



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**

**IGNACIO CHAVEZ**

**“FRECUENCIA DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON  
VIH/SIDA, DISLIPIDEMIA Y ANTIRETROVIRALES”**

**TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**JUAN FRANCISCO ARREGUIN PORRAS**

**ASESORES:**

**DR. DAVID BIALOSTOZKY**

**MÉXICO D.F**

**2007**



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por haberme permitido llegar a estas instancias.

A mis Padres de los cuales he adquirido los valores y la fortaleza de mi fe en El.

A mis hermanos por ser ejemplo de cariño, moral y superación.

A mis Profesores por proporcionarme las guías y conocimientos de los cuales podré valerme para proporcionar la ayuda a mis enfermos.

A Eloisa y a mi hijo, Francisco Javier, cuyo cariño ha sido el motor para continuar con nuestros objetivos trazados

Juan Francisco Arreguín Porras  
Médico Residente de Tercer Año en Cardiología

Universidad Nacional Autónoma de México  
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”  
Protocolo Interinstitucional con el Hospital General de México

ISQUEMIA MIOCARDICA EN PACIENTES CON VIH/SIDA, DISLIPIDEMIA Y  
ANTIRETROVIRALES

ALUMNO: JUAN FRANCISCO ARREGUIN PORRAS  
MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO. DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA  
ADULTOS  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”

ASESOR DE TESIS:  
DRA. DAVID BIALOSTOZKY KRICHEVSKY<sub>1</sub>

COLABORADORES:  
DR. SALVADOR HERNANDEZ<sub>1</sub>  
DRA HILDA HIDALGO LOPERENA<sub>2</sub>  
DR. CESAR RIVERA BENITEZ<sub>2</sub>

- 1) Departamento de Medicina Nuclear. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”
- 2) Departamento de Infectología. Hospital General de México.

## INDICE

1) Marco Teórico.....	6
2) Planteamiento del problema:	11
3) Objetivos.....	11
4) Tipo de estudio.....	11
5) Variables:.....	12
6) Definición de las Variables.....	12
7) Universo de Trabajo:.....	15
8) Selección de los Pacientes:.....	15
9) Descripción del Estudio:.....	16
10) Recursos Materiales y Factibilidad.....	17
11) Aspectos Eticos:.....	17
12) Cronograma:.....	18
13) Resultados .....	19
14) Anexo 1: Criterios de Calificación y Estadio Revisados por la CDC.....	29
15) Anexo 2: Complicaciones Adversas del Tratamiento Antiretroviral	30
16) Anexo 3: Técnica de Estudio de Perfusión Miocárdica con Tc Sestamibi	31
17) Anexo 4: Determinación sérica de colesterol total.....	33
18) Anexo 5: Determinación sérica de colesterol HDL.....	35
19) Anexo 6: Determinación sérica de triglicéridos.....	37
20) Anexo 7: Determinación sérica de linfocitos CD4+.....	39
21) Anexo 8: Hoja de Consentimiento Informado.....	40
22) Anexo 9: Hoja de Recolección de Datos.....	41
23) Bibliografía:.....	44

**RESUMEN:**

**AUTORES:** Bialostozky K; Hernández S; Arreguín F.

**TITULO:** "ISQUEMIA MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON VIH/SIDA, DISLIPIDEMIA Y ANTIRETROVIRALES"

**OBJETIVO:** Determinar en pacientes con VIH/SIDA la frecuencia isquemia miocárdica cuando se les ha administrado o no tratamiento prolongado con medicamentos antiretrovirales.

**MÉTODOS:** Se reclutaron 42 pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH): 20 de reciente diagnóstico que no habían iniciado Tratamiento Antiretroviral y 22 pacientes con Tratamiento Antiretroviral Prolongado. Los pacientes fueron incluidos por muestreo consecutivo y apareados por edad, sexo y estado clínico. A todos se les realizó Estudio de Perfusión Miocárdica con Protocolo de Reposo-Esfuerzo con Tc99 SESTAMIBI.

**RESULTADOS:** Con un total de 4 casos se encontró una prevalencia del 3% (un sujeto) de isquemia miocárdica en los pacientes con infección por el VIH de reciente diagnóstico que no habían iniciado tratamiento antiretroviral versus 10% en los pacientes (3) con tratamiento antiretroviral prolongado. No hubo relación de dichos hallazgos con la evolución clínica de la enfermedad. Para el análisis estadístico se tomó en cuenta un intervalo de confianza del 95% y se realizó la comparación por proporciones en los dos grupos mediante la prueba exacta de Fisher.

**CONCLUSIONES:** Se reportaron 4 pacientes en los que se documentó isquemia miocárdica, uno que no había iniciado el tratamiento antirretroviral y 3 en los que ya se había iniciado dicho tratamiento en correlación con dislipidemia del tipo de la hipercolesterolemia. En el análisis estadístico una tendencia a la mayor frecuencia de isquemia miocárdica en éste último grupo. Tomando en cuenta que el presente estudio es de tipo transversal, se requerirán de estudios longitudinales para corroborar este hallazgo.

**Palabras Clave:** VIH-SIDA, antiretrovirales, Isquemia Miocárdica, Estudio de Perfusión Miocárdica

**SUMMARY:**

**AUTHORS:** Bialostozky K; Hernandez S; Arreguín F.

**TITLE:** "MIOCARDIC ISCHEMIC IN PATIENTS WITH VIH/SIDA, DISLIPIDEMIA AND ANTIRETROVIRALS"

**OBJECTIVE:** To determine in patients with VIH/SIDA the frequency of myocardic ischemic when it has been administered to them or nontreatment prolonged with antiretrovirales medicines.

**METHODS:** 42 patients with infection by the Virus of the human Immunodeficiency recruited themselves (VIH): 20 of recent diagnosis that had not initiated Antiretroviral Treatment and 22 patients with Prolonged Antiretroviral Treatment. The patients were including by consecutive sampling and matched up by age, sex and clinical stage. To all Study of Perfusión Miocárdica with Protocol of Rest-Effort with Tc99 SESTAMIBI was made to them

**RESULTS:** With a total of 4 cases was a prevalence of 3% (a subject) of isquemia miocárdica in the patients with infection by the VIH of recent diagnosis that had not initiated antiretroviral treatment versus 10% in the patients (3) with prolonged antiretroviral treatment. There was relation of this no finding with the clinical evolution of the disease. For the statistical analysis a confidence interval of 95% was taken into account and the comparison by proportions was made both in groups by means of the exact test of Fisher.

**CONCLUSIONS:** Were 4 patients in whom the myocardic ischemia was documented, one that had not initiated the antirretroviral treatment and 3 in that already this treatment in correlation with dislipidemic of the type of hipercolesterolemia had begun. In the statistical analysis a tendency to the greater miocárdic frequency of isquemia in this one last group. Taking into account that the present study is of cross-sectional type, they will be required of longitudinal studies to corroborate this finding.

**Key words:** HIV-AIDS, anti-retroviral, Myocardic ischemia, myocardic perfussion study

## **ANTECEDENTES**

En México, , desde el comienzo de la epidemia de la infección por el VIH hasta el 30 de diciembre del año 2000, en México se registraron 47,617 casos acumulados de SIDA (1). Actualmente en el 2007 se estiman 900,000 casos si bien solo se han censado hasta el momento 120,000, dado por el subregistro de los casos (2).

Hoy por hoy, aunque las opciones terapéuticas proporcionadas por el tratamiento antiretroviral han logrado beneficios en la sobrevida, también se han documentado múltiples efectos secundarios. Por lo tanto el tratamiento de los pacientes con VIH/ SIDA sigue siendo uno de los aspectos más controvertidos de la terapéutica médica actual.

El tratamiento antiretroviral es aquél que se administra con medicamentos diseñados para inhibir el proceso de replicación viral.

Los medicamentos antiretrovirales se encuentran subdivididos en diversos grupos: el primero son los análogos nucleótidos, los segundos son los análogos no nucleótidos, un tercer grupo son los inhibidores de la proteasa. El cuarto grupo está constituido por los inhibidores de la fusión viral a la membrana celular (T20), inhibidores de la integrasa (zintevir) así como inmuno-moduladores (IFN-2). (1).

Los medicamentos utilizados para este tratamiento que están disponibles en México se enlistan en el Anexo 2. Los esquemas de tratamiento utilizados actualmente incluyen como pilares a los Inhibidores de la Proteasa (dado su potencia antiretroviral además del efecto “booster” proporcionada con el ritonavir). Dicho grupo de antiretrovirales pueden estar en combinación con los inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la Transcriptasa Reversa.

Las combinaciones más frecuentes utilizadas en el Hospital General de México con los Inhibidores de la Proteasa son 1) Kaletra (lopinavir/ritonavir) + Combivir; 2) Saquinavir + Convivir y 3) Ritonavir + Convivir

### **EFFECTOS METABOLICOS DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA:**

Las complicaciones metabólicas con el tratamiento antiretroviral se dan con Inhibidores de la Proteasa (saquinavir, ritonavir, nelfinavir e indinavir); a largo plazo son comunes y en la literatura se documenta la presencia de efectos adversos entre los 4 y 6 meses después del comienzo del tratamiento, principalmente con el ritonavir(10). Los más importantes son intolerancia gastrointestinal, transaminasemia, hiperglucemia, lipodistrofia y dislipidemia(3); la hiperglucemia ha sido reportada asociada al uso de inhibidores de la proteasa en el 5% de los pacientes infectados por VIH (7), mientras que la hiperlipidemia con el uso de dichos fármacos se caracteriza por el aumento de las concentraciones de triglicéridos desde el primer mes de tratamiento, además del aumento de partículas de lipoproteínas, como la VLDL. Lo anterior puede estar acompañado de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, (8,9,10,11). Esto se correlaciona con la presencia de Vasculopatía de tipo Aterosclerótica, mismo que se expone en los siguientes párrafos.

## **VASCULOPATIA**

Es el término genérico que se aplica a los trastornos vasculares, entre los cuales la enfermedad arterial es la más importante, caracterizados por estrechamiento de los vasos con isquemia subsecuente en los tejidos que dichos vasos irrigan, daño al revestimiento endotelial que favorece la trombosis intravascular y el debilitamiento de la pared vascular que predispone a la dilatación de la misma. Se clasifica en trastornos arteriales, venosos, linfáticos. (12)

Trastornos arteriales: Arteriosclerosis, aterosclerosis, vasculopatía hipertensiva, Vasculitis, y aneurismas.

Trastornos Venosos. Varices, flebotrombosis y tromboflebitis, Obstrucción de la vana cava superior y Obstrucción de la vena cava inferior.

Trastornos Linfáticos: Linfangitis y Linfedema

Tumores Vasculares. Hemangioma, hemangio-endotelioma, angiosarcoma y sarcoma de Kaposi.

En los pacientes con VIH/ SIDA tratados con medicamentos antiretrovirales son de particular importancia los trastornos arteriales, principalmente la aterosclerosis, lo cual se discute a continuación.

#### VASCULOPATIA ARTERIAL:

Arteriosclerosis es el término genérico que se aplica a tres patrones de enfermedad vascular que producen engrosamiento y falta de elasticidad de las arterias, siendo el patrón dominante la aterosclerosis. Esta última se caracteriza por la formación de placas fibroadiposas en la íntima que por lo general poseen un centro grumoso rico en lípidos. El segundo tipo es la arteriosclerosis medial calcificada de Mockenberg, generalmente de fumadores mayores de 50 años, y el tercer patrón es la enfermedad de arterias de pequeño calibre y arteriolas (arterioloesclerosis) . (13) A continuación sólo se considerará la aterosclerosis.

##### 1) Aterosclerosis.

###### *Factores de Riesgo.*

-El tabaquismo está asociado con la aceleración del desarrollo de la aterosclerosis carotídea. Los mecanismos incluyen la oxidación de las LDL y la reducción de la concentración sérica de HDL. (14,15)

- La hipertensión arterial sistémica se asocia a daño endotelial por tensión de la pared arterial. En un meta-análisis en el que se incluyeron 5500 eventos cardiovasculares, se observó un incremento del 27% en el riesgo de enfermedad coronaria y un incremento del 42% en el riesgo de presentar Evento Cerebral Vascular isquémico por cada 7 mmHg de elevación de la presión diastólica (16).

-La diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia a la insulina: La hiperglucemia está asociada estrechamente con enfermedad microvascular y la resistencia a la insulina por sí misma promueve el desarrollo de aterosclerosis, (17,18). La hiperglucemia causa incremento de glucosilación en la pared arterial, lo cual está asociado con el daño endotelial. (19).

- La hiperhomocisteinemia: Se ha descrito el desarrollo de aterosclerosis prematura asociada a hiperhomocisteinemia. Los mecanismos por los cuales esto ocurre no están



bien descritos, pero incluyen toxicidad endotelial, oxidación acelerada de LDL y reducción del flujo arterial (20)

- La obesidad por sí misma está asociada substancialmente con un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. El *Nurses Health Study* efectuado de manera multicéntrica en varios países de Europa reveló una relación directa entre el índice de masa corporal y riesgo coronario. Estudios recientes indican que el radio cintura-cadera es un marcador independiente para el riesgo vascular (21).

- La dislipidemia es un factor importante en el desarrollo de esta entidad. Si bien no se conoce el mecanismo molecular inicial de la aterogénesis, se describe que al aumentar la concentración de colesterol sérico se describe un aumento en la concentración hística de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en comparación con las HDL en la intima arterial(22). Entonces aumenta la concentración de colesterol sin esterificar, y se forma el núcleo ateroesclerótico. Estas partículas forman estrías grasas, que son lesiones planas e inocuas, mismas que se observan en los adolescentes y que no tienen una propensión a la rotura, después evolucionan a placas fibrosas con carácter fibroproliferativo, con un núcleo necrótico rico en lípidos. Por otro lado la capa íntima arterial carece de microcirculación lo cual limita intensamente el transporte inverso de colesterol, acumulándose en la pared de dicha región. Para actuar de manera eficaz en el transporte inverso del colesterol, la HDL debe de ser capaz de transferir el éster de colesterol junto con lipoproteínas más grandes, como las LDL y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) . Sin embargo las VLDL son excluidas en gran parte de la íntima y las LDL entran y salen de forma muy lenta. Esto precede a la formación de cristales de colesterol. Así también se ha informado de la oxidación lipoproteínas y lípidos en las lesiones ateroescleróticas, siendo los ácidos grasos poliinsaturados los que tienen una mayor vulnerabilidad a la oxidación. Los productos de oxidación del colesterol incluyen múltiples productos de la peroxidación lipídica no enzimática, portadores de oxígeno unido al carbono y efectores del daño a la membrana celular (23). La dislipidemia puede ser debida a entidades como Diabetes Mellitus y Resistencia a la Insulina, Hipotiroidismo o efectos secundarios de fármacos. De manera menos frecuente se documentan deficiencias enzimáticas de tipo congénito. Una dieta rica en lípidos se correlaciona con el incremento de lípidos séricos. De acuerdo a Waggemans y col (70) a partir de una ingesta de 200 mg de colesterol en la dieta, le corresponde una cifra sérica de colesterol de 156 mg/dl. A partir de estas cifras, por cada 100 mg de colesterol que se aumente a la dieta, le corresponderá un cambio de 2.2 a 2.3 mg/dl.

#### *Aspectos Clínicos:*

El proceso descrito es llevado a cabo durante muchos años, durante los cuales el paciente no presenta sintomatología alguna, así como lesiones ateroescleróticas significativas, presentándose éstas principalmente después de los 45 años. Después de que la placa excede la capacidad de la arteria para remodelarse, el lumen arterial empieza a disminuir. la estenosis puede progresar a un grado que impide el flujo sanguíneo a través de la arteria (24). Las lesiones que producen estenosis de más del 60 por ciento pueden causar limitaciones del flujo en condiciones de demanda incrementada, (25). En las arterias coronarias tal obstrucción puede causar síntomas como la angina pectoris, en las arterias de las extremidades inferiores, claudicación, la obstrucción por causa aterotrombótica de

la circulación cerebral extracraneal (arterias carótidas) o en circulación intracraneal, da lugar a la isquemia cerebral transitoria así como infarto cerebral, y en la enfermedad vascular mesentérica las manifestaciones pueden ser diversas y presentarse como dolor abdominal agudo, subagudo o crónico, deterioro de la función renal, trastornos de la digestión y muerte súbita <sup>(26)</sup> Sin embargo la fase sintomática de la aterosclerosis ocurre después de muchas décadas después de la iniciación de la lesión. La presencia de placas ateromatosas puede dar como resultado ateroembolismo por el desprendimiento y embolización de las mismas, afectando a órganos como el encéfalo, ojos, riñones o mesenterio. La prevalencia de ateroembolismo en la población general es desconocida <sup>(27)</sup>.

De acuerdo a lo anterior, la progresión lenta de la aterosclerosis de novo descarta prácticamente el empleo de estudios de ecografía intravascular seriados <sup>(25)</sup>

## 2) Vasculitis:

Esta entidad es caracterizada por la infiltración de células inflamatorias en la pared de los vasos sanguíneos, consecuentemente cursando con isquemia en el sitio de irrigación correspondiente-Histopatológicamente puede afectar vénulas, venas, arteriolas, y arterias.

<sup>(13)</sup>

La prevalencia de esta entidad en los pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana es menor al 1%. <sup>(28)</sup>. La clasificación en dichos pacientes es de la siguiente manera: I) Infecciosa, II: Vasculitis sistémicas necrotizantes, III: Vasculitis por Hipersensibilidad, IV: Angitis Granulomatosa, V: Arteritis de Células Gigantes y VI: Angitis del Sistema Nervioso Central. <sup>(29)</sup>.

Los factores asociados a estas entidades son: 1) Infecciosos como en el tipo I por citomegalovirus, virus del herpes zóster, toxoplasmosis, pneumocistis, salmonella, y Mycobacterium tuberculosis, 2) por afección directa por el virus de la Inmunodeficiencia humana como en el tipo II, IV y V 3) por respuestas humorales y celulares en el caso de vasculitis por hipersensibilidad o 4) idiopáticos en el caso de la Angitis del Sistema Nervioso Central.

### *Aspectos clínicos:*

Las manifestaciones de esta entidad afectan principalmente a vasos de pequeño y mediano calibre con afección de piel, músculo y nervio periférico clínicamente como neuropatía o isquemia periférica y menos frecuentemente a Sistema Nervioso Central, pulmón, aparato gastrointestinal, orofaringe y riñón <sup>(30)</sup>.

A continuación se describe la información referente a la presencia de vasculopatía en los pacientes con VIH/SIDA en quienes se les administra tratamiento antiretroviral.

## **VASCULOPATIA, ANTIRRETROVIRALES E INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA**

La vasculopatía y los factores de riesgo relacionados a esta entidad se han descrito relacionados a los inhibidores de la región catalítica de la proteasa del HIV-1. Esta región es homóloga con 2 proteínas humanas que regulan el metabolismo de los lípidos:

la proteína de fijación el ácido retinoico y la proteína relacionada al receptor de las lipoproteínas. De acuerdo a lo anterior se ha hipotetizado que esta homología conlleva a la interferencia de los inhibidores de la proteasa con estas moléculas, iniciando así las alteraciones metabólicas relacionada al consumo de estos medicamentos (31). Un mecanismo alterno describe la expresión del receptor CD36 en macrófagos relacionado a la acumulación intracelular de ésteres de colesterol, independientemente de la dislipidemia, formando células espumosas en el proceso de aterosclerosis(32). Así también la disfunción endotelial se asocia con el consumo de los inhibidores de la proteasa, reforzando la idea del incremento del riesgo coronario en estos pacientes (33).

### **I: ENFERMEDAD VASCULAR CORONARIA Y VIH SIDA**

En el análisis retrospectivo de la cohorte de estudio de VIH en Frankfort (1983-1998), se reportó un incremento 4 veces mayor en la incidencia anual de infarto al miocardio entre los pacientes infectados con VIH después de la introducción de la terapia antiretroviral que incluía a inhibidores de la proteasa, encontrando una asociación significativa entre estas 2 variables después del análisis univariado y de regresión múltiple (34).

Esto ha sido consistente con reportes de casos individuales donde se ha descrito aterosclerosis acelerada en pacientes jóvenes menores de 40 años con VIH/SIDA y sin factores de riesgo coronario, (incluyendo consumo de cocaína), reportando lesiones significativas coronarias, asociado con la ingesta de inhibidores de la proteasa (35,36).

En contraste, en un segundo estudio se encontró que la presencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en los pacientes con VIH/SIDA con ingesta de antiretrovirales no afecta significativamente en la supervivencia de éstos(37)

En la actualidad no hay información que incluya la búsqueda de la presencia de isquemia miocárdica mediante Perfusión Miocárdica como entidad no terminal en pacientes con VIH/SIDA asociada con el tratamiento prolongado con antiretrovirales.

### **II: VASCULOPATIA CAROTIDEA Y VIH SIDA.**

En un estudio donde incluyeron a 102 pacientes con VIH/SIDA en los que se administró tratamiento con inhibidores de la proteasa, se encontró en el 52.7% la presencia de lesiones ateroscleróticas prematuras en arterias carótidas mientras que en el grupo control se describió en el 6.7% (38). Esto fue corroborado en otro estudio realizado en 138 pacientes, (rango de edad: 30-50 años) informando de la presencia de lesiones ateroscleróticas en arterias carótidas y/o femorales en el 55% de los participantes versus 38% observado en los pacientes sin infección por VIH, independientemente de la edad, el género, niveles de lipoproteína de baja densidad plasmática y tabaquismo. encontrando la asociación de dichas lesiones con la presencia de infección por VIH- SIDA (39), sin

embargo este hallazgo no fue corroborado en un estudio realizado en 60 pacientes con VIH latinoamericanos.

### **III: VASCULOPATIA INTRACRANEAL Y VIH SIDA**

El paciente que es portador de VIH SIDA presenta secuelas clínicas neurológicas en aproximadamente 39 al 70% de los pacientes y los estudios postmortem han señalado que en el 90 % de los casos existe afección del sistema nervioso (40,41,42). La vasculopatía intracraneal en este grupo de pacientes ha sido descrita como entidad terminal en el Evento Vascular Cerebral, siendo la frecuencia en estudios de autopsia del 0.5-8%. (43,44,45). Algunos reportes de casos describen la coexistencia de agentes oportunistas como el virus del Herpes simple, citomegalovirus y criptococo neoformans con esta entidad.(46,47,48).

Brilla y colaboradores informaron de la disminución de la velocidad de flujo de la arteria cerebral media así como de la capacidad de reserva cerebrovascular en 31 pacientes con infección por VIH sin síntomas de enfermedad cerebrovascular en comparación con los sujetos sin infección por el VIH, sin definir la etiología de este hallazgo(49).

### **EVALUACIÓN NO INVASIVA DE LA PERFUSION MIOCARDICA:**

En los últimos años, se han desarrollado métodos incruentos que permiten investigar la presencia de isquemia secundaria a aterosclerosis en estudios de evaluación, así como evaluar el efecto de diferentes tratamientos en estudios de seguimiento. En los métodos no invasivos, se ha establecido la utilidad de la Medicina Nuclear.

El estudio de Perfusión Miocárdica con Tc-99m SESTAMIBI, cuenta con una sensibilidad del 97% y especificidad de 95% para valorar isquemia en correlación con la enfermedad arterial coronaria.

El tecnecio 99m tiene energía de 140 KeV, no atenuándose su actividad por los tejidos blandos circulantes lo que proporciona una mejor calidad de imagen. Por otro lado el periodo de semidesintegración más corto (T1/2: 6 h) permite que puedan hacerse estudios seriados en un mismo paciente aparte del que pueden darse dosis más altas del isótopo que provocan un mayor flujo fotónico y por tanto una mejor calidad de imagen. El tecnecio 99m sestamibi es extraído de la sangre y adquirido por la mitocondria; no presenta fenómeno de redistribución, es decir una vez que se deposita en el miocardio solo una pequeña parte del radiotrazador regresa a la sangre.

Existen varios protocolos para el manejo del tecnecio 99m y el que se utilizará en este estudio es el protocolo Abreviado (Anexo 5)

El estudio se lleva a cabo con tomografía SPECT donde se consigue una imagen polar del corazón. Esta última imagen ofrece la ventaja de que en una misma figura puede apreciarse no solo la zona afectada sino que, además, dentro de la cara inferior podemos conocer el grado de extensión de la isquemia desde la punta hasta la base.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En pacientes con VIH/SIDA, ¿la frecuencia de isquemia miocárdica, evaluada por estudio de Perfusión Miocárdica, es diferente cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con antiretrovirales que cuando no se les ha administrado tratamiento prolongado con antiretrovirales?

## **JUSTIFICACIÓN**

Las complicaciones vasculares en los pacientes con VIH/ SIDA disminuyen aún más su calidad de vida y supervivencia. El Hospital de Infectología del Hospital General de México es un centro de referencia para dichos pacientes, en el cual, al igual que muchos hospitales en el mundo, se utilizan los antiretrovirales como el mejor tratamiento para el paciente con VIH/SIDA. Hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio cuyo objetivo primario sea identificar la asociación del tratamiento antirretroviral prolongado y la isquemia miocárdica como entidad no terminal. El presente documento propone un estudio Interinstitucional que permite explorar la importancia de este riesgo para la población que recibe este tipo de atención, Los resultados del mismo permitirán evaluar el diseño y la realización de otros estudios longitudinales.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En pacientes con VIH/SIDA, ¿la frecuencia de isquemia miocárdica, evaluada por estudio de Perfusión Miocárdica, es diferente cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con antiretrovirales que cuando no se les ha administrado tratamiento prolongado con antiretrovirales?

### **PREGUNTA:**

1) En pacientes con VIH/SIDA, ¿la frecuencia de isquemia miocárdica, evaluada por estudio de Perfusión Miocárdica, es diferente cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con antiretrovirales que cuando no se les ha administrado tratamiento prolongado con antiretrovirales?

### **HIPÓTESIS:**

En pacientes con VIH SIDA la frecuencia de isquemia miocárdica, evaluada por estudio de Perfusión Miocárdica es mayor en pacientes a quienes se les ha administrado tratamiento prolongado con antiretrovirales que aquéllos a quienes no se les ha administrado tratamiento prolongado con antiretrovirales

### **OBJETIVOS:**

#### **GENERAL:**

Identificar y comparar la frecuencia de isquemia miocárdica evaluada por estudio de Perfusión Miocárdica, en pacientes con VIH /SIDA en quienes se les ha administrado el tratamiento prolongado con antirretrovirales y en quienes no se les ha administrado tratamiento prolongado con antirretrovirales.

#### **PRIMARIO**

1) Identificar y comparar la frecuencia de isquemia miocárdica, evaluada por estudio de Perfusión Miocárdica, de pacientes con VIH /SIDA que se les ha administrado el tratamiento prolongado con antirretrovirales y en quienes no se les ha administrado el tratamiento prolongado con antirretrovirales.

#### **SECUNDARIOS:**

Identificar las características demográficas y clínicas de los pacientes con VIH SIDA e isquemia miocárdica, evaluada por estudio de Medicina Nuclear, en el Instituto Nacional de Cardiología

**TIPO DE ESTUDIO:**

Clínico, observacional, prolectivo, transversal y comparativo.

**VARIABLES:**

**VARIABLE INDEPENDIENTE:**

1. Tratamiento antiretroviral prolongado.

**VARIABLE DEPENDIENTE:**

Isquemia Miocárdica

- a) En territorio de la Arteria Descendente Anterior
- b) En territorio de la Arteria Circunfleja
- c) En territorio de la Arteria Coronaria derecha.

**VARIABLE CONFUSORA:**

Tabaquismo

**CO-VARIABLES:**

- 1) Dislipidemia Aterogénica
- 2) Estadío Clínico.

**VARIABLES DEMOGRAFICAS**

- 1) Edad
- 2) Sexo

**DEFINICION DE LAS VARIABLES:**

**VARIABLE INDEPENDIENTE:**

**TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL PROLONGADO**

**Definición conceptual:**

Tratamiento con medicamentos destinado a prevenir la replicación del virus de inmunodeficiencia humana en personas infectadas, al menos mayor a 6 meses<sup>(9,39)</sup>.

**Definición operacional:**

Se aplicará al tratamiento antiretroviral efectuado con los inhibidores de la proteasa, específicamente, ritonavir, saquinavir, nelfinavir e indinavir, los cuales son los medicamentos que son incluidos en los esquemas de tratamiento antiretroviral del Hospital General de México. (Anexo 2). Se considerará como tratamiento antiretroviral prolongado, aquél llevado a cabo durante al menos 1 Año.

**Indicadores:**

Se corroborará con la tarjeta oficial de la Institución de control del tratamiento, en donde se especifica la indicación, dosificación y medicamento que se le administra al paciente. También se registrarán las características del tratamiento, medicamento, dosis y duración.

**Escala de Medición:** Cualitativa dicotómica.

**VARIABLE DEPENDIENTE:****ISQUEMIA MIOCÁRDICA:****Definición conceptual:**

Es el término genérico que se aplica a los trastornos vasculares arteriales (Pérdida del oxígeno miocárdico secundaria a perfusión inadecuada, lo que condiciona un desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno; desarrollo de vasos <sup>(56)</sup>

**Definición operacional:**

Resultados de la evaluación de la Perfusión Miocárdica mediante Protocolo de SESTAMIBI Reposo-Esfuerzo utilizando la técnica descrita en el anexo 4.

**Escalas y Unidades de Medición:**

Cualitativa Ordinal: Leve, Moderada y Severa

**VARIABLE CONFUSORA:****TABAQUISMO:****Definición conceptual:**

Entidad caracterizada por un síndrome multisistémico, lentamente progresivo, asociado con la adicción a la nicotina <sup>(59, 60)</sup>

**Definición operacional:**

*Fumador activo:* Individuo que refiere fumar actualmente y con el antecedente de haber fumado 100 cigarrillos o más en toda su vida. <sup>(63)</sup>

**Indicadores:** El número de cigarrillos que el paciente refiera consumir, mediante entrevista.

**Escala de Medición:** Cualitativa dicotómica.

**CO-VARIABLES****1) DISLIPIDEMIA****Definición conceptual:**



Grupo de dislipidemias caracterizadas por hipertrigliceridemia, niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como incremento de las lipoproteínas de baja densidad. (LDL) (57,58)

**Definición operacional:**

Se diagnostica de forma analítica la dislipidemia con la determinación en 2 ocasiones distintas de triglicéridos y colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad (anexos 6,7 y 8) con los siguientes valores:

Triglicéridos: > 250 mg/dl.

Colesterol total:>240 mg/dl.

cHDL<35 mg/dl

cLDL>160 mg/dl

Indicadores: De acuerdo a los puntos de corte arriba señalados se identificará la presencia o no de dislipidemia.

Escala de Medición: Cuantitativa discreta

**2) ESTADIO CLINICO:**

**Definición conceptual:**

Es la categoría clínica en la que se encuentra el paciente con infección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana, implicando la afectación del sistema linfocitario y la inmunodepresión del huésped (63).

**Definición operacional:**

De acuerdo con los criterios de la CDC, el estadio se determina con el conteo de linfocitos CD4+, en forma conjunta con la evaluación clínica del paciente. Se determinan 3 categorías clínicas. (anexo 1).

**Indicadores:**

Se corroborará mediante el registro en el expediente de la determinación sérica de linfocitos CD4+, así como la evaluación clínica realizada por el Médico Infectólogo. (HHL).

**Escala de Medición:**

Cualitativa ordinal.

**VARIABLES DEMOGRAFICAS:**

**EDAD**

**Definición conceptual:**

El diccionario de la lengua española la define como El tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació (62)

**Definición operacional:**

El tiempo en que la persona refiere que ha vivido, identificado por entrevista directa y corroborado con el número de afiliación al Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Indicadores:**

Numero de años.

**Escala de Medición:**

Cuantitativa discreta.

**SEXO:****Definición conceptual:**

Condición orgánica que distingue a ciertos individuos de la misma especie con relación a su forma de intervenir en los procesos reproductivos, diferencia que permite clasificarlos como hombre o mujer (62)

**Definición operacional:**

El fenotipo del paciente e Historia Clínica registrada en el expediente.

**Indicadores:**

Fenotipo masculino o femenino.

**Escala de Medición:** Cualitativa dicotómica.

## **METODOS:**

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Se captará en el Hospital de Infectología, por muestreo consecutivo a pacientes con diagnóstico VIH/SIDA utilizando los criterios de Clasificación y estadio de la CDC. (1993). Se seleccionarán a 20 pacientes en quienes se les haya administrado tratamiento antiretroviral prolongado y 20 sujetos a quienes no se les haya administrado tratamiento antiretroviral prolongado.

### **SELECCION DE LOS PACIENTES:**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1) Adultos jóvenes de edad 21 a 40 años, hombres y mujeres con diagnóstico de VIH/SIDA con y sin ingesta prolongada de antiretrovirales que acepten participar con firma de carta de consentimiento informado (Anexo 1).

ADD: Los pacientes sin tratamiento antiretroviral prolongado serán seleccionados por tener similar edad, sexo y estadio de la enfermedad que aquellos con tratamiento antiretroviral prolongado.

#### **CRITERIOS DE NO INCLUSION**

1) Hipertensión arterial sistémica. 2) Diabetes Mellitus. 3) Hipotiroidismo. 4) Antecedente de abuso de cocaína. 5) Vasculitis de Grandes Vasos previamente diagnosticadas (Arteritis de Takayasu, Granulomatosis de Wegener, Poliarteritis nudosa), 6) Tratamiento con medicamentos que afecten el metabolismo lipídico (diuréticos tiazídicos, hormonas sexuales, esteroides y beta bloqueadores)

#### **CRITERIOS DE ELIMINACION:**

1) Aquéllos pacientes que durante el estudio se diagnostiquen las entidades descritas anteriormente 2) quienes no completen el estudio debido a cualquier causa, 2) quienes deseen abandonar el estudio.

#### **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.**

**En orden consecutivo se harán las siguientes actividades:**

1) Estadificación de los pacientes seleccionados mediante:

- La evaluación y estadificación Clínica de los pacientes por médico Infectólogo, en el Servicio de Infectología del Hospital General de México.

2) Por cada paciente con VIH SIDA con tratamiento antiretroviral prolongado se indentificará un paciente que no reciba tratamiento antiretroviral prolongado, emparejados por edad, sexo y estadio clínico.

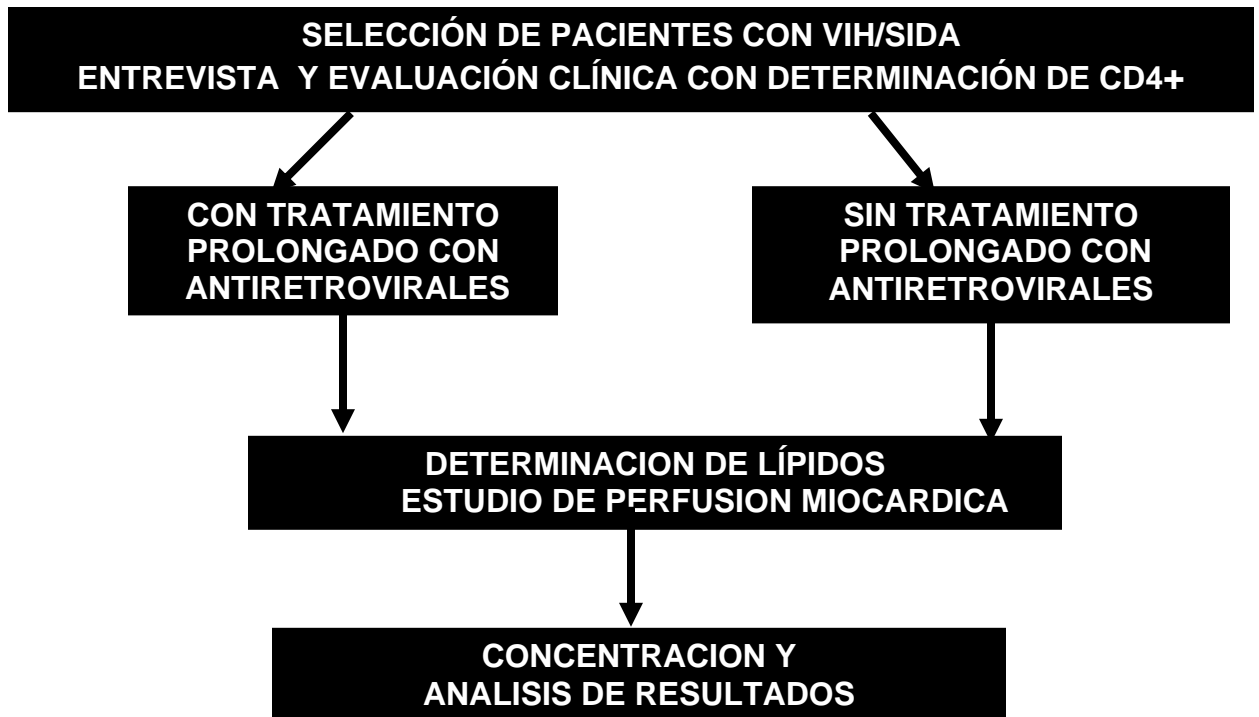
En el grupo de pacientes con tratamiento antirretroviral se describirá el tipo de medicamento y el tiempo de administración del mismo.

3) Determinación del Perfil de lípidos de los pacientes con y sin tratamiento antirretroviral prolongado. (Anexo 5, 6 y 7)

4) Realizar estudio de Perfusión Miocárdica con SESTAMIBI. (Anexo 4)

5) Una vez realizada la base de datos, se concentrará la información en una base de datos digitalizada en el programa SPSS a lo cual se efectuara el análisis estadístico.

## DESCRIPCION DEL ESTUDIO



## **ASPECTOS ESTADÍSTICOS:**

### **1) Muestra:**

Dado que se trata de un estudio de tipo exploratorio en donde no se encuentra literatura referente a la pregunta de investigación del presente protocolo, se reclutarán a 20 pacientes con Tratamiento Prolongado con Antiretrovirales y 22 pacientes sin Tratamiento Prolongado con Antiretrovirales

### **2) Análisis:**

En el caso de las variables cuantitativas, se identificara la distribución similar o no a la curva normal con la prueba de Kolmogorov Smirnof. Considerando este resultado se aplicará estadística paramétrica o no paramétrica tanto para calcular las medidas de tendencia central y de dispersión como para efectuar la comparación entre los dos grupos. Primero se efectuara análisis bi-variado y de acuerdo a los resultados se aplicara el análisis multi-variado. La comparación entre los dos grupos de las variables cualitativas se efectuara utilizando la prueba de chi cuadrada. Para evaluar los resultados se aplicaran las pruebas estadísticas con un nivel de significancia de 0.05.

## **RECURSOS Y FACTIBILIDAD:**

### **HUMANOS:**

Investigadores, colaboradores y personal habitualmente involucrado en la atención de los pacientes: Médicos, Enfermeras, Personal de Dietología y de Laboratorio Clínico.

### **MATERIALES:**

- 1) Instalaciones del Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- 2) Instalaciones del Hospital de Infectología del Hospital General de México.
- 3) Laboratorio del Hospital General de México

### **FACTIBILIDAD:**

Se considera factible porque se cuenta con los recursos anteriormente mencionados. En el Hospital General de México, se documentan 120 casos nuevos por año y 400 pacientes en la Consulta Externa, con 80% de los cuales se encuentra en edad entre los 21-40 años. Se informa de 10 casos nuevos en la Consulta Externa por mes.

### **CONSIDERACIONES ETICAS:**

- 1) Se obtendrá consentimiento informado de los pacientes
- 2) El único procedimiento invasivo, extracción de muestras sanguíneas, representa un riesgo mínimo para el paciente.

- 3) En este estudio no se administrarán medicamentos distintos al esquema terapéutico establecido por el médico tratante.
- 4) Se respetarán las normas internacionales para la investigación en seres humanos.
- 5) Se informará al Médico Tratante de cualquier hallazgo del estudio del paciente que pueda ser de relevancia. El mismo será quien evalúe la pertinencia de cualquier otro procedimiento diagnóstico o terapéutico oportuno, y si se requiere la derivación del enfermo para su adecuada atención.

#### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

- 1) Revisión y corrección del protocolo: 1 mes
  - 2) Recolección de los datos: 9 meses
  - 3) Concentración, análisis e interpretación de los resultados: 1 mes
  - 4) Escritura de tesis e informes: 1 mes.
- TOTAL: 12 meses.

## RESULTADOS DEL ESTUDIO PILOTO

Se realizó el estudio hasta la actualidad con 20 pacientes con infección por VIH de reciente diagnóstico que no habían recibido Tratamiento Antiretroviral y 22 pacientes con VIH con Tratamiento Antiretroviral

A continuación se presentan los resultados obtenidos.

**Tabla 1 VARIABLES DEMOGRAFICAS**

Edad			
Amplitud intercuartilar	31 26.3-35.8	37 32.5-39	.76

**Tabla 2 EDAD**

	grupos	N	Promedio
edad del paciente	paciente VIH con tratamiento	22	37
	paciente con VIH sin tratamiento	20	31
	Total	42	

**Tabla 3: ESTADIO CLINICO**

Total	22 (100%)	20 (100%)	Percentiles		
	1 (4.5%)	3 (15.0%)		50	75
C1	4 (18.18%)	6 (30.0%)	2.50	37.00	40.00
C2	5 (26.7%)	2 (10.0%)	6.25	31.00	35.75
C3	5 (26.7%)	4 (20.0%)			

**Tabla 4:**

	N	Minimo	Maximo	Promedio	Desviación Estandar
Tiempo de Tratamiento con Inhibidores de Proteasa	22	4.00	8.00	5.8091	.95912

De acuerdo a lo anteriormente expuesto en las Tablas 1 a 3 se encuentra una distribución homogénea entre los grupos en cuanto al sexo, a la edad y al estadio clínico.

Todos los pacientes con VIH con Tratamiento Antiretroviral recibieron en el esquema Inhibidores de la Proteasa como Indinavir, Saquinavir y Ritonavir. El promedio del Tiempo de Tratamiento fue de 5.8 años.

**Tabla 5: PERFIL DE LIPIDOS**

		PERCENTILES		
GRUPOS		25	50	75
colesterol HDL en mg-dl	paciente VIH con tratamiento	33.50	41.00	43.25



	paciente con VIH sin tratamiento	32.25	38.50	42.75
colesterol LDL en mg-l	paciente VIH con tratamiento	89.50	127.00	164.50
	paciente con VIH sin tratamiento	81.00	109.00	132.75
colesterol total en mg-dl	paciente VIH con tratamiento	158.75	215.50	262.25
	paciente con VIH sin tratamiento	144.50	177.50	201.00
triglicéridos en mg-dl	paciente VIH con tratamiento	120.75	211.00	392.00
	paciente con VIH sin tratamiento	122.75	147.50	182.50

**Tabla 6: HIPERCOLESTEROLEMIA**

		paciente VIH con tratamiento	paciente con VIH sin tratamiento	Total
Hipercolesterolemia	SI	13 (60.0 %)	5 (25.0%)	18 (42.8%)
	NO	9 (40.0%)	15 (75.0%)	24 (57.4%)
Total		22	20	42 100.0%

	Grados de libertad	Sig. (2-colas)
Priebe Exacta de Fischer	1	.006
N de Casos	42	

**Tabla 7: HIPERTRIGLICERIDEMIA**

	Grupos		Total
	paciente VIH con tratamiento	paciente con VIH sin tratamiento	

Hipertrigliceridemia	.SI	N %	14 63.4 %	10 50.0%	24 57.1 %
	NO	N %	8 36.7 %	10 50.0%	18 42.8%
Total		N %	22	20	42 100.0%

	Valor	Grados de libertad	P
Prueba exacta de Fischer	2.714	1	.257
N of Casos	42		

**Tabla 8: HIPER LDL**

		paciente VIH con tratamiento	paciente con VIH sin tratamiento	Total
Hiperldl	SI	12 54.6%	15 75.0%	27 64.2%
	NO	10 45.4%	5 25.0%	15 35.8%
Total		22	20	42 100.0%

	Valor	Grados de libertad	P
Prueba Exacta de Fischer	3.572	1	.168
N of Casos	42		

**Tabla 9: HDL BAJA**

		paciente VIH con tratamiento	paciente con VIH sin tratamiento	Total
	N			

		%	54.5%	40.0%	47.6%
	NO	N	10	12	22
		%	45.4%	60.0%	52.4%
Total		Total	22	20	42
					100.0%

	Value	Grados de libertad	P
Prueba Exacta de Fischer	1.228	1	.541
N of Casos	42		

De acuerdo a lo espuesto en este segmento que abarca de las tablas 5 a 9, se encuentra una diferencia significativa en el análisis por comparación de proporciones respecto al colesterol en el grupo de pacientes con VIH y que se encuentran en tratamiento prolongado con Antiretrovirales. Hay una discreta diferencia respecto a la Hipertriglicerdemia y a la LDL alta y HDL baja en estos pacientes pero no llega a ser significativa en dichos rubros respecto al otro grupo.

**Tabla 10:**  
**Presencia o no de Isquemia Miocárdica en el estudio de Perfusión Miocárdica con SestaMIBI y Esfuerzo Físico**

		presencia o no de isquemia		Total
		con isquemia	sin isquemia	
Grupos	VIH con Tratamiento	4	18	22
	VIH sin Tratamiento	0	20	20
Total		4	38	42

	Value	Grados de libertad	P
Prueba Exacta de Fischer	4.019	1	.045

**Tabla 11: Grado de isquemia en el estudio de Perfusión Miocárdica con esfuerzo y SestaMIBI**

		Grado de isquemia			Total
		sin isquemia	isquemia ligera	isquemia moderada	
Grupos	VIH con Tratamiento	18	2	1	22
	VIH sin Tratamiento	19	1	0	20
Total		37	3	2	42

	Grados de libertad	P
Prueba Exacta de Fischer	1	.076

**Tabla 12: Territorio de Irrigación Coronaria de Isquemia en el estudio de Perfusión Miocárdica.**

		Territorio de Isquemia				Total
		Normal	Descedente Anterior	Arteria Circunfleja	Coronaria Derecha	
Grupos	VIH con Tratamiento	18	2	0	1	22
	VIH sin Tratamiento	19	0	0	1	20
Total		37	1	2	2	42

	Grados de libertad	P
Prueba Exacta de Fischer	1	.142

En las tablas 10 a 12 se demuestra una tendencia ligeramente significativa (p 0.76) respecto a la presencia de isquemia en la prueba de Perfusión Miocárdica realizada en los pacientes con tratamiento prolongado con Antiretrovirales; sin embargo no hay diferencia estadística al comparar el territorio afectado en los dos grupos (p 0.142).

## **DISCUSION:**

Se estima en la actualidad que podría haber hasta 900,000 casos en México con VIH, aunque solo se han censado 120,000.<sup>(1)</sup> ocupa el lugar número 16 como causa de muerte en México, documentándose 31,108 defunciones

Las complicaciones metabólicas en dichos pacientes a largo plazo son comunes en la actualidad, además de la falla virológica a pesar del tratamiento combinado. La mayoría de los estudios informan de la aparición de efectos adversos entre los 4 y 6 meses después del comienzo del tratamiento, entre los que destacan la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia <sup>(3)</sup>

Lo anterior puede dar lugar a Vasculopatía de tipo Aterosclerótica. Hay pocas referencias respecto a vasculitis de medianos y grandes vasos que pueda ser obstructiva en los pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, cuya prevalencia es menor al 1%. <sup>(28)</sup>, así como algunos casos de vasculitis leucocitoclastica, así como síntomas correspondientes a afección del Sistema Nervioso central con el consumo prolongado de efavirenz <sup>(29)</sup>. Dada esta disminuída prevalencia, por lo tanto no se considera que los hallazgos documentados en la literatura de enfermedad arterial en arterias carótidas o cerebrales medias sean correlacionados con la probable obstrucción enfermedad arterial coronaria de tipo vasculítico.

Los fármacos que más se encuentran asociados a las complicaciones metabólicas son los inhibidores de la proteasa, cuyos esquemas se deben potenciar aunque sea con dosis bajas de ritonavir con objetivo de disminuir la resistencia de las cepas. Actualmente se han descrito a su vez complicaciones secundarias en edades tempranas (menores a 40 años)

Los fenómenos relacionados para aterosclerosis relacionadas al consumo de los inhibidores de la proteasa son la hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hiperhomocisteinemia descritas principalmente por Carr en el 2001 y Bernasconi en el mismo año <sup>(32,32)</sup>.

Experimentalmente hay reacción cruzada con los inhibidores de la proteasa: Samaras en el 2001 <sup>(31)</sup> describió que la región catalítica de la proteasa es homóloga a 2 proteínas reguladoras del metabolismo de los lípidos: la proteína de fijación del ácido retinoico y la proteína relacionada al receptor de las lipoproteínas, ambas relacionadas con el metabolismo de los lípidos, además de la sobreexpresión del receptor CD36 en macrófagos, lo cual favorece la formación de células espumosas y la formación de las lesiones ateroscleróticas.

Maggi <sup>(38)</sup> y colaboradores en el 2000 encontraron la presencia de lesiones ateroscleróticas prematuras en vasos de gran calibre (arterias carótidas) con una prevalencia de 52%, en comparación con controles sanos ( 6.7%); Depayron <sup>(39)</sup> describió lesiones femorales ateroscleróticas hasta en un 50% en los pacientes de la tercera y cuarta década de la vida con infección por el VIH, trabajos que no buscaron intencionadamente la relación de estos hallazgos con la ingesta o no de antiretrovirales.

En correlación, en estudios de autopsia en pacientes con infección por el VIH se describió el Evento Vascular Cerebral en una frecuencia del 0.5-8%. <sup>(43,44,45)</sup>, además de

lesiones carotideas documentadas hasta en un 38% de pacientes con VIH en correlación con las alteraciones metabólicas anteriormente

Rickets en el 2000, describió en un estudio retrospectivo un incremento 4 veces mayor en la incidencia anual de infarto al miocardio entre los pacientes infectados con VIH después de la introducción de la terapia antiretroviral que incluía a inhibidores de la proteasa, (Rickets, 2000). Así también se han reportado casos aislados de infarto del Miocardio en pacientes jóvenes sin factores de riesgo coronario con infección por el VIH, hechos por Tabib y Henry en 1998 (34, 35,36)

Por otro lado Stein (33) describió la disfunción endotelial ha sido descrita en asociación con el consumo de los inhibidores de la proteasa, reforzando la idea del incremento del riesgo coronario en estos pacientes

Por lo tanto se planteó como tema de investigación a la búsqueda de Isquemia Miocárdica como entidad no terminal en pacientes con VIH SIDA y de acuerdo a la fisiopatología expuesta, buscar su posible relación con la dislipidemia a su vez relacionada con el consumo de Medicamentos Antiretrovirales en un estudio prolectivo, comparativo y transversal.

Se encontró una distribución homogénea respecto a edad y sexo mostradas en la Tabla 1 y 2 con mayor proporción (3:1) en el sexo masculino respecto al femenino. La edad promedio fue de 31 años en los pacientes que no tenían tratamiento y de 37 años en los pacientes con tratamiento antiretroviral prolongado.

También se encontró homogeneidad entre grupos respecto al consumo de tabaco y en el estadio clínico aunque hay que mencionar que la mayor parte de pacientes se encontraba en estadio C. Al tener grupos homogéneos en relación a la edad, sexo, estadio clínico y en cuanto al antecedente de tabaquismo, permite controlar estas variables confusoras.

Respecto al Tratamiento Antiretroviral el promedio del Tiempo de Tratamiento fue de 5.8 años.

De las tablas 5 a 9, se encuentra expresada la comparación entre grupos respecto a Hiperrtígliceridemia, Hiper-LDL, HDL baja e Hipercolesterolemia, encontrando una diferencia significativa en el análisis por comparación de proporciones respecto al colesterol en el grupo de pacientes con VIH y que se encuentran en tratamiento prolongado con Antiretrovirales.

Hay una discreta diferencia respecto a la Hipertriglicerdemia y a la LDL alta y HDL baja encontrada en los pacientes con infección por el VIH y que se encontraban con consumo prolongado de los antiretrovirales pero no llegó a ser significativa entre ambos grupos.

Respecto a la inquietud de que si la combinación de los inhibidores de la proteasa ya sea con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, o bien con inhibidores no nucleósidos, pudiera influir en la presentación o no de dislipidemia, existe en la literatura

información que niega esta pregunta, no importando la combinación, sino per se la presencia de los inhibidores de la preteasa, como lo ha expuesto Thiebaut y sus colaboradores. Dichos estudios refieren que la hipercolesterolemia es similar tanto en las combinaciones de inhibidores de la proteasa con los inhibidores nucleósidos así como con los inhibidores no nucleósidos. (71,72)

Respecto a los hallazgos en la Prueba de Perfusión Miocárdica En las tablas 10 a 12 se demuestra una tendencia respecto a la presencia de isquemia en la prueba de Perfusión Miocárdica realizada en los pacientes con tratamiento prolongado con Antiretroviales versus aquellos pacientes de reciente diagnóstico que no habían iniciado tratamiento antiretroviral.

No hay diferencias ni tendencias en cuanto al territorio afectado en ambos grupos

## CONCLUSIONES DEL ESTUDIO PILOTO

Después de presentar los resultados del presente estudio Interinstitucional se observan las siguientes tendencias:

- 1) En los pacientes con tratamiento Antiretroviral prolongado hay diferencia proporcional con incremento en la hipercolesterolemia respecto a los pacientes que no están bajo dicho tratamiento.
- 2) En el estudio de Perfusión Miocárdica se observa una tendencia de ligera significancia respecto a la presencia de isquemia en los pacientes con infección por VIH y Tratamiento Antiretroviral Prolongado.

Esto refuerza la información bibliográfica respecto a la aterosclerosis acelerada en arterias de mediano calibre en estos pacientes, la cual ha sido reportada en arterias cerebrales medias y su posible asociación con el Síndrome Demencial asociado al SIDA.

El presente estudio es consistente con la afección a medianos vasos, incluyendo a las arterias coronarias y constituye un estudio piloto donde se reporta isquemia miocárdica como entidad no terminal en pacientes con VIH con tratamiento prolongado con Antiretrovirales por lo que vale la pena realizar a mediano plazo estudios longitudinales que confirmen estos hallazgos.

Los fármacos antiretrovirales y los esquemas con inhibidores de la proteasa aún constituyen la fracción más importante de dicho esquema de tratamiento; los nuevos fármacos como los inhibidores de fusión (T-20) no se recomiendan de uso rutinario por falta de evidencia clínica, por su vía de administración (subcutánea) y por su elevado costo.

Las complicaciones con consecuencias a largo plazo como las dilispidemias observadas con el uso de los inhibidores de la proteasa están asociados con aumento de triglicéridos y el colesterol LDL con el consiguiente incremento en el riesgo cardiovascular. Más recientemente se ha demostrado la asociación entre el uso de la estavudina y la hipertrigliceridemia y en menor grado la hipercolesterolemia.

El mejor manejo de esta complicación es la sustitución de los Inhibidores de la Proteasa por fármacos que no tengan efectos sobre los lípidos (Inhibidores análogos nucleotídicos de la transcriptasa reversa o atazanavir).

En caso de utilizar hipocolesterolemiantes, las estatinas que pueden usarse porque no tienen interacciones farmacológicas significativas con los inhibidores de la proteasa son la pravastatina y la atorvastatina. La hipertrigliceridemia de más de 500 mg/dl requiere manejo farmacológico con fibratos (fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozilo) <sup>(57)</sup>. Debe evitarse la combinación de gemfibrozilo con estatinas por el mayor riesgo de toxicidad muscular y renal.<sup>(1)</sup>



En caso de encontrar resistencia a la insulina sin antecedente previo de diabetes y que dicho fenómeno pueda ser debido a la ingesta de inhibidores de la proteasa, entonces será necesario sustituir el inhibidor de la proteasa por un análogo no nucleósido de la transcriptasa reversa. Si esta opción no es viable por el mayor riesgo de resistencia viral, entonces se iniciarán hipoglucemiantes orales, metformina o insulina.

### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

Hay que considerar que el presente estudio es de tipo transversal y el diseño ideal para establecer una asociación entre la isquemia miocárdica y la dislipidemia secundaria a los antiretrovirales es un estudio de Cohorte, mismo que requeriría por lo menos 5 años de seguimiento a los pacientes de reciente diagnóstico en quienes no se ha iniciado tratamiento y el cual llevarían a cabo con esquemas combinados que incluyan el uso de los Inhibidores de la Proteasa. Sin embargo implica un análisis estadístico de regresión múltiple que haría posible establecer de manera sólida la presencia o no de asociación entre estas dos variables.

Por otra parte hay que considerar que los dos pacientes con infección por el VIH y el consumo prolongado de los antiretrovirales en quienes se documentó isquemia ligera en el estudio de Medicina Nuclear habrá que correlacionar dicho hallazgo con estudios no invasivos (Anigotomografía de Arterias Coronarias) e invasivos de Coronariografía a fin de corroborar que el defecto de perfusión es resultado de enfermedad aterosclerótica coronaria, ya que dada la evaluación cualitativa en la Prueba de Perfusión Miocárdica se considera la posibilidad de falsos positivos en defectos de perfusión ligeros, principalmente en la cara inferior en este caso por imagen sobreimpuesta visceral

Dr. Bialostozky  
Médico Adscrito y Tutor de Tesis

Dr. Arreguín  
Médico Residente en Cardiología

**ANEXO 1** (26)

**CATEGORÍAS CLÍNICAS DE VIH SIDA REVISADOS POR LA CDC\***

**CATEGORIA A:** Uno o varios de los cuadros enumerados a continuación en un adolescente o un adulto (>13 años). con infección por el VIH comprobada. No deben haberse producido cuadros pertenecientes a las categorías B o C.

Infección asintomática por el VIH.

Linfadenopatía generalizada persistente.

Infección aguda (primaria) por el VIH con enfermedad acompañante o antecedentes de infección aguda por el VIH.

Categorías Clínicas

Celulas TCD4	A	B	C
	Asintomático	Sintomático	SIDA
>500/ul	A1	B1	C1
200-499/ul	A2	B2	C2
<200/ul	A3	B3	C3

**CATEGORIA B:** aparición, en un adolescente o adulto con infección por el VIH, de cuadros sintomáticos que no están incluidos en los cuadros recogidos en la categoría C y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: 1) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular o 2) cuadros cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están complicadas por la infección por VIH, en opinión del médico. Entre los ejemplos posibles se encuentran (aunque no se limitan a ellos) los siguientes:

- Angiomatosis bacilar
- Candidiasis bucofaríngea (muguet)
- Candidiasis vulvovaginal; persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento
- Displasia cervical (moderada o intensa)/carcinoma in situ.
- Síntomas consuntivos, como fiebre, (38.5oC) o diarrea de más de 1 mes de duración.
- Leucoplasia vellosa bucal.
- Herpes zóster con al menos dos episodios distintos, o que afecta a más de un dermatoma.
- Púrpura trombocitopénica idiopática.
- Listeriosis
- Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo complicada con abscesos tuboováricos.
- Neuropatía periférica

**CATEGORÍA C:** Cuadros recogidos en la definición de caso de vigilancia del SIDA.

- Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones.
- Candidiasis esofágica.
- Cáncer cervical invasor.
- Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar.
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis intestinal crónica (>1 mes de duración)
- Enfermedad por citomegalovirus (no hepática, esplénica o ganglionar)
- Rinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión).
- Encefalopatía relacionada con el VIH.
- Herpes Simple: Ulceras crónicas (> 1 mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis.
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar.
- Isosporiasis intestinal crónica (> 1 mes de duración).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma de Burkitt ( o término equivalente).
- Linfoma cerebral primario.
- Complejo mycobacterium avium o M. Kanasii sistémico o extrapulmonar.
- Mycobacterium tuberculosis de cualquier localización (pulmonar o extrapulmonar).
- Otras especies de Mycobacterium o especies no identificadas, m diseminada o extrapulmonar.
- Neumonía por Neumocistis Carinii
- Neumonía de repetición
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Septicemia recidivante por Salmonella
- Toxoplasmosis cerebral.
- Síndrome de emaciación debido al VIH.

## ANEXO 2 <sup>(3)</sup> TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Nombre Genérico	Indinavir	Ritonavir	Nelfinavir	Saquinavir
-----------------	-----------	-----------	------------	------------

Presentación	Cápsulas:200,333,400 mg	Cápsulas:100 mg	Tabletas:250 mg Solución:600 mg/7.5 ml	Capsulas de 200 mg
Dosis	800 mg c/8 hrs Dosis separada con DDI por 1 hora	600 mg c-12 hrs Dosis separadas Con DDI por 2 hrs	750 mg tid	400 mg/día con ritonavir
	Tomar 1 hora antes o 2 después De los alimentos.	Ingerir con las comidas	Ingerir con las comidas	Ingerir con las comidas
Vida media en suero	1.5-2 hrs	3.5 hrs	3.5-5 hrs	1-2 hrs
Vía de Metabolismo	Citocromo P450, Inhibidor 3A4	Citocromo P450, Inhibidor 3A4	Citocromo P450, Inhibidor 3A4	Citocromo P450, Inhibidor 3A4
Almacenamiento	Temperatura ambiente	Refrigerar, excepto sol. Oral	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente
Efectos Adversos	Nefrolitiasis Intolerancia GI, náusea Lab: Incrementa Bil. Ind. Cefalalgia, astenia, visión borrosa, rash, trombocitopenia Alopecia Hiperglucemia Redistribución grasa y anormalidades de lípidos Posiblemente incrementa episodios de hemorragia en pacientes con hemofilia	intolerancia GI, náusea Parestesias Hepatitis Pancreatitis Astenia Lab: hipertrigliceridemia tranaminasemia, incrementa CPK y acido urico Hiperglucemia Reistribución grasa y alteraciones lipídicas Posiblemente incrementa los episodios de hemorragia en pacientes con hemofilia	Diarrea Hiperglucemia Redistribución grasa y anormalidades lipídicas Posiblemente incrementa Episodios de hemorragia en Pacientes con hemofilia	Intolerancia gastrointestinal Diarrea, cefalea, transamina Semia, hiperglucemia, lipo- .distrofia y dislipidemia. Posi blemente incrementa los e- pisodios de hemorragia en pacientes con hemofilia.

### ANEXO 3 (53,54,55)

#### TECNICA DE ESTUDIO DE PERFUSION MIOCARDICA CON Tc SESTAMIBI

Se realizará mediante el protocolo abreviado de la siguiente manera:

1) Fase de Reposo:

Se inyecta 10 a 15 mCi de isótopo y realizar la gammagrafía de reposo a los 60 minutos . El ejercicio se podrá hacer a las 3 hrs de haber obtenido la gammagrafía de reposo

2) Fase de Esfuerzo:

2a) Consiste en hacer que el paciente realice un ejercicio en banda hasta alcanzar el 80% de la frecuencia esperada

2b) Un minuto antes de finalizar el ejercicio se le inyectan 15 a 25 mCi de tecnecio 99m sestamibi, obteniéndose la gammagrafía postejercicio a los 15 minutos.

Después de haberlo realizado se podrá distinguir los siguientes patrones gammagráficos.

1. Normal. Captación completa del radioisótopo en la gammagrafía postesfuerzo y de reposo.
2. Isquemia. Disminución o ausencia de captación en la gammagrafía postesfuerzo con captación completa del isótopo en la gammagrafía de reposo (redistribución total) o captación parcial de éste (redistribución parcial ) La redistribución será tanto más tardía cuanto mayor sea el grado de isquemia.
3. Necrosis. Falta de captación en la gammagrafía del postesfuerzo y de la redistribución (redistribución nula).
4. Redistribución paradójica. Ocurre cuando la imagen postejercicio ofrece una captación normal y la de reposo presenta una hipocaptación. No se conoce bien el significado clínico de este defecto inverso de perfusión o worsening. Se ha asociado en ocasiones a enfermedad coronaria grave pero, en otras, se ha acompañado de arterias coronarias normales.

La tomografía SPECT consiste en tomar imágenes seriadas de acuerdo con tres planos de corte: plano longitudinal largo (paralelo al tabique interventricular), plano horizontal (perpendicular al longitudinal) y plano longitudinal corto o coronal (perpendicular a los dos) \_

Las imágenes obtenidas se presentan en el informe el estudio de la siguiente manera: el corte longitudinal largo tiene forma de herradura y se coloca con el ápex a la derecha de modo que en la porción superior se representa la cara anterior y en la inferior la cara inferior. El corte horizontal también tiene forma de herradura y se representa con el ápex en la parte superior y la base en la cara inferior, quedando a la izquierda del observador el septum interventricular y a la derecha la cara lateral del corazón. En los cortes coronales con forma de donas, la parte superior representa la cara anterior, en la izquierda el septum, en la derecha la cara lateral y en la parte inferior la cara diafragmática . Los diferentes cortes coronales pueden ser superpuestos unos a otros de

manera que se forma un círculo mayor donde en el centro se representa el ápex y en la periferia las zonas más basales. Esto se conoce como imagen polar u ojo de buey, Esta última imagen ofrece la ventaja de que en una misma figura puede apreciarse no solo la zona afectada sino que, además, dentro de la cara inferior podemos conocer el grado de extensión de la isquemia desde la punta hasta la base.

Criterios de enfermedad coronaria de la prueba de esfuerzo con radioisotopos:

- 1., Según la extensión de la isquemia
  - Defecto de mas del 40% del perímetro ventricular
  - Defecto de mas de 3 segmentos.
- 2, Según la intensidad de la isquemia
  - Captación del defecto similar a la captación de fondo.
- 3,- Según la localización de la isquemia.
  - Localizacion anterior, lateral e inferior.
- 4.- Según el grado de redistribucion
  - Redistribución tardía.
- 5.- Según el tiempo de localización de la isquemia.
  - Isquemia en reposo o en reposo.
- 6.- Según el grado de captación pulmonar
  - Relación actividad pulmonar /actividad miocárdica.
- 7.- Según el tamaño del Ventrículo Izquierdo
  - Relación grosor de la pared/diámetro de la cavidad  $<0.7$  (disfunción ventricular)

**ANEXO 4: Determinación sérica de colesterol total:** (65,66,67,68,69,70,71)

La producción de quinonimina es proporcional a la concentración de colesterol en la muestra. El color es cuantificado por medidas de absorbancia a 510 nm.

Componentes Activos:

-4 aminoantipitina (4-AAP)	0.9 mmol/L
-fenol	21.0 mmol/L
-peroxidasa (POD)	>24000 U/L
-colesterol oxidasa (CHOD) microbiana	>1000 U/L
-colesterol esterasa (CHOE) (microbiana)	>1200 U/L

Componentes no Activos:

Tampones

Estabilizadores

Agentes Tensoactivo

Precauciones:

Trate las muestras como material potencialmente infectado por VIH o por Hepatitis B.

Preparación del Reactivo: Reactivo listo para su uso. Destapar y colocar el contenedor Colesterol r1 en el plato de reactivos (ILab 900/1800:no 1).

Conservación del Reactivo Sellado:

Refrigerar a 2-8° C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta

Conservación y Estabilidad del Reactivo Abierto:

14 días en el instrumento

30 días a 2 -8° C.

Indicadores de Deterioro del Reactivo:

Aspecto físico: El reactivo debe de ser límpido y de color marrón-rojizo. Si luego de permanecer a temperatura ambiente (15-30° C) el reactivo se enturbia, refrigerar pro 15 minutos. Su la turbidez no desaparece, detectarlo. El reactivo se oscurecerá con el tiempo, lo cual no afecta al ensayo.

Intervalo de control: El control debe de dar un valor dentro del rango establecido.

Intervalo de absorbancia: Variaciones en los valores típicos de absorbancia de la muestra y/o del blanco de reactivo pueden indicar deterioro del mismo.

Muestras:

Se recolecta inicialmente 5 ml de muestra sanguínea.

Suero y plasma tratados con heparina de litio.

Muestras tomadas fuera de condiciones de ayuno son aceptables únicamente si va a medirse solamente colesterol. Si la muestra está destinada a un perfil lipídico completo incluyendo fracciones lipoproteicas, se recomienda recogerla después de un ayuno de 12 horas. Las muestras pueden almacenarse por 4 días. A 2-8o C por 3 meses a -17 – 23° C. Las muestras deben ser llevadas a temperatura ambiente y homogeneizadas antes de analizarlas

### Cómputo de los Resultados

Rodos los analizadores calculan la concentración de C-LAD automáticamente del modo siguiente:

$$C_m = \frac{A_m - A_b}{A_c - A_b} \times C_c$$

Donde:

C=Concentración de C-LAD.

A=Absorbancia a la longitud de onda primaria menos la del blanco.

.m= muestra      b= blanco del reactivo      c= calibrador

Para convertir mg/dl en unidades S.I (mmol/L) multiplicar por 0.0259.

Valores de Referencia:

Suero: 140-220 mg/dl (3.6- 5.7 mmol/L)

El Nacional Colesterol Education Program clasifica los valores de colesterol del siguiente modo:

Valores altos >240 mg/dl (>6.2 mmol/L), valores marginales : 200-239 mg/dl (5.2-6.2 mmol/L), valores deseables: <200mg/dl (<5.2 mmol/L)

## **ANEXO 5: Determinación sérica de colesterol (HDL) <sup>(65)</sup>**

Se utilizará el Reactivo IL-Test Colesterol-LAD 182551-40

Resumen: Este método se usa para medir lipoproteína de alta densidad (HDL) en plasma sin que se necesario el previo tratamiento de la muestra. Este ensayo usa dos reactivos, combinando la acción de un detergente que solubiliza específicamente las partículas de HDL en la muestra con un polianion que ayuda a esta selectividad al forma complejos con las lipoproteínas de baja y muy baja densidad y los quilomicrones. El C-LAD librado reacciona con el colesterol esterasa y la colesterol oxidasa en presencia de cromógenos produciendo color. La cantidad de color desarrollado es cuantificado por los analizadores a las siguientes longitudes de ondas primarias y de blanco.  
ILab 600/900/1800: 600/700 nm; ILab 500: 604/700nm; Monarca:600 nm

### Componentes Activos de los Reactivos

HDL-CR1

-Polianión

-4-aminoantipirina

HDL-CR2

Colesterol oxidasa

Colesterol esterasa

Peroxidasa

Detergente

N1-Nbis

(4 sulfobutil) m-toluidina-disódica (DSBmT)

### Componentes no Activos:

Amortiguador MES (pH 6.5) y conservantes

### Precauciones:

Contiene azida de sodio (<0.1%) que puede formar azidas explosivas al estar en contacto con las tuberías metálicas del laboratorio. Diluir con agua antes de desechar los reactivos y lavar con abundante agua durante su desecho. Las tuberías metálicas deben ser descontaminadas periódicamente con hidróxido de sodio al 10%. Tratar las muestras de pacientes como material potencialmente infectado por VIH o por Hepatitis-

### Preparación de Reactivos:

ILab 600/900/1800: los reactivos se suministran listos para usar. Destapar los contenedores Boato de HDL –CR1 y HDL CR2 y colocarlos en la bandeja porta reactivos (ILab 900/1800:R1 en No 1 y R2 en No. 2)

ILab 500: Verter la cantidad deseada de HDL-CR1 y HDL CR2 en contenedores de reactivos vacíos de 50 ml y de 20 ml. Respectivamente. Identificarlos y colocarlos en la bandeja de reactivos.



Monarca: Verter la cantidad deseada de HDL-CR1 y HDL CR2 en contenedores Boato vacíos, previamente identificados como HDL-1 y HDL-.

Conservación de los Reactivos Sellados:

Mantener a temperatura refrigerada (2-8° C) hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

Conservación y Estabilidad de los Reactivos Abiertos:

ILab y Monarca: 30 días en el instrumento.

Indicadores de Deterioro del Reactivo:

Aspecto físico: Los reactivos deben ser límpidos e incoloros.

Control: El control debe dar un valor dentro del rango establecido.

Rango de absorbancia: Variaciones en los valores típicos de absorbancia del ensayo en blanco o del calibrador pueden indicar deterioro del reactivo.

Muestras:

Se recolectará muestra sanguínea de 5 ml.

Suero o plasma (EDTAo heparinizado). Separar el suero o plasma no más de 3 horas después de obtener la muestra. Las muestras son estables hasta 4 días a 2-8° C y hasta 3 meses a -17 a -23° C.

Calibración

Usar el calibrador Referril HDL-C. Ver la concentración específica de C-LAD de cada lote en la etiqueta del frasco. Este valor está asignado por un procedimiento proveniente del Nacional Referente System for Cholesterol en Estados Unidos. En el Ilab 600/900/1800, debe medirse el blanco de reactivo diariamente o antes de analizar las muestras de pacientes, si el reactivo se usa con menos frecuencia. En el Ilab 500, recalibrar cada 7 días, al cambiar el lote de reactivo, o cuando se haga ajustes al instrumento

Cómputo de los Resultados

Rodos los analizadores calculan la concentración de C-LAD automáticamente del modo siguiente:

$$C_m = \frac{A_m - A_b}{A_c - A_b} \times C_c$$

Donde:

C=Concentración de C-LAD.

A=Absorbancia a la longitud de onda primaria menos la del blanco.

.m= muestra      b= blanco del reactivo      c= calibrador

Para convertir mg/dl en unidades S.I (mmol/L) multiplicar por 0.0259.

Interferencias;

Ilab y Monarca; No hay interferencia por lipemia hasta una absorbancia de la muestra de 4.4/cm a 660 nm (1000 mg/dl) de triglicéridos). No hay interferencia por bilirrubina hasta 30 mg/dl (510 umol/L). No hay interferencia por hemoglobina hasta 250 mg/dl (0.15 mmol/L)

Valores de Referencia

Hombres: 30 a 70 mg/dl (0,78 a 1.81 mmol/L)

Mujeres: 30-85 mg/dl (0.78-2.20 mmol/L)

#### **ANEXO 6.** Determinación sérica de Triglicéridos: <sup>(65)</sup>

Se utilizará el reactivo IL Test 182556-40 para la determinación sérica de triglicéridos.

Resumen:

Análisis enzimático basado en las siguientes reacciones:

Triglicéridos ---lipoptoein lipasa ---- glicerol + ácidos grasos

Glicerol + ATP ----- glicerol cinasa ----- glicerol 3 fosfato + ADP

Glicerol 3 fosfato + O<sub>2</sub> ----- glicerol fosfato oxidasa ----dihidroxiacetona fosfato + H<sub>2</sub>O.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 4-clorofenol+ 4-aminoantipirina ---peroxidasa—colorante de quiniomina +2H<sub>2</sub>O.

Las medidas de absorbancia se efectúan a una longitud de onda primaria y otra de blanco.  
ILab 500: 500/700 nm: Ilab 600/900/1800: 510/700.

#### Componentes Activos del Reactivo

-4 -clorofenol	4 mmol/l
-4 aminoantipirina	0.5 mmol/l
-ATP	2 mmol/l
-Mg <sup>++</sup>	15 mmol/l
-Lipoproteinlipasa	>4 kU/L
- Glicerol cinasa (KG)	>0.4 kU/L
-Glicerol fosfato oxidasa (GPO)	>1.5 U/
-Peroxidasa (POD)	>2 kU/L

#### Componentes no Activos.

-Amortiguador pH 7.2

-Conservante

#### Precauciones:

Contiene azida de sodio (<0.1%) que puede tomar azidas explosivas al contacto con las cañerías metálicas del laboratorio. Diluir con agua antes de desechar y lavar con abundante agua durante su desecho. Las cañerías metálicas deben de ser descontaminadas

periódicamente con hidróxido de sodio al 10%. Tratar las muestras como potencialmente infectadas por VIH o Virus de la Hepatitis B.

#### Preparación del Reactivo:

Lab 600/900/1800: Reactivo listo para usar. Destapar el contenedor de Triglicéridos R2 y colocarlo en el plato para reactivos.

ILab 500: Verter la cantidad deseada de reactivo en un conenedor vacío de 50 ml. Colocar el contenedor en el plato porta-reactivos.

#### Conservación y Estabilidad de los Reactivos Abiertos:

ILab y Monarca: 30 días en el instrumento.

#### Indicadores de Deterioro del Reactivo:

Aspecto físico: Los reactivos deben ser límpidos e incoloros.

Riesgo del control: El control debe dar un valor dentro del rango establecido.

Rango de absorbancia: Variaciones en los valores típicos de absorbancia del ensayo en blanco o del calibrador pueden indicar deterioro del reactivo.

#### Muestras:

Se recolectará inicialmente 5 ml de muestra sanguínea.

Suero y plasma tratado con heparina de litio.

Suero: Separar las células sanguíneas antes de transcurridas 2 horas

Las muestras son estables durante 5-7 días a 2-8° C o por tres meses a -20° C.

#### Calibración

Usar el calibrador Referril HDL-C. Ver la concentración específica de C-LAD de cada lote en la etiqueta del frasco. Este valor está asignado por un procedimiento proveniente del Nacional Referente System for Cholesterol en Estados Unidos. En el Ilab 600/900/1800, debe medirse el blanco de reactivo diariamente o antes de analizar las muestras de pacientes, si el reactivo se usa con menos frecuencia. En el Ilab 500, recalibrar cada 7 días, al cambiar el lote de reactivo, o cuando se haga ajustes al instrumento.

#### Cómputo de los Resultados

Rodos los analizadores calculan la concentración de C-LAD automáticamente del modo siguiente:

$$C_m = \frac{A_m - A_b}{A_c - A_b} \times C_c$$

Donde:

C=Concentración de C-LAD.

A=Absorbancia a la longitud de onda primaria menos la del blanco.

.m= muestra      b= blanco del reactivo      c= calibrador

Para convertir mg/dl en unidades S.I (mmol/L) multiplicar por 0.0259.

### Interferencias

ILAb 600/900/1800: No se observa interferencia por bilirrubina hasta concentraciones de 8 mg/dl (136  $\mu\text{mol/L}$ ). No se observa interferencia por hemoglobina hasta concentraciones de 500 mg/dl (0.300 mmol/L).

ILab 500: No se observa interferencia por bilirrubina hasta concentraciones de 5 mg/dl (85  $\mu\text{mol/L}$ ). No se observa interferencia por hemoglobina hasta concentraciones de 250 mg/dl (0.150 mmol/L)

### Valores de Referencia:

Hombres: 40-160 mg/dl (0.45-1.81 mmol/L)

Mujeres; 35-135 mg/dl (0.40 a 1.53 mmol/L)

## **ANEXO 7 DETERMINACIÓN SERICA DE LINFOCITOS CD4**

El Sistema InmunoPrep analiza los leucocitos por medidas de inmunofluorescencia en citómetros de flujo ópticos.

El sistema está diseñado para su uso en el equipo Coulter Q-Prep.

### Resumen:

La clasificación de leucocitos de acuerdo a la expresión de los antígenos de superficie provee de información diagnóstica y pronóstica.

Los métodos históricos para la determinación sérica de leucocitos incluyen técnicas de lisado y separación por gradiente de densidad. Tales procedimientos requieren de lavado de la muestra. Lo anterior puede dañar selectivamente a las células. El Sistema Inmuno prep. No requiere de lavado eritrocitario, conservando la morfología y superficie celular leucocitaria.

Esto es realizado por tres componentes del sistema: Un agente lítico eritrocitario, un estabilizador leucocitario y un fijador de membrana.

Reactivos:	Q-Prep
Inmuno Prep A	70 ml
Inmuno Prep B	32 ml
Inmuno Prep C	14 ml

### Inmuno Prep A:

Acido Fórmico.....1.2 ml  
Estabilizador

### Inmuno Prep B

Carbonato de Sodio.....6.0 g/L  
Cloruro de Sodio.....14.5 g/L  
Sulfato de Sodio.....31.3 g/L  
Estabilizador

### Inmuno Prep C

Paraformaldehído.....10.0 g/L  
Buffers

#### Precauciones

- 1) Inmuno Prep C contiene 1% de formaldehído. El contacto con la piel y ojos pueden causar efectos irreversibles. No respirar los vapores. Se requiere de equipo tal como cubrebocas y gafas.
- 2) El contacto directo por contigüidad de las muestras puede transmitir la infección.
- 3) No hacer contacto de mucosas con las pipetas.
- 4) Los tiempos de incubación o la temperatura inadecuadas pueden dar resultados erróneos.

#### Conservación:

Guardar en un lugar con temperatura ambiente (20-25°C). No abrir los paquetes después de la fecha de caducidad indicada en el mismo. Los paquetes abiertos son estables durante 30 días posterior a la instalación en el equipo correspondiente.

La apariencia normal del reactivo es de líquido claro, El cambio de coloración del mismo o la falla en la realización del lisado eritrocitario puede indicar el deterioro del reactivo.

#### Procedimiento:

- 1) Para cada muestra, se requieren de tubos de 12 x 75 mm para las pruebas de anticuerpos monoclonales.
- 2) Colocar la muestra con una pipeta de 100 uL. Asegurarse de que la superficie interna y el tapón del tubo están libres de contenido sanguíneo.
- 3) Agregar 10 ul de anticuerpo monoclonal (CYTO/STAT)-
- 4) Incubar en un tubo con anticoagulante la muestra durante 10 minutos a temperatura ambiente.
- 5) Analizar la muestra en el citómetro de flujo, colocando la muestra en el equipo, ciclando la misma durante 35 a 90 segundos.
- 6) Evaluar los resultados.

## **ANEXO 8: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **TITULO DEL ESTUDIO: FRECUENCIA DE ISQUEMIA MIOCARDICA EN PACIENTES CON VIH/SIDA CON Y SIN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL PROLONGADO.**

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHAVEZ”

FECHA:

NOMBRE:

Por medio de la presente acepto participar en el siguiente protocolo de estudio: “Frecuencia de Isquemia Miocárdica en pacientes con VIH/SIDA con y sin tratamiento prolongado con antiretrovirales”, el cual tiene como objetivo buscar la diferencia en la frecuencia de enfermedad vascular en arterias carótidas e intracraneales en los pacientes con VIH/SIDA que ingieren medicamento antiretroviral durante un periodo de tiempo prolongado en comparación con aquellos pacientes a los que no han consumido el tratamiento antiretroviral prolongado.

Se me ha informado que en el estudio habrá dos grupos de pacientes: aquéllos en quienes se diagnostique la infección por el VIH y que no ingieran medicamentos antiretrovirales de manera prolongada y aquéllos que ya ingieran dicho tratamiento de manera prolongada.

Las obligaciones al participar en dicho estudio será la de acudir a las citas para que el médico correspondiente realice mi evaluación clínica inicial, la toma de muestras sanguíneas para los estudios de lípidos en sangre y la realización del estudio de Perfusión Miocárdica. Este estudio no empeora mi enfermedad ni la complica. Mi derecho es que el investigador principal se ha comprometido a darme la información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como

responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que me plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. Así también se me ha informado que no tendré que cubrir ningún costo del estudio. Me comprometo a localizarlo en el momento en que requiera comunicarme (teléfono celular 04455 30864458). Se me ha garantizado que la información obtenida será estrictamente confidencial y que no se me identificará en las prestaciones o publicaciones de este estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia dentro del mismo, así también se me ha aclarado que en caso de abandonar el estudio no perderé mi derecho de ser atendida (o) en este Hospital.

La realización del presente estudio no conlleva riesgo alguno ya que no se me aplicarán procedimientos invasivos.

ACEPTO

FIRMA DEL PACIENTE \_\_\_\_\_

FIRMA DEL MEDICO: \_\_\_\_\_

TESTIGO \_\_\_\_\_ TESTIGO \_\_\_\_\_

**ANEXO 9:**

**PROTOCOLO “Frecuencia de Isquemia Miocárdica en Pacientes con VIH/SIDA con y sin Tratamiento Prolongado con Antiretrovirales”**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:**

México D. F. a                      de                      de 2007

NOMBRE DEL PACIENTE	
EDAD:	SEXO:
No. EXPEDIENTE:	
SERVICIO:	
DIAGNOSTICO:	
ESTADIO CLINICO VIH/SIDA:	
CATEGORIA CLINICA:	

CONTEO SERICO DE CD4+:
Fecha de realización de CD4+

Tabaquismo: SI	NO
----------------	----

Uso previo de antirretrovirales:	SI	NO
----------------------------------	----	----

Inhibidores de la Proteasa:	
Tiempo de Administración (en meses):	Fechas
Indinavir:	
Indinavir/ Ritonavir:	
Saquinavir:	
Saquinavir / Ritonavir:	
Atazanavir:	
Atazanavir / Ritonavir	
Lopinavir/Ritonavir	
Nelfinavir:	

Inhiibidores de la Transcriptasa Reversa: Análogos Nucleótidos y No Nucleótidos

Nombre y tiempo de Administración : \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_.

LABORATORIO: (PERFIL LIPIDICO)
Fecha:
Triglicéridos
Colesterol. Total
HDL:
LDL:

VALOR SERICO CALCULADO:
Colesterol Toral:
Colesterol HDL:
Colesterol LDL:
Trglicéridos:

**ESTUDIO DE PERFUSION MIOCARDICA EN REPOSO**

Fecha:

TERRITORIO DE LA ARTERIA DESCENDENTE ANTERIOR
Isquemia (Grado):



**TERRITORIO DE LA ARTERIA CIRCUNFLEJA**

Isquemia (Grado):

**TERRITORIO DE LA ARTERIA CORONARIA DERECHA**

Isquemia (Grado):

**ESTUDIO DE PERFUSION MIOCARDICA EN ESFUERZO**

**TERRITORIO DE LA ARTERIA DESCENDENTE ANTERIOR**

Isquemia (Grado):

**TERRITORIO DE LA ARTERIA CIRCUNFLEJA**

Isquemia (Grado):

**TERRITORIO DE LA ARTERIA CORONARIA DERECHA**

Isquemia (Grado):

Realizó:

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Jáuregui M. Santoscopy M. Muñoz, et al. Guía de Manejo Antiretroviral de las Personas que viven con el VIH/SIDA, México, D.F: Consejo Nacional para la Prevención y Control del SIDA CONASIDA A. C; 2006: 1-200.
- 2) El SIDA en México, CONASIDA; Notificación Inmediata de casos de SIDA hasta el primer trimestre del 2002. Hipervínculo:<http://www.ssa.gob.ms/conasida/estadis/2002/trim-1/0203-01.html>.
- 3) Carpenter C. Cooper A. Gattell B. et al. antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2001; 283: 381-390.
- 4) Kakuda T. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor induced mitochondrial toxicity is a key factor in the pathogenesis of ant. Clin Ther 2000; 22: 685-708.
- 5) Boubaker K. Sudre P, Flepp M. et al. Hyperlactaemia and antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco. Ca. 2000.
- 6) Den Brinker M, Wit F. Wertheim Van D. et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. AIDS 2000 14: 2895-2902.
- 7) Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S. et al. Effects of protease inhibitors on hyperglucemia, hyperlipidaemia, and lipodystrophy; a 5 year-cohort study. Arch Intern Med 2000; 160: 2050-2056.
- 8) Behrens G, Dejam A, Schmidt et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. AIDS 1999; 13: F63-F70.
- 9) Carr A, Samaras K, Burton S. et al. A Syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998, 12: F51-F58.
- 10) Périard D. Talenti A. Sudre P. et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-Infected Individuals Treated with Protease Inhibitors. Circulation 1999; 100: 700-705.
- 11) Viraben A. Aquilina R. Indinavir associated lipodystrophy. AIDS 1998; 12: F37-F39.
- 12) Cotran, Kumar, Robbins. Patología Humana. Philadelphia; Mac Graw Hill; 2001: 307-337.
- 13) American Heart Association Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis: A definition of advanced types of atherosclerosis lesions and a Histological classification of atherosclerosis. Circulation 1995 92: 1355- 1374.
- 14) Howard G. Wagenknecht D, Burke G. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis. JAMA 1998; 279: 119-123.
- 15) Morrow J, Frei B, Longmire A, et al: Increase in circulating products of lipid peroxidation in smokers; Smoking as a cause of oxidative damage. New England Journal of Medicine 1995; 332: 1198-2003.
- 16) Mac Mahon S. Peto R, Cutler J. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765-774.
- 17) Nathan D. Long-term complications of Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicina 1993; 326: 1676-1685.
- 18) Panahloo A, Yudkin J., Diminished fibrinolysis in diabetes mellitus and its implication for diabetic vascular disease. J Cardiovasc Risk 1997; 4: 91-99.
- 19) Wautier J. Guillausseau P. Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. Vasc Med. 1998; 3: 131-137.
- 20) Welch G. Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998; 338: 1042-1050.

- 21) Rexrode K, Carey V, Hennekens C. et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280: 1843-1848.
- 22) Yia S, Solakivi T. Glycosaminoglycans and apolipoproteins B and A-1 in human aortas. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 333-340.
- 23) Hughes H, Mathews B. Cytotoxicity of oxidized low density lipoprotein to porcine aortic smooth muscle cells is associated with the oxysterols 7-ketcholesterol and 7-hydroxicholesterol. *Arteriosclerosis Thrombosis* 1994; 14: 1177-1185.
- 24) Fuster V, Cornhill J, Dinsmore R. et al. *The Vulnerable Atherosclerotic Plaque*. New York, NY: Futura Publishing Company; 1999.
- 25) Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In: Branwald, Zipes, Libby; *Heart Disease*, Philadelphia: PA: Saunders; 2005: 99-108.
- 26) Libby P. Vascular Disease. In: Harrison, Kasper, Longo, *Principles of Medicine Interne*. Philadelphia: PA: Mac Graw Hill; 2001: 1618-1624.
- 27) Buchwald H, Bourdages HR, Campos CT et al. Impact of cholesterol reduction on peripheral arterial disease in the program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *Surgery* 1996, 120: 672-679.
- 28) Kaye B. Rheumatologic manifestations of HIV infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14: 385-416.
- 29) Calabrese LH. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. *Rheumatism Disease Clinical North America* 1991; 17: 131-147.
- 30) Chetty R. Vasculitides associated with HIV infection. *Journal of Clinical Pathology* 2001; 54: 275-278.
- 31) Carr Samaras K, Chisholm DJ. et al. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor associated peripheral lipodystrophy, hiperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351: 1881-1883.
- 32) Dressman J, Kincer J, Malycev S. et al, HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36 dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J. Clin. Invest* 2003; 111: 389-397
- 33) Stein J, Klein M, Bellehumeur J et al. Use of Human Immunodeficiency Virus-1 Protease Inhibitors Associated with Atherogenic Lipoprotein Changes and Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 257-262.
- 34) Ricketts V, Brodt H, Staszewski S. et al. Incidence of myocardial infarctions in HIV-Infected patients between 1983 y 1998: the Frankfurt HIV-cohort study-*Eur J. Med. Res.* 2000; 4:329-333.
- 35) Tabib A, Grennland T, Mercier I. Coronary lesions in young HIV-positive subjects at necropsy. *Lancet* 1992; 340:1049-1050.
- 36) Henry K, Melroe H., Huesbach J et al: Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1328-1329.
- 37) Bozzete S, Ake C, Henry T. et al. Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients Treated for Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Eng J Med* 2003; 348: 702-710.
- 38) Maggi P, Serio G, Epifani G et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors *AIDS* 2000; 14: 123-128
- 39) Depairon Michéle, Chessex S, Sudre P. et al Premature atherosclerosis in HIV infected individuals focus on protease inhibitor therapy *AIDS* 2001, 15: 329-334.
- 40) Juárez Jiménez H. Neurología y VIH. SIDA. Plan de acción por misión para la atención integral del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida en el IMSS: Recomendaciones y Experiencia Institucional para la Atención Integral del paciente con VIH/SIDA. Octubre 2000; 149-155.

- 41) Gabuzda DH, Hirsch MS: Neurologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus. Clinical features and pathogenesis. *Ann Internal Medicine* 1987; 107: 383-392.
- 42) Zinder WD, Simpson DM, Nielsen S et al, Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome. Analysis of 50 cases. *Ann Neurol* 1983; 14: 403-409.
- 43) Pinto, Nogueira A. AIDS and Cerebrovascular Disease. *Stroke* 1996, 27: 538-593
- 44) Berger JR, Harris JO, Gregorios J, et al. Cerebrovascular disease in AIDS. *AIDS* 1990; 4: 239-245.
- 45) Connor MD, Lammie GA, Bell JE, et al. Cerebral infarction in adult AIDS patients: observations from the Edinburg VIH Autopsy Cohort. *Stroke* 2000. 31: 2117-2126
- 46) Picard O, Brunereau L, Pelosse B, et al. Cerebral infarction associated with vasculitis due to varicella zoster virus in patients infected with the human immunodeficiency virus, *Biomed Pharmacotherapy*, 1997; 51:449-454.
- 47) Tornero Estebanez C. Paricio Blasco A, Pons E. A cerebral infarct associated with cryptococcal meningitis in an AIDS patient. *An Med Interna*.1992; 9: 206-210
- 48) Carneiro AV, Ferro J, Figueiredo C. et al. Herpes zoster and contralateral hemiplegia in an African patient infected with HIV-1. *Acta Med Port*. 1991; 4:91-92.
- 49) Brilla R, Nabavi, D., Schulte-Altendorneburg G, et al, Cerebral Vasculopathy in HIV Infection Revealed by Transcranial Doppler: A Pilot Study. *Stroke* 1999, 30: 811-813.
- 50) Hernig R, Tate K, Better W; et al. Cerebral blood flow pulsatility deficits in HIV+ poly substance abusers:differences associated with antiviral medications. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 939: 405-412.
- 51) Mintz and Nisse, Clinical Expert Consensus Document on IVUS. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). *JACC* 2001, 37: 1478-1492
- 52) Ricci M. Knight S. The Role of Noninvasive Studies in the Diagnosis and Management of Cerebrovascular Disease. *Angiology*. Segunda Edición. Editorial Saunders. 2001. 1776-1790.
- 53) Alexanderson E. Cardiología nuclear en la viabilidad miocárdica”. *Archivos de Cardiología de México*, 2002: Vol 72. Supl 1. 59-513.
- 54) Alexanderson E; Márquez M. Valoración de la función ventricular mediante Cardiología Nuclear. Parte I: Métodos y técnicas de estudio”. *Arch Inst Cardiol Méx*. Vol 2000; 70: 417-423.
- 55) Márquez M; Alexanderson E, Roldán F; Valoración de la función ventricular mediante Cardiología Nuclear. Parte II: Aplicaciones Clínicas. *Arch Inst Cardiol Méx*. 2000; 70: 499-512.
- 56) Boo G, Cardiología; Sexta Edición, *Cardiología Nuclear por Emisión de Positrones*; Editorial Médez, México D. F; 429-462.
- 57) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Resumen definitivo del Tercer Informe del National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 10: 484-497.
- 58) Gerber A. Treatment of Dyslipidemia in Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2001; 30: 999-1110.
- 59) The American Psychiatric Association. *Diagnosis and statistical manual disorders DSM-IV*. Washington D.C: American Psychiatric Association. 1994 :173-191.
- 60) Sansore RH, Espinosa A . Programa Cognitivo-Conductual de la Clínica para dejar de fumar. México D.F: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 1999.
- 61) Anderson T. Atkins D., Baker C. Revised Guidelines for HIV Counseling, Testing, and Referral. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2001; 50: 1-58.
- 62) Quillet, *Diccionario de la Lengua Española*, Tomo III; México D.F; Cumbres; 1979: 370.

- 63) Guzmán V, Antuñano F. Fumadores involuntarios: Exposición pasiva al humo de tabaco en el ambiente. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2000; 13: 233-239
- 64) Schaefer E, Brousseau M. Diet, Lipoproteins, and Coronary Heart Disease, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27: 711- 725
- 65) Bachorik P. Measurement of Total Cholesterol, HDL y LDL. *Clinics in Laboratory Medicine*. 1989; 25: 37-140.
- 66) Ilain C., Poon L.S., Chan C. Enzymatic determination of Total Serum Cholesterol, *Clin Chem*. 1974; 20: 470.
- 67) Lippert H, and Lehgman H.P. *SI Units in Medicine*, Urban and Schwarzenberg, Baltimore, MD, 1978: 86.
- 68) Tietz N. *Textbook of Clinical Chemistry* W.B. Saunders, Philadelphia PA, 1994: 2175-2217.
- 69) Document EP3-T; Guidelines for Manuiffacturers for Establishing Performance Claims for Clinical Chemical Methods. Replication Experimetn Evaluation, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova PA, 1982.
- 70) Weggemans R, Zock P, Katan M. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans .A meta analysis. *Journal of Clinical Nutrition* 2001; 7: 885-891.
- 71) Thiebaut R, Dabis F, Malvy D, et al; Serum triglycerides, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy. Aquitaine Cohort, France 1996 to 1998. *Groupe Epidemiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA)*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 261-5.
- 72) Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1 infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 21-31.