ir a 60)

60. ¿Aproximadamente cuántos gramos de tabaco fuma por semana? _ _ _ g/sem

61. Sólo para fumadores ocasionales o no fumadores (cuando el código del reactivo **49** es 0 ó 1): ¿En promedio durante cuántas horas por día se encuentra en contacto cercano con el humo de tabaco de otras personas? (implica ver y olfatear, o inhalar humo de tabaco) _ _ h/d

Actividad física laboral

62. Usted describiría su empleo como físicamente...

0 = sedentario

1 = ligero

2 = intenso

3 = exhaustivo

4 = desempleado (**ir a 64**)

63. ¿Cómo calificaría su actividad física general durante el trabajo?

0 = es más bien sedentario y no camina mucho (por ejemplo trabajo de escritorio, ensamblaje de componentes ligeros, fabricación de relojes, etc.)

1 = camina bastante pero no carga objetos pesados (por ejemplo trabajo de oficina activo, industrial ligero, de supervisión, asistente en una tienda, etc.)

2 = camina mucho y carga bastante o sube considerablemente escaleras o pendientes (por ejemplo cartero, carpintero, plomero, etc.)

3 = tiene un trabajo manual fuerte, carga objetos pesados y se ejercita físicamente (por ejemplo albañil, campesino, trabajador forestal, etc.)

Actividad física durante tiempo libre

64. ¿En promedio, durante su tiempo libre, cuántas horas **camina** por semana (incluye de ida y de regreso del trabajo)?

1 = <2 h/sem

2 = 2 - <3 h/sem

3 = 3 - <4 h/sem

4 = 4 - <5 h/sem

5 = =>5 h/sem

65. ¿Usted anda en **bicicleta**? (0 = no) (1 = sí)

66. ¿En promedio cuántas horas por semana dedica a **pasatiempos activos** (como jardinería, mecánica, baile, etc.)?

1 = <2 h/sem

2 = 2 - <3 h/sem

3 = 3 - <4 h/sem

4 = 4 - <5 h/sem

5 = =>5 h/sem

67. ¿En promedio cuántas horas por semana dedica a hacer **ejercicio** (como correr, jugar fútbol, nadar, etc.)?

0 = 0 h/sem

1 = <1 h/sem

2 = 1 - 4 h/sem

3 = >4 h/sem

68. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones describe mejor la cantidad típica de actividad física que usted realiza durante su tiempo libre?

0 = pasa la mayor parte del tiempo viendo TV, leyendo, en el cine, etc.

1 = camina, anda en bicicleta, o está activo de alguna otra manera por lo menos 4 h/sem

2 = corre, nada, juega fútbol, etc. por lo menos 3 h/sem

3 = entrena y compite en carrera, natación, fútbol, etc., varias veces por semana

Angina

69. ¿Alguna vez ha tenido dolor u opresión en el pecho? (0 = no, **ir a 85**) (1 = sí, ir a 70)

70. ¿En qué parte del pecho? (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9)

71. ¿El dolor (o la opresión) se corre a cuello, hombro izquierdo o brazo izquierdo?
(0 = no) (1 = sí)

72. ¿Se corre a espalda, vientre o piernas? (0 = sí) (1 = no)

73. ¿Lo siente en alguna otra parte del cuerpo? (0 = sí) (1 = no)

74. ¿El dolor (o la opresión) se despierta al apretarse el pecho? (0 = sí) (1 = no)

75. ¿El dolor es punzante o penetrante? (0 = sí) (1 = no)

76. ¿Cuando camina a velocidad normal sobre terreno plano se produce este dolor (u opresión)?
(0 = no, **ir a 78**) (1 = sí, ir a 77)

77. ¿Después de caminar cuántas cuadras aparece?

(1 = <=2 cuadras) (2 = >2 cuadras)

78. ¿Cuando camina de subida o de prisa aparece este dolor (u opresión)?

(0 = no) (1 = sí)

79. ¿Cuando siente dolor (u opresión) en el pecho qué hace? (**sólo si sí a 76 ó 78**)

0 = seguir a la misma velocidad

1 = bajar la velocidad

2 = parar

3 = tomar medicamentos (¿Cuál? _____)

80. ¿Cuándo usted se detiene desaparece el dolor (o la opresión)? (**sólo si sí a 76 ó 78**)

(0 = no) (1 = sí)

81. ¿Cuánto tarda en desaparecer? (0 = >10 min) (1 = <=10 min)

82. ¿El dolor (o la opresión) le provoca sudoración? (0 = no) (1 = sí)

83. ¿El dolor (o la opresión) le provoca palpitaciones? (0 = no) (1 = sí)

84. ¿El dolor (o la opresión) le provoca mareo? (0 = no) (1 = sí)

85. ¿Se ha tenido que detener a respirar cuando camina a velocidad habitual sobre terreno plano?

(0 = no) (1 = sí)

ANEXO 4

Hombres

Edad (años)	Puntos
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

Coolesterol total (mg/dL)	Puntos				
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

	Puntos				
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
No fumador	0	0	0	0	0
Fumador	8	5	3	1	1

HDL (mg/dL)	Puntos
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Presión arterial sistólica (mm Hg)	No tratada	Tratada
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥160	2	3

Total de puntos	Riesgo a 10 años (%)
<0	<1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥17	≥30

Mujeres

Edad (años)	Puntos
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

Colesterol total (mg/dL)	Puntos				
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	1
≥280	13	10	7	4	2

	Puntos				
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
No fumador	0	0	0	0	0
Fumador	9	7	4	2	1

HDL (mg/dL)	Puntos
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Presión arterial sistólica (mm Hg)	No tratada	Tratada
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥160	4	6

Total de puntos	Riesgo a 10 años (%)
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥25	≥30

REFERENCIAS

1. Sepkowitz KA. AIDS – The first 20 years. *N Engl J Med* 2001; 344:1764-72.
2. Autran B, Gorin I, Leibowitch M, Laroche L, Escande JP, Hewitt J. AIDS in a Haitian woman with cardiac Kaposi's sarcoma and Whipple's disease. *Lancet* 1983; i:767-8.
3. Barbarini G, Barbaro G. Incidence of the involvement of the cardiovascular system in HIV infection. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S46-50.
4. Fisher SD, Lipshultz SE. Epidemiology of cardiovascular involvement in HIV disease and AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946:13-22.
5. Milei J, Grana D, Fernández Alonso G, Matturri L. Cardiac involvement in acquired immunodeficiency syndrome-a review to push action. *Clin Cardiol* 1998; 21:465-72.
6. Prendergast BD. HIV and cardiovascular medicine. *Heart* 2003; 89:793-800.
7. Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:115-24.
8. Johnson RM, Little JR, Storch GA. Kawasaki-like syndromes associated with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1628-34.
9. Shingadia D, Das L, Klein-Gitelman M, Chadwick E. Takayasu's arteritis in a human immunodeficiency virus-infected adolescent. *Clin Infect Dis* 1999; 29:458-9.
10. Capron L, Kim YU, Laurian C, Bruneval P, Fiessinger JN. Atheroembolism in HIV-positive individuals. *Lancet* 1992; 340:1039-40.
11. Constans J, Marchand JM, Conri C, Peuchant E, Seigneur M, Rispal P, et al. Asymptomatic atherosclerosis in HIV-positive patients: a case-control ultrasound study. *Ann Med* 1995; 27:683-5.
12. Murphy RL, Barbaro G. Clinical and biological insights in HIV-associated cardiovascular disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S1-3.
13. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
14. Passalaris JD, Sepkowitz KA, Glesby MJ. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000; 31:787-97.
15. Mooser V. Atherosclerosis and HIV in the highly active antiretroviral therapy era: towards an epidemic of cardiovascular disease? *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S65-9.
16. Pugliese A, Isnardi D, Saini A, Scarabelli T, Raddino R, Torre D. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Infect* 2000; 40:282-4.
17. Blann A, Constans J, Dignat-George F, Seigneur M. The platelet and endothelium in HIV infection. *Br J Haematol* 1998; 100:613-4.
18. Blann AD, Taberner DA. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? *Br J Haematol* 1995; 90:244-8.
19. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M, Saikku P, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:252-7.
20. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmäki E, Ekman MR, Manninen V, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992; 116:273-8.
21. Van der Valk M, Reiss P. Lipid profiles associated with antiretroviral drug choices. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:19-23.
22. Galli M, Ridolfo AL, Gervasoni C. Cardiovascular disease risk factors in HIV-infected patients in the HAART era. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 964:200-13.
23. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77:1179-84.
24. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86:27-31.
25. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation* 2002; 106:1420-5.
26. Leow MKS, Addy CL, Mantzoros CS. Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1961-76.
27. Saffrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13:2493-505.
28. 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:F51-8.
29. Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4845-56.
30. Mallon PWG, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17:971-9.
31. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14:37-47.
32. Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L, et al. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy. The LipoICoNa Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2621-8.
33. Behrens MN, Meyer-Olson D, Stoll M, Schmidt RE. Clinical impact of HIV-related lipodystrophy and metabolic abnormalities on cardiovascular disease. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S149-54.
34. Cotter BR. Epidemiology of HIV cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45:319-26.
35. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Körner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13:F63-70.

36. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufman 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.
37. Périard 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.
38. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jäger H, Dieterle C, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1998; 12:F167-73.
39. Mauss S, Stechel J, Willers R, Schmutz G, Berger F, Richter WO. Differentiating hyperlipidaemia associated with antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:189-94.
40. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy. *Arch Intern Med* 2000; 160:2050-6.
41. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JMAH, Miller MD, et al. Efficacy and Safety of Tenofovir DF vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naive Patients: A 3-Year Randomized Trial. *JAMA* 2004;292:191-201.
42. Sattler FR, Qian D, Louie S, Johnson D, Briggs W, DeQuattro V, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15:2001-10.
43. 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.
44. Witz M, Lehmann J, Korzets Z. Acute brachial artery thrombosis as the initial manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Am J Hematol* 2000; 64:137-9.
45. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, D'Agostino RB, Wilson PWF, Lipinska I, et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Met* 2001; 86:939-42.
46. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104:257-62.
47. Paton P, Tabib A, Loire R, Tete R. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. *Res Virol* 1993; 144:225-31.
48. Tabib A, Leroux C, Mornex JF, Loire R. Accelerated coronary atherosclerosis and arteriosclerosis in young human-immunodeficiency-virus-positive patients. *Coron Artery Dis* 2000; 11:41-6.
49. Barbaro G, Barbarini G, Pellicelli AM. HIV-associated coronary arteritis in a patient with fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344:1799-800.
50. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1328.
51. Karmochkine M, Raguin G. Severe coronary artery disease in a young HIV-infected man with no cardiovascular risk factor who was treated with indinavir. *AIDS* 1998; 12:2499.
52. Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1958.
53. Gallet B, Pulik M, Genet P, Chedin P, Hiltgen M. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1958-9.
54. Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1959.
55. Flynn TE, Bricker LA. Myocardial infarction in HIV-infected men receiving protease inhibitors. *Ann Intern Med* 1999; 131:548.
56. Friedl AC, Attenhofer CH, Schalcher C, Amann FW, Flepp M, Jenni R, et al. Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:2790-2.
57. Monsuez JJ, Gallet B, Escaut L, Vayre F, Charniot JC, Pulik M, et al. Clinical outcome after coronary events in patients treated with HIV-protease inhibitors. *Eur Heart J* 2000; 21:2079-80.
58. Matezky S, Domingo M, Kar S, Noc M, Shah P, Kaul S, et al. Acute Myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 2003; 163:457-60.
59. Ambrose JA, Gould RB, Kurian DC, DeVoe MC, Pearlstein NB, Coppola JT, et al. Frequency of and outcome of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 2003; 92:301-3.
60. Mehta NJ, Khan IA. HIV-associated coronary artery disease. *Angiology* 2003; 54:269-75.
61. Varriale P, Saravi G, Hernandez E, Carbon F. Acute myocardial infarction in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am Heart J* 2004; 147:55-9.
62. Jütte A, Schwenk A, Franzen C, Römer K, Diet F, Diehl V, et al. Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitor treatment? *AIDS* 1999; 13:1796-7.
63. David MH, Hornung R, Fichtenbaum CJ. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34:98-102.
64. Vittecoq D, Escaut L, Chironi G, Teicher E, Monsuez JJ, Andrejak M, et al. Coronary heart disease in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral treatment era. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S70-6.
65. Escaut L, Monsuez JJ, Chironi G, Merad M, Teicher E, Smadja D, et al. Coronary artery disease in HIV infected patients. *Intensive Care Med* 2003; 29:969-73.
66. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360:1747-8.
67. Klein D, Hurlley LB, Quesenberry CP, Sidney S. Do Protease Inhibitors Increase the Risk for Coronary Heart Disease in Patients With HIV-1 Infection? *JAIDS* 2002; 30:471-7.
68. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348:702-10.
69. Currier JS, 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.

70. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2529-31.
71. Barbaro G, Di Lorenzo G, Cirelli A, Grisorio B, Lucchini A, Hazra C, et al. An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary artery disease in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Ther* 2003; 25:2405-18.
72. The 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; 349:1993-2003.
73. El-Sadr W, Reiss P, De Wit S, D'Arminio Monteforte A, Thiébaud R, Morfeldt L, Weber R, Pradier C, Calvo G, Law M, Kirk O, Sabin C, Friis-Moller N, Lundgren J, on behalf of the D:A:D Study Group. Relationship between prolonged exposure to combination ART and myocardial infarction: effect of sex, age, and lipid changes. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, February 22-25, 2005. Abstract Number 42.
74. Duong M, Cottin Y, Piroth L, Fargeot A, Lhuiller I, Bobillier M, et al. Exercise stress testing for detection of silent myocardial ischemia in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34:523-8.
75. Acevedo M, Sprecher DL, Calabrese L, Pearce GL, Coyner DL, Halliburton SS, et al. Pilot study of coronary atherosclerotic risk and plaque burden in HIV patients: 'a call for cardiovascular prevention'. *Atherosclerosis* 2002; 163:349-54.
76. Talwani R, Falusi OM, Mendes de Leon CF, Nerad JL, Rich S, Proia LA, et al. Electron beam computed tomography for assessment of coronary artery disease in HIV-infected men receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:191-5.
77. Depairon M, Chessex S, Sudre P, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals – focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;15:329-34.
78. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of Atherosclerosis as Assessed by Carotid Intima-Media Thickness in Patients With HIV Infection. *Circulation* 2004; 109:1063-8.
79. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005;19:927-33.
80. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, Topper JN, Annex BH, Rundback JH, Fabunmi RP, Robertson RM, Loscalzo J. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group III: pathophysiology. *Circulation* 2004;109:2617-25.
81. Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ, Fowkes FGR, Isselbacher EM, McCullough PA, Wolf PA, Zheng ZJ. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2004;109:2605-12.
82. Smith SC, Milani RV, Arnett DK, Crouse JR, McDermott MM, Ridker PM, Rosenson RS, Taubert KA, Wilson PWF. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group II: risk factors. *Circulation* 2004;109:2613-6.
83. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepulveda J. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004;35:76-81.
84. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Ríos-Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepulveda J. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001;42:1298-307.
85. Batty D. Reliability of a physical activity questionnaire in middle-aged men. *Public Health* 2000; 114:474-6.
86. Lloyd HM, Paisley CM, Mela DJ. Barriers to the adoption of reduced-fat diets in a UK population. *J Am Diet Assoc* 1995;95:316-22.
87. Greene GW, Rossi SR, Reed GR, Willey C, Prochaska JO. Stages of change for reducing dietary fat to 30% of energy or less. *J Am Diet Assoc* 1994;94:1105-10.
88. O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with Alcohol Problems. *N Engl J Med* 1998; 338:592-602.
89. American Society of Nuclear Cardiology. Updated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 1. *J Nucl Cardiol* 2001 Jan-Feb;8(1):G5-G58.
90. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1):S5-10.
91. Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prázný M, Widimsky J, Cibula D, et al. Comparison of the Insulin Action Parameters from Hyperinsulinemic Clamps with Homeostasis Model Assessment and QUICKI Indexes in Subjects with Different Endocrine Disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:135-41.
92. 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; 285:2486-97.
93. Pasternack BS, Shore RE. Sample sizes for individually matched case-control studies: a group sequential approach. *Am J Epidemiol* 1982;115:778-84.
94. Raggi P, Berman DS. Computed tomography coronary calcium screening and myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2005;12:96-103.
95. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1465-78.
96. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996;93:905-14.
97. Glass TR, Ungsedhapand C, Battagay M, Weber R, Vernazza P, Furrer H, Bernasconi E, Cavassini M, Hirschel B, Bucher HC. Prevalence of cardiovascular risk factors in HIV-infected individuals: the Swiss HIV Cohort Study. XV International AIDS Conference. Bangkok, July 11-16, 2004. Abstract Number WePeB5878.
98. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003;361:777-80.