



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE EN PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN POR VIH-1  
EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

## TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

RAMIRO ALFREDO TÉLLEZ RAMÍREZ

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES

DR. JAVIER GONZÁLEZ MACIEL. "PRESIDENTE"

DRA. EMMA ROSAS MUNIVE. "SECRETARIO"

DR. MARCELO SOSTENES RAMÍREZ MENDOZA. "VOCAL"

CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2018



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.

## **I. AGRADECIMIENTOS.**

- A Dios por darme la vida y todas las bendiciones que me da día a día.
- A Addy y Sofi, por quien trato ser mejor cada día.
- A mis padres Ramiro y Rosy ; a mi Abuelita Angélica por su ejemplo, amor y dedicación.
- A mis maestros, en especial a los doctores: Javier González Maciel, Emma Rosas Munive, Enrique Campos Franco, Francisco García García, Marcelo Sostenes Ramírez Mendoza, Rocío Pérez Delgado, María de la luz bautista Lorrabaquio (+), Rodolfo Castaño Guerra; por sus consejos y enseñanza.
- A Hospital General de México, mi casa por tres años.
- A mis pacientes por su confianza.

## II. ÍNDICE

I Agradecimientos .....	2
II Índice .....	3
1. Planteamiento del problema.....	4
2. Pregunta de investigación.....	6
3. Justificación.....	7
4. Objetivos.....	8
5. Marco teórico.....	9
6. Hipótesis.....	23
7. Diseño metodológico.....	24
8. Resultados.....	32
9. Análisis y discusión de resultados.....	41
10. Conclusiones.....	44
11. Apéndice .....	45
12. Bibliografía.....	58

# **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se estima que en todo el mundo viven aproximadamente 34 millones de personas con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta pandemia se ha propagado a todos los continentes y países representando la infección más importante en la historia de la humanidad.

Las cifras de aparición de nuevos casos son estables, o incluso han disminuido en varios países por las medidas de prevención y de educación sanitaria; por otro lado la aparición de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha logrado una dramática reducción en la morbimortalidad de estos pacientes y ha cambiado el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH, reduciendo las muertes relacionadas con infecciones oportunistas; todos estos factores han condicionado que la población con infección por VIH sea cada vez mayor debido al aumento de la sobrevivencia.

Los pacientes con VIH son ahora más propensos a desarrollar las complicaciones por la infección crónica, los efectos secundarios del TARGA, y la enfermedad cardiovascular. Este cambio epidemiológico modifica el espectro de patologías que afectan esta población, con aparición de escenarios que antes no se manifestaban por el pronóstico fatal a corto plazo.

En la última década, las causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el VIH se han vuelto más diversas y las causas de muerte más frecuentes no relacionadas con el VIH son: el cáncer no relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), la hepatitis C y la

cardiopatía isquémica (CI); sin embargo poco se sabe de la relación entre infección por VIH e isquemia miocárdica silente (IMS) en esta población.

Cada vez hay mayor evidencia de que las diferentes variantes clínicas de enfermedad coronaria en pacientes infectados por el VIH, pueden tener una prevalencia mayor a la esperada en la población general; sin embargo no existen estudios suficientes para analizar si la cardiopatía isquémica en estos casos se relaciona con los factores aterogénicos tradicionales o con factores estrictamente relacionados con la propia infección como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH, la existencia de co-infecciones, el tipo de medicación antiretroviral utilizada, el uso de drogas, la carga viral o la cuenta de linfocitos CD4.

No es claro si las manifestaciones isquémicas en pacientes con infección por VIH, especialmente en lo que se refiere a la variante silente, tienen una expresión más temprana que en la población general en virtud de la contribución de los factores de riesgo aterogénicos vinculados a la propia infección por el VIH. Tampoco son claras las posibles implicaciones de riesgo para eventos adversos cardiovasculares mayores de las manifestaciones silentes iniciales en los pacientes con infección por VIH.

## **2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la prevalencia de isquemia miocárdica silente evaluada mediante prueba de esfuerzo convencional en una población de pacientes jóvenes (hombres de 20 a 30 años y mujeres de 30 a 40 años), con infección por VIH-1?

¿Qué factores de riesgo aterogénico se encuentran presentes en pacientes con infección por VIH-1 e isquemia miocárdica silente, en comparación con los pacientes con infección por VIH-1 sin evidencia de isquemia?

¿Qué factores de riesgo asociados a la infección por VIH-1 se encuentran presentes en pacientes con isquemia miocárdica silente?

### **3. JUSTIFICACIÓN.**

El estudio SMART (Strategies for management of antiretroviral therapy) ha demostrado que la infección por VIH-1 podría contribuir a la aterosclerosis y que las terapias antirretrovirales se asocian con efectos adversos sobre los niveles de lípidos y el metabolismo. Por otra parte, ambos factores pueden inducir una neuropatía sensorial autónoma, lo que podría contribuir al desarrollo de isquemia miocárdica silente en pacientes con Infección por VIH-1.

Sin embargo, existen pocos estudios centrados en la prevalencia de isquemia silente en esta población específica. Ninguno de estos estudio en población mexicana.

Por otra parte, es factible que aún en su modalidad silente, la isquemia miocárdica en pacientes con infección por VIH-1, pudiera tener serias implicaciones en términos de riesgo, incrementando la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad general por lo que es determinarte estudiarla en este grupo poblacional.



## **4. OBJETIVOS.**

### **Primarios.**

1. Determinar la prevalencia de isquemia miocárdica silente mediante prueba de esfuerzo convencional con protocolo de Bruce, limitada por síntomas, en hombres entre 20 y 30 años de edad y en mujeres entre 30 y 40 años de edad, con infección por VIH-1.
2. Determinar qué factores de riesgo aterogénico se encuentran presentes en pacientes con infección por VIH-1 y evidencia de isquemia miocárdica silente en la prueba de esfuerzo convencional.

### **Secundarios.**

1. Determinar si existen diferencias respecto a los factores de riesgo relacionados con la infección por VIH-1 (tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH-1, co-infecciones, tipo de medicación antiretroviral, uso de cocaína y/o mariguana, carga viral, cuenta de linfocitos CD4) en los pacientes con infección por VIH-1, con y sin evidencia de isquemia miocárdica silente en la prueba de esfuerzo convencional.
2. Estratificar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con infección por VIH-1 y evidencia de isquemia en la prueba de esfuerzo convencional.

## **5. MARCO TEÓRICO.**

### **Cardiopatía isquémica estable.**

La cardiopatía isquémica estable se origina en la mayoría de las veces por la formación de una placa ateromatosa que genera una obstrucción al flujo sanguíneo; sin embargo pueden estar participando otros mecanismos como vasoespasmo coronario, disfunción endotelial y enfermedad microvascular.

La cardiopatía isquémica estable clínicamente se presenta con alguna de las siguientes posibilidades:

1. Angina (forma de presentación clásica)
2. Asintomática. (isquemia miocárdica silente)
3. síntomas atípicos.
4. Equivalentes anginosos.
5. Arritmias cardíacas.
6. Muerte súbita. (1)

### **Cardiopatía isquémica silente en pacientes con infección por VIH.**

La frecuencia de infarto de miocardio ha sido reportada en 11.13 por 100 personas por año en pacientes con infección por VIH, en comparación con 3.5 por 1000 personas por año en la población general, sin embargo dentro de la frecuencia de isquemia miocárdica silente se desconoce.

En hombres sanos en su cuarta y quinta décadas, las prevalencias de isquemia miocárdica silente se ha documentado en 5% . Sin embargo, la isquemia miocárdica silente es más frecuente en

poblaciones con alto riesgo de enfermedad coronaria, como los pacientes con diabetes e hipercolesterolemia familiar en quienes la prevalencia de oscila entre el 10% y el 15%.

Los hallazgos electrocardiográficos específicos para la isquemia miocárdica asintomática (ondas Q y depresión del segmento ST e inversión de la onda T ) significan un aumento del riesgo de infarto de miocardio y muerte cardíaca súbita en adultos no infectados por VIH, independientemente de que los pacientes desarrollen isquemia miocárdica sintomática. (2)

### **Electrocardiograma de estrés en el diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica.**

Debido a su sencillez y su amplia disponibilidad, el ECG de esfuerzo de doce derivaciones en cinta sin fin o bicicleta sigue siendo una opción útil para pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica estable (CIE) y probabilidad pretest (PPT) de un 15-65%, en los que esta prueba tiene un buen rendimiento. (3,4)

Durante el ECG de esfuerzo, la alteración electrocardiográfica más útil para el diagnóstico es una depresión horizontal o descendente del segmento ST  $\geq 0,1$  mV que persiste durante al menos 0,06-0,08 s tras el punto J en una o más derivaciones. Cabe señalar que, en aproximadamente el 15% de los pacientes, los cambios en el segmento ST ocurren durante la fase de recuperación. Además, esta prueba proporciona información adicional, como la respuesta de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, síntomas y carga de trabajo alcanzada, que tienen implicaciones tanto diagnósticas como pronósticas. (5)

Para obtener la máxima información diagnóstica, el ECG de esfuerzo debe estar limitado por síntomas/signos y debe realizarse sin la influencia de fármacos antiisquémicos. Hay numerosas revisiones y metanálisis sobre la utilidad del ECG de esfuerzo para el diagnóstico de la enfermedad coronaria que muestran un rendimiento variable de la prueba dependiendo de los umbrales utilizados. Cuando se utiliza una depresión del segmento ST  $\geq 0,1$  mV o  $\geq 1$  mm para

definir una prueba positiva, la sensibilidad y la especificidad para la detección de CI significativa (normalmente un diámetro de estenosis  $\geq 50\%$ ) oscilan entre el 23 y el 100% (promedio, 68%) y el 17 y el 100% (promedio, 77%) respectivamente. (5)

Cuando se restringe el análisis a los estudios diseñados para evitar sesgos de interpretación, la sensibilidad es de un 45-50% y la especificidad, de un 85-90%. Además, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar puede mejorar significativamente la sensibilidad, pero esta combinación no se utiliza habitualmente. (6)

Es importante recordar que estos datos solamente son válidos en pacientes sin alteraciones electrocardiográficas importantes en el ECG basal. El ECG de esfuerzo no tiene valor diagnóstico en presencia de Bloqueo de Rama izquierdo, ritmo de marcapasos o síndrome de Wolff-Parkinson-White, casos en que los cambios electrocardiográficos no son interpretables. Por otra parte, los resultados de tipo «falso positivo» son más frecuentes en pacientes con un ECG anormal en reposo en presencia de Hipertrofia ventricular izquierda, desequilibrio electrolítico, alteraciones de conducción intraventricular, fibrilación auricular, y uso de digital. (6)

Asimismo, el ECG de esfuerzo es menos sensible y específico en las mujeres. Sin embargo, en un reciente estudio aleatorizado en el que se comparaba una estrategia diagnóstica inicial con imagen de perfusión miocárdica (IPM) durante el ejercicio y la prueba de esfuerzo convencional en cinta sin fin en mujeres sintomáticas con sospecha de CI, la capacidad funcional conservada y capaces de realizar ejercicio, no se observó un incremento del beneficio de la IPM (técnica más cara) en los resultados clínicos. (6)

En algunos pacientes, el ECG de esfuerzo puede ser no concluyente, por ejemplo, cuando no se alcanza el 85% de la frecuencia cardíaca máxima en ausencia de síntomas o signos de isquemia, cuando el ejercicio está limitado por problemas ortopédicos u otros problemas no cardíacos o

cuando los cambios electrocardiográficos son ambiguos. Para estos pacientes, se debe seleccionar una técnica de imagen no invasiva alternativa con estrés farmacológico. Además, un resultado «normal» del ECG de estrés de pacientes en tratamiento antiisquémico no descarta la presencia de enfermedad coronaria significativa. (7)

Las pruebas de esfuerzo con estrés también pueden ser útiles para evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico o de la revascularización y para prescribir ejercicio tras el control de los síntomas. Para estas indicaciones, la prueba de esfuerzo con estrés debe realizarse con tratamiento para evaluar el control de la isquemia o la capacidad de ejercicio. No se ha evaluado formalmente el efecto en resultados clínicos de un control periódico sistemático mediante prueba de esfuerzo. (7)

#### **Estratificación de Riesgo en Cardiopatía isquémica crónica.**

El pronóstico a largo plazo de la CIE depende de una serie de factores, entre ellos, las variables clínicas y demográficas, la función del ventrículo izquierdo (VI), el resultado de las pruebas de estrés y la anatomía coronaria determinada por angiografía. (8)

Cuando se habla de estratificación del riesgo de pacientes con CIE, el riesgo de eventos se refiere fundamentalmente a muerte cardiovascular e IAM, aunque en algunos estudios se utilizan combinaciones más amplias de objetivos clínicos CV (cardiovasculares) o la muerte por cualquier causa que está mejor definida que otras variables más débiles (incluido el IAM). El proceso de estratificación del riesgo sirve para identificar a los pacientes con alto riesgo de eventos que se beneficiarán de la revascularización más allá de la mejoría de los síntomas. (8)

Anteriormente, la identificación de un alto riesgo de eventos se basaba únicamente en el *score* de la Universidad de Duke (*Duke Treadmill Score*), y un riesgo anual de muerte cardiaca > 2% se consideraba el umbral pasado el cual se recomendaba la coronariografía para determinar la

necesidad de revascularización. Este valor umbral se basaba en la mortalidad CV observada en los grupos asignados a placebo en estudios de poblaciones de «alto riesgo», como el estudio MICRO-HOPE y el estudio IONA, en los que las tasas anuales de mortalidad fueron  $> 2\%$ . (8)

Actualmente, a los pacientes con mortalidad anual  $> 3\%$  se los define como pacientes de alto riesgo de eventos. Tanto los índices basados en la isquemia como los índices anatómicos llegan a las mismas conclusiones a la hora de identificar a los pacientes que están a un nivel tan alto de riesgo de eventos tratados solo con tratamiento farmacológico que, en cuanto al pronóstico, se beneficiarían de la revascularización. Por lo tanto, el objetivo de una estrategia diagnóstica basada en el riesgo de eventos es la identificación de pacientes con una mortalidad anual  $> 3\%$ . (8)

A los efectos de esta guía, los pacientes con bajo riesgo de eventos son los que tienen una mortalidad anual  $< 1\%$ , definición similar a la utilizada en la edición previa. El grupo de riesgo intermedio de eventos tiene una mortalidad anual  $\geq 1\%$  pero  $\leq 3\%$ . (8)

#### **Estratificación del riesgo de eventos mediante pruebas de estrés.**

Los pacientes sintomáticos con CIE sospechada o conocida deben ser sometidos a pruebas de estrés para la estratificación del riesgo de eventos, que se empleará como base de las decisiones terapéuticas si el paciente es candidato a revascularización coronaria. Sin embargo, no se han publicado estudios aleatorizados que demuestren mejores resultados en pacientes asignados a la estratificación del riesgo mediante técnicas de imagen con estrés, comparados con los no asignados a esta estrategia, y la evidencia disponible deriva únicamente de estudios observacionales. En cualquier caso, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes se han sometido a algún tipo de prueba diagnóstica, se puede utilizar los resultados de la prueba de estrés para la estratificación del riesgo de eventos. Los pacientes con una PPT alta ( $> 85\%$ ) que no requieren pruebas diagnósticas deben ser examinados mediante pruebas de imagen con estrés

para la estratificación del riesgo de eventos y, considerando el riesgo del paciente, se valorará la indicación de revascularización cuando sea pertinente. En pacientes con una PPT > 85% a los que ya se ha examinado mediante coronariografía invasiva debido a los síntomas, podría ser necesario determinar la RFF para la estratificación del riesgo de eventos cuando sea pertinente. (9)

#### **Electrocardiograma de estrés en la estratificación de riesgo.**

El pronóstico de los pacientes con un ECG de esfuerzo normal y riesgo clínico bajo de CIE grave es excelente. En un estudio en el que el 37% de los pacientes ambulatorios referidos a pruebas no invasivas cumplían los criterios de bajo riesgo de eventos, menos del 1% tenía enfermedad de tronco común izquierdo (TCI) o había fallecido a los 3 años. Por lo tanto, para la estratificación inicial del riesgo, siempre que sea posible, se debe utilizar opciones más económicas, como la prueba de esfuerzo en cinta sin fin, y los pacientes con alto riesgo de eventos deben ser referidos a angiografía coronaria. (9)

Los marcadores pronósticos de la prueba de esfuerzo incluyen la capacidad de ejercicio, la respuesta de la presión arterial y la isquemia inducida por el ejercicio (clínica y electrocardiográfica). La capacidad máxima de ejercicio es un marcador pronóstico consistente. Esta medición está influida, al menos en parte, por el grado de disfunción ventricular en reposo y el aumento del grado de disfunción inducido por el ejercicio<sup>188</sup>. Sin embargo, en la capacidad de ejercicio también influyen la edad, el estado físico general, las comorbilidades y el estado psicológico. La capacidad de ejercicio puede medirse por la duración máxima de este, el máximo alcanzado de equivalentes metabólicos (MET), la carga máxima de trabajo alcanzada (en vatios), la frecuencia cardíaca máxima y el doble-producto (frecuencia-presión). La variable específica que se utilice para medir la capacidad de ejercicio es menos importante que la inclusión de este marcador en la evaluación. (10)

El *Duke Treadmill Score* está bien validado y permite calcular el riesgo de eventos del paciente según el tiempo de ejercicio, la desviación del ST y la angina durante el ejercicio. Los pacientes con alto riesgo de eventos y una mortalidad anual > 3% pueden ser identificados. (11)

En la escala de Duke (*Duke Treadmill Score* [DTS]), se utiliza el tiempo de ejercicio en minutos, la desviación del segmento ST en milímetros y los síntomas clínicos del paciente (sin angina, con angina, con angina que obliga a detener la prueba) para calcular el pronóstico medido como mortalidad cardiovascular anual. En la descripción original de este método de estratificación, en una población con sospecha de CI, dos tercios de los pacientes obtuvieron una puntuación indicativa de riesgo bajo. Estos pacientes tuvieron una tasa de supervivencia a los 4 años del 99% con tratamiento médico (tasa promedio de mortalidad anual del 0,25%). En cambio, el 4% de los pacientes que tuvieron puntuaciones indicativas de riesgo alto tuvieron una tasa de supervivencia a los 4 años de solo el 79% (tasa promedio de mortalidad anual del 5%). Para poder clasificar a los pacientes con una mortalidad anual > 3%, valor que identifica a los pacientes cuyo pronóstico puede mejorar con la realización de coronariografía y posterior revascularización, es necesario incluir los valores de la máxima depresión del ST, los equivalentes metabólicos (MET) alcanzados y los síntomas clínicos, con estos datos, se calcula un valor para la mortalidad anual que ayuda a decidir si un paciente es de alto riesgo (mortalidad anual > 3%) o no, esta estimación puede utilizarse en el proceso de toma de decisiones. (11)

#### **Estratificación de riesgo en personas asintomáticas.**

En personas aparentemente sanas, el riesgo suele ser el resultado de la interacción de múltiples factores de riesgo.



El empleo de un sistema de estimación del riesgo, como el sistema SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), puede ayudar a la toma de decisiones lógicas sobre el manejo del paciente, que eviten tanto los tratamientos excesivos como los insuficientes.

Algunos sujetos presentan un riesgo cardiovascular elevado y requieren una intervención inmediata para todos los factores de riesgo, sin necesidad de hacer antes una estimación del riesgo. En este grupo se incluye a todos los pacientes con diabetes mellitus DM, particularmente los que muestran signos de daño orgánico además de uno o más factores de riesgo cardiovascular, los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) (tasa de filtrado glomerular [TFG] < 60 ml/min) y los pacientes con un factor de riesgo marcadamente elevado (como dislipemia familiar o hipertensión grave).

En personas más jóvenes, un riesgo absoluto bajo puede enmascarar un riesgo relativo muy alto, y el uso de las tablas de riesgo relativo o el cálculo de su «edad de riesgo» puede ayudar a aconsejarles sobre la necesidad de una modificación intensiva del estilo de vida. (12)

Si bien parece que las mujeres tienen menos riesgo de enfermedades cardiovasculares que los varones, esto puede llevar a error debido a que el riesgo solo se retrasa 10 años, pero no desaparece.

Todos los métodos de estimación del riesgo proporcionan estimaciones aproximadas y requieren que se preste atención a consideraciones específicas adicionales.

Los métodos electrónicos de estimación del riesgo, como el Heart Score, permiten incluir otros factores adicionales que afectan al riesgo.

La manifestación temprana de ECV o de factores de riesgo importantes (PA elevada, DM o hiperlipemia) en un miembro de una familia requiere que se asesore a los familiares de primer grado.

Un estatus socioeconómico bajo, la falta de apoyo social, el estrés en el trabajo y en la vida familiar, la depresión, la ansiedad, la hostilidad y la personalidad de tipo D contribuyen al riesgo de sufrir una ECV y al empeoramiento del curso clínico y el pronóstico de la enfermedad.

Estos factores actúan como obstáculos a la adherencia terapéutica y a los esfuerzos para mejorar el estilo de vida, así como al fomento de la salud y el bienestar de pacientes y poblaciones.

Los nuevos biomarcadores solo tienen un pequeño valor adicional cuando se añaden a la estimación del riesgo cardiovascular mediante el algoritmo del método SCORE.

Se puede emplear la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) y la homocisteína en personas con riesgo cardiovascular moderado. (12)

Los métodos de imagen, como los ultrasonidos carotídeos o la tomografía computarizada (TC) con determinación del *score* de calcio, pueden ser relevantes en la estimación del riesgo cardiovascular de sujetos con un nivel de riesgo moderado para reclasificarlos como de alto o de bajo riesgo. En este grupo de pacientes, también se debe considerar la determinación del índice tobillo-brazo (ITB). Asimismo, en estos pacientes se puede considerar la realización de un ECG de esfuerzo, particularmente cuando se presta atención a marcadores no electrocardiográficos, como la capacidad de ejercicio.

#### **Infección por VIH y enfermedad cardiovascular.**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus con tropismo para las células que expresan CD4. En 2012, el número de personas seropositivas se estimó en 35,3 millones. (12)

La introducción de TARGA ha prolongado la supervivencia de los individuos VIH-positivos, convirtiendo el SIDA en una enfermedad crónica. (12)

La esperanza de vida de las personas infectadas con el VIH en los países desarrollados se aproxima a la de la población no infectada. Sin embargo, el uso prolongado de terapia antirretroviral predispone a la dislipidemia, la hiperglucemia y la lipodistrofia, entre otros efectos secundarios. Estos efectos, combinados con los efectos cardíacos del envejecimiento y la inflamación, contribuyen a un mayor riesgo de numerosas enfermedades cardiovasculares.(12)

La enfermedad cardíaca entre los pacientes infectados con VIH ha cambiado drásticamente con la llegada y la disponibilidad de la terapia antirretroviral. Al principio de la epidemia de VIH, las presentaciones predominantes de la enfermedad cardíaca asociada con el VIH fueron enfermedad pericárdica, hipertensión pulmonar, neoplasias malignas asociadas al VIH e infecciones oportunistas (IO). (12)

La fisiopatología de la enfermedad cardiovascular asociada a infección por VIH incluye una intrincada interacción entre la inflamación, los efectos directos de las proteínas del VIH, la disfunción inmunitaria, los efectos de los medicamentos, la desnutrición y otros factores. (13)

#### **Fisiopatología de infección por VIH y enfermedad cardiovascular.**

La replicación viral persistente del VIH, la translocación microbiana y las co-infecciones contribuyen a un medio proinflamatorio que acelera la aterosclerosis. Las tasas más altas de infarto agudo de miocardio en individuos infectados con VIH se asocian con niveles más altos de biomarcadores inflamatorios interleucina 6 (IL-6) y dímero-D, que a su vez están asociados con un aumento de las tasas de mortalidad por todas las causas en individuos infectados con el VIH. Además, las proteínas del VIH *tat*, *gp120* y *nef* promueven disfunción endotelial, dando como resultado la hiperplasia intimal y media de las arterias. Las células musculares lisas humanas también podrían infectarse con el VIH mediante un mecanismo dependiente de CD4, dando lugar a un marcado incremento en la secreción de la quimiocina MCP-1 (proteína quimiotáctica

Monocyte-1), que se ha demostrado anteriormente como un mediador crítico de la aterosclerosis.(13)

Un análisis retrospectivo de las causas de muerte en 13 estudios de cohortes de pacientes infectados por el VIH-1 que iniciaron terapia antirretroviral en Europa y América del Norte de 1996 a 2006 mostró una menor mortalidad por causas relacionadas con el SIDA y una mayor mortalidad de las causas asociadas con el envejecimiento, como las neoplasias malignas no asociadas al SIDA y las enfermedades cardiovasculares. Estos últimos representaron el 7,9% de las muertes, de las cuales el 40% fueron de IAM / CIE, lo que sugiere que el proceso de envejecimiento se convertirá en un factor dominante en la mortalidad del VIH-1 en la próxima década. (13)

Múltiples estudios mostraron mayor rango de enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH comparado con los no VIH. En el estudio SMART los pacientes asignados al grupo de tratamiento conservador (terapia intermitente guiada por el recuento de CD4) tuvo 60% de aumento de enfermedad cardiovascular en el seguimiento a 16 meses comparado con el grupo que recibió tratamiento continuo. Con estos hallazgos se propuso que la carga viral, los factores inmunológicos y la inflamación relacionadas a la discontinuación del tratamiento, contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular. (13)

#### **Tratamiento antirretroviral y enfermedad cardiovascular.**

La introducción de TARGA se asoció a lipodistrofia/lipoatrofia, dislipidemia, insulinoresistencia y consiguiente aumento de las complicaciones cardiovasculares. Este efecto se debe a la similitud de la región catalítica de la HIV proteasa (blanco de los inhibidores de las proteasas (IP) con dos proteínas humanas que regulan el metabolismo de los lípidos: la proteína 1 ligadora del ácido retinoico citoplasmático (CRABP-1) y la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP).

El tratamiento antirretroviral (TARV) siempre se recomendaba en cualquier persona VIH positiva con un recuento de CD4 actual <350 células, para las personas con recuentos de CD4 por encima de este nivel, la decisión de iniciar el TARV debía considerarse individualmente; sin embargo las recomendaciones de 2014 para pacientes infectados por VIH proponen que se inicie en todos los individuos que estén dispuestos y listos para iniciar el tratamiento después de un diagnóstico confirmado de infección por VIH. (13)

El TARV se recomienda para el tratamiento de la infección por VIH y La prevención de la transmisión del VIH independientemente de las células CD4. Estas medidas someterán a los individuos VIH positivos a una exposición más temprana a TARGA ya sus efectos adversos. (13)

En el sistema de datos en salud de Estados Unidos el recuento de CD4 menor a 200 fue independientemente asociado con aumento del 74% de riesgo de infarto de miocardio, aunque no se discriminó el porcentaje de fumadores. El HIV Out patient Study (HOPS) mostró 58% de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes VIH con CD4 menor a 350 y 28% en aquellos con CD4 entre 350 y 499 células/ul; comparados con los pacientes con CD4 mayor a 500. En contraste, en el estudio DAD no se reportó asociación entre la inmunodeficiencia y el riesgo cardiovascular. (13)

En Data from Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE) se sugiere una mayor asociación entre el ARN viral y la muerte por eventos cardiovasculares que el número de CD4. (13)

#### **Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH.**

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes en pacientes con o sin VIH, con un aumento del riesgo de infarto de miocardio de 6-9% por año de edad. Los factores de riesgo modificables (tabaquismo, hiperglucemia, dislipemia) son más prevalentes en los pacientes HIV positivos. En un estudio basado en los registros Norteamericanos se encontró que los pacientes

VIH positivos tenían mayor proporción de hipertensión arterial (21.2% vs 15.9% en la población general), diabetes mellitus (11.5% vs 6.6%), tabaquismo (18.8% vs 9.5%) e hiperlipidemia (21% vs 16%). (13)

El tabaquismo, otro de los factores de riesgo más importante, es más frecuente en los pacientes VIH, donde la prevalencia de fumadores es de 40 a 70%, dos a tres veces mayor que la población general. Comparados con los no fumadores, los fumadores tienen dos veces o más riesgo cardiovascular. (13)

El abuso de cocaína también se asocia a enfermedad cardiovascular y es más frecuente en algunos subgrupos de pacientes con VIH. En Estados Unidos más de 20% de los pacientes VIH positivos, y más de 40% entre los afroamericanos, utilizan cocaína. Además el uso de cocaína se asocia con pobre adherencia al tratamiento resultando en menor control inmunológico y virológico.

La hipertensión arterial (HTA) ha sido reportada en más de 28% de los pacientes con VIH y va en aumento en relación a la mayor edad de esta población. En el reporte Norteamericano se observó HTA en 12-20% en menores de 40 años, y 35-41% en los mayores de 40 años. En el estudio DAD la mayor edad se asoció significativamente con HTA al igual que el índice de masa corporal y algunos tratamientos antiretrovirales. (13)

El papel del VIH y el TARV en la patogénesis de la hipertensión no está claro. Un estudio prospectivo en pacientes infectados por el VIH que iniciaron TARGA encontró un aumento de la presión arterial después de 48 semanas. En personas VIH positivas que comenzaron su primer régimen TARGA, el tratamiento con lopinavir/ritonavir se asoció con un aumento de la presión arterial, mientras que los pacientes que tomaron atazanavir, efavirenz, nelfinavir o indinavir tuvieron menos probabilidades de desarrollar una alta presión sanguínea.(13)

Entre 2-14% de los pacientes con VIH presentaron Diabetes mellitus (DM) u otras alteraciones de la glucosa, cifras también en aumento con la mayor edad de esta población. En el estudio DAD el aumento de la edad fue significativamente predictivo de la incidencia de Diabetes Mellitus, y el tiempo de duración de la DM se correlacionó con incremento del riesgo de enfermedad coronaria. Además estos pacientes pueden desarrollar síndrome de lipodistrofia que se correlaciona con mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa: 35% comparado con 5% en controles sanos, y con DM: 7% comparado con 0.5% en los controles sanos. (14)

Las dislipidemia es más frecuentes en los pacientes VIH debido a múltiples factores, incluyendo la terapia antiretroviral y el mismo virus. Las alteraciones lipídicas se caracterizan por una disminución temprana en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y el aumento de triglicéridos con una disminución posterior en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) (14)

En el estudio Data Collection on Adverse Effect of Anti-HIV Drugs (DAD) la frecuencia de IAM aumentaba de 0.27 por 1000 personas por año entre los 25 y 30 años a 16.99 por 1000 personas por año en mayores de 70 años. Se ha propuesto que los cambios inmunológicos en los pacientes HIV son similares a los que se producen con la edad (disminución de CD4), sugiriendo que el virus provoca un envejecimiento prematuro del sistema inmune conocido como inmunosenescencia.

Por lo tanto el tratamiento exitoso de la enfermedad ha aumentado la prevalencia de varias enfermedades crónicas, siendo la mas relevante la enfermedad cardiovascular. Entre 9% y 20% de los pacientes con VIH en los países desarrollados tienen moderado a alto riesgo de IAM a 10 años. (14)

## 6. HIPOTESIS DESCRIPTIVA.

- La prevalencia de isquemia miocárdica silente detectada mediante prueba de esfuerzo convencional en hombres de 20 y 30 años y en mujeres de 30 a 40 años, con infección por VIH-1, es mayor a la esperada para la población general.
- Los factores de riesgo aterogénico tradicionales, no muestran variaciones significativas en pacientes infectados por VIH-1.
- Los factores de riesgo relacionados con la infección por VIH (tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH, co-infecciones, tipo de medicación antiretroviral, uso de drogas, carga viral, cuenta de linfocitos CD4) tienen una prevalencia mayor en pacientes infectados con VIH-1 e isquemia miocárdica silente detectada en la prueba de esfuerzo.



## **7. DISEÑO METODOLÓGICO**

Se realizó estudio de tipo descriptivo, de corte transversal, observacional, llevado a cabo en una población de hombres de entre 20 - 30 años y mujeres de entre 30 - 40 años, con diagnóstico de infección por VIH-1 en pacientes de Hospital General de México.

### **Diseño de estudio.**

Tipo de estudio: Descriptivo.

Objetivo: Analítico.

Orientación: Transversal.

Tiempo: Prospectivo.

Intervención: Observacional.

Tipo de muestreo: No probabilístico.

Universo de estudio: Clínica de VIH/SIDA de hospital general de México.

### **Recursos humanos.**

1. Residente de cardiología.
2. Personal de Enfermería.

### **Recursos materiales.**

1. Banda sin fin Quinton Q-Stress versión 4.01.451
2. Esfignomanómetro.
3. Equipo de computo.

### **Población y Muestra.**

Se Tomó como universo de estudio 198 pacientes en seguimiento por la clínica de infección por VIH/SIDA del departamento de infectología de Hospital General de México, teniendo

una muestra calculada de 52 pacientes para tener una significancia estadística aceptando un porcentaje de error del 10 %, con un intervalo de confianza del 90%.

#### **Criterios de inclusión**

1. Hombres de 20 a 30 años.
2. Mujeres de 30 a 40 años.
3. Infección por VIH-1, confirmada mediante prueba de ELISA y Western Blot.
4. Con o sin tratamiento antiretroviral.
5. Que cuenten con protocolo diagnóstico completo.

#### **Criterios de exclusión**

1. Protocolo incompleto de Diagnóstico de infección por VIH-1.
2. Pacientes con Angina o equivalentes anginosos.
3. Diagnóstico ya conocido de cardiopatía Isquémica.
4. Historial de cardiopatía estructural.
5. Historial de cardiopatía congénita.
6. Pacientes embarazadas.
7. Pacientes con contraindicaciones absolutas y relativas para realizar prueba de esfuerzo.

#### **Criterios de Eliminación.**

1. Pacientes Inestables hemodinámicamente.
2. Pacientes con una descompensación o proceso agudo que les impida realizar adecuadamente la prueba.
3. Paciente que durante la prueba de esfuerzo presenten angina o equivalentes.

## **Variables de estudio**

Variable Dependiente: Cardiopatía Isquémica silente.

Variables Independientes:

1. Género.
2. Índice de masa corporal (IMC)
3. Tiempo de diagnóstico de infección por VIH-1.
4. Factores de riesgo aterogénicos: tabaquismo, dislipidemia, hipertensión, diabetes Mellitus tipo, obesidad, antecedentes heredofamiliares de cardiopatía isquémica temprana.
5. Cuenta de linfocitos CD4.
6. Carga viral.
7. Antecedente de consumo de drogas. (cocaína, Marihuana)
8. Presencia de co-infecciones (sífilis, hepatitis B, hepatitis C, tuberculosis Citomegalovirus)
9. Tipo de tratamiento antirretroviral empleado y esquemas anteriores.
10. Tiempo de diagnóstico de infección por VIH-1.

### **Definición Operacional de las variables.**

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
Género	Cualitativa Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Masculino.</li><li>• Femenino</li></ol>
Índice de masa corporal	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Bajo peso.</li><li>2. Peso Normal</li><li>3. Sobrepeso</li></ol>

		2. Obesidad
Duración infección VIH-1	Numérica	4. Número de años con el diagnóstico de infección por VIH-1
Tratamiento antiretroviral	Cualitativa nominal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo farmacológico de antiretroviral. utilizado.</li> </ul>
Duración de tratamiento antiretroviral	Numérica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de años desde que inicio tratamiento antiretroviral.</li> </ul>
Clasificación CDC	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Categoría Clínica A</li> <li>2. Categoría Clínica B.</li> <li>3. Categoría Clínica C.</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Anexos)</li> </ul>
Categoría CD4	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Categoría 1 (mayor de 500/mm<sup>3</sup>)</li> <li>2. Categoría 2 (200-499/mm<sup>3</sup>) (Menor de 200/mm<sup>3</sup>)</li> </ol>
Carga Viral	Numérica nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Indetectable.</li> <li>2. Menor de 200 copias.</li> <li>3. 200 copias a 4500 copias</li> <li>3. mas de 4500 copias.</li> </ol>
Coinfección	cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de alguna co-infección.</li> </ul>

Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa dicotómica	Presencia o no de hipertensión arterial sistémica.
Diabetes Mellitus	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. DM tipo 1.</li> <li>2. DM tipo 2.</li> <li>3. Otros tipos de DM.</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin DM.</li> </ul>
Dislipidemia	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Presencia de dislipidemia</li> </ol>
Historia familiar de cardiopatía isquémica prematura	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia familiar de cardiopatía isquémica</li> </ul>
Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaquismo en los últimos 5 años.</li> </ul>
Uso de Drogas.	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedente o uso actual de cualquier tipo de drogas</li> </ul>
Respuesta presora	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Respuesta Normal</li> <li>2. Respuesta Hipotensiva</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta Hipertensiva.</li> </ul>
MET- Carga	Cualitativa numérica	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Numero de METS logrados en prueba de esfuerzo.</li> </ol>
Isquemia Silente	Cualitativa dicotómica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia o no de isquemia en prueba de esfuerzo sin presencia de angina ni equivalentes.</li> </ul>

Estratificación	Cualitativa nominal.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bajo Riesgo.</li> <li>2. Riesgo Intermedio.</li> <li>3. Alto riesgo.</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Anexos)</li> </ul>
-----------------	----------------------	--

**Procedimiento.**

- Se realizo invitación a participar en estudio a todos los pacientes que cumplían con criterios de inclusión, previa autorización de jefe de servicio de infectología.
- Los pacientes que aceptaron participar firmaron consentimiento informado.
- Se realizó prueba de esfuerzo en torre de cardiología de hospital general de México en el mes de septiembre y octubre del año 2017 en un horario de 8:00 a 13:00 horas. Dedicando un tiempo aproximado de 40 minutos por paciente.
- Previó a la realización de prueba de esfuerzo se tomaron: electrocardiograma de 12 derivaciones, signos vitales, peso, talla; descartando el ingreso al estudio a quienes tuvieran alguna contraindicación para realizarla.
- A todos los pacientes participantes se le realizo prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce, con equipo Quinton Q-Stress versión 4.01.451, llevando a los pacientes hasta su máximo esfuerzo o suspendida en caso de presentar alguna indicación absoluta para finalizar la prueba.
- Durante toda la prueba se registraron las variables cardiovasculares convencionales pronósticas de riesgo (Frecuencia cardiaca, tensión arterial, percepción del esfuerzo con escala de Borg modificada, carga de trabajo realizada)

- con el número de expediente tomado de su carnet de citas se tomo de sistema PACs las últimas cifras de CD4, Carga viral, glucemia, perfil de lípidos.
- El resto de las variables se tomo a través de interrogatorio directo y exploración física.
- Se entrego Resultado de prueba de esfuerzo al paciente, los pacientes que tuvieron prueba de esfuerzo positiva para isquemia se realizó interconsulta a servicio de cardiología.

#### **Aspectos éticos.**

- Para esta investigación no se llevaron acabo experimentos en seres humanos ni en animales.
- Respecto a la seguridad del paciente, el protocolo se realiza con un nivel de riesgo mínimo. (mortalidad menor a 0.01 % y morbilidad menor a 0.05%)
- En este protocolo no aparecerán nombres de pacientes por respeto a su privacidad.
- La prueba de esfuerzo realizada en el en el gabinete de cardiología de Hospital General de México no tuvo costo económico para el paciente.
- No se presentó ningún dilema ético durante el estudio.
- Este estudio de investigación se realizó conforme los aspectos éticos que rigen toda investigación:
  - a) Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial.
  - b) Ley general de salud artículo 17 en materia de investigación para la salud.

#### **Análisis estadístico de los datos**

Descriptiva con las variables correspondientes a medidas de tendencia central y de dispersión: desviación estándar y mediana.

El análisis de nuestra base de datos fue realizado mediante el uso del programa SPSS statistics de IBM, determinando por análisis multivariante mediante correlación lineal de prueba exacta de Fisher, la relación de nuestras variables.



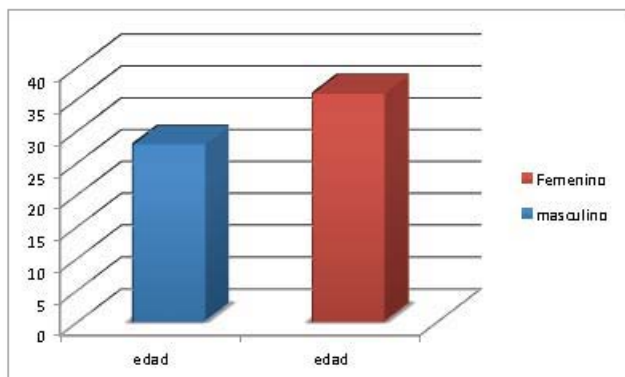
## 8. RESULTADOS.

Se realizó estudio transversal, descriptivo, observacional, para evaluar la prevalencia de cardiopatía isquémica silente mediante prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce limitada por síntomas en población joven con infección por VIH-1, así como identificar los factores de riesgo asociados; 72 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, 8 pacientes fueron eliminados por no contar con las condiciones para realizar la prueba de esfuerzo, quedando para el análisis **64 pacientes**, el **23.4 % (n= 15)** fueron **mujeres** y el **76.6 % (n= 49)** fueron **hombres**, el promedio de edad de las mujeres fue de **36 años** y el de los hombre de **28 años**. (Tabla 1, Gráfica 1 y 2)

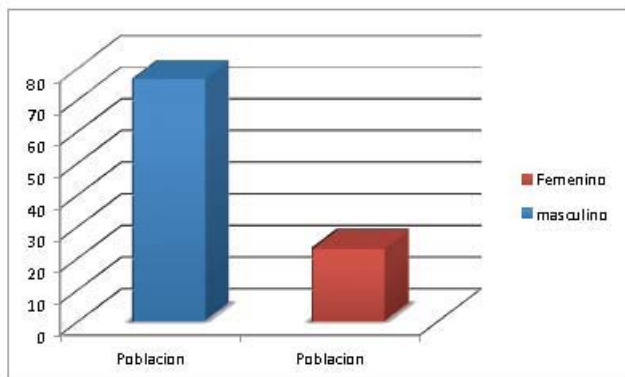
**Tabla 1. Género y edad de Pacientes participantes.**

Genero	Promedio de Edad	Número de Pacientes	Porcentaje
Femenino	36 años	15	23.4 %
Masculino	28 años	49	76.6%

**Gráfica 1. Edad de pacientes participantes**



**Gráfico 2. Género pacientes participantes.**



Respecto al análisis de **factores de riesgo cardiovascular clásicos** para enfermedad aterosclerosa en pacientes de **género masculino** el factor de riesgo mas frecuente fue **tabaquismo** el cual se encontró en el **59.1 %** de los pacientes (**n=29**) seguido de **dislipidemia** en **34.6 % (n=17)**, **diabetes mellitus 14.2 % (n=7)** , de los cuáles un paciente presentaba diabetes mellitus tipo 1 y el resto con diabetes mellitus tipo 2) (Tabla 2 y Gráfico 3)

En el grupo de **género femenino** se encontró que el factor de riesgo cardiovascular mas frecuente fue dislipidemia en un **33.3 % (n=5)** seguidos de **diabetes mellitus** en un **26.6 % (n=4)** (todos los casos eran Diabetes mellitus tipo 2), asi como **hipertensión arterial sistémica 17.6 % (n= 3)**. (Tabla 3 y Gráfico 3)

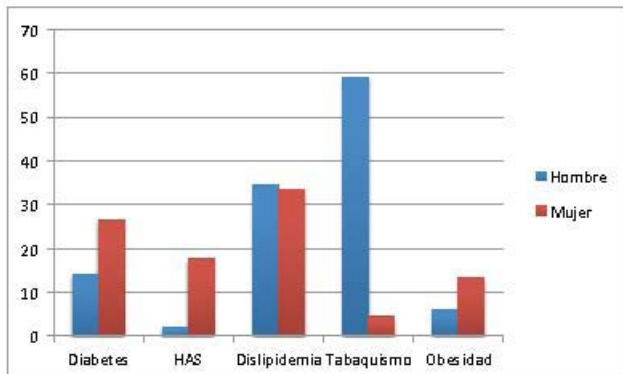
**Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular en hombres.**

Variable	Numero de pacientes	Porcentaje
obesidad	3	6.1%
Hipertensión arterial sistémica.	1	2.0%
Dislipidemia.	17	34.6 %
Tabaquismo.	29	59.1 %
Historia familiar de Enfermedad cardiovascular prematura.	0	0.0%
Diabetes Mellitus.	7	14.2 %

**Tabla 3. Factores de riesgo cardiovascular en mujeres.**

Variable	Numero de pacientes	Porcentaje
obesidad	2	13.3%
Hipertensión arterial sistémica	3	17.6 %
Dislipidemia	5	33.3 %
Tabaquismo	2	4.4 %
Historia cardiovascular prematura	0	0%
Diabetes	4	26.6 %

**Gráfico 3. Comparación de factores de riesgo cardiovascular en hombres y mujeres.**



En lo que se refiere a los **factores riesgo relacionados a infección por VIH** en pacientes de **género masculino** el 53% (n=26) tenían diagnóstico de **infección por VIH-1 mayor de 5 años**, seguida de

**estadio C** de la CDC en el **55.1 % (n= 27)** y tratamiento con **inhibidor de proteasa 46.9 % (n=23)** (Tabla 4). En el género **femenino** la variable más frecuente fue la existencia de **co-infección 26.6 % (n=4)** seguido de tratamiento con **Inhibidor de proteasa 20 % (n=3)** y **estadio C de la CDC** al igual que un tiempo de **infección por VIH -1 mayor de 5 años** en un **13.3 % (n= 2)** (Tabla 5, Gráfico 4)

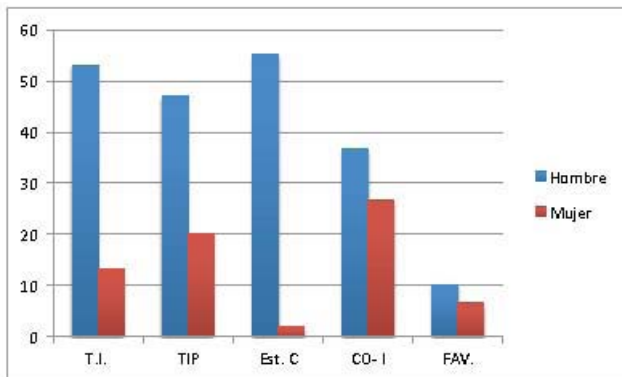
**Tabla 4. Características relacionadas a infección por VIH en hombres.**

Variable	Numero de pacientes	Porcentaje
Tiempo de diagnóstico mayor de 5 años	26	53 %
Tratamiento con inhibidor de proteasa	23	46.9%
Estadio C de CDC.	27	55.1%
Presencia de co-infección	18	36.7 %
Falla virológica actual	5	10.2 %
Uso de drogas.	6	12.2 %

**Tabla 5. Características relacionadas a infección por VIH en mujeres.**

Variable	Numero de pacientes	Porcentaje
Tiempo de infección por VIH mayor de 5 años	2	13.3 %
Tratamiento con inhibidor de proteasa	3	20 %
Estadio C de CDC.	2	13.3 %
Presencia de co-infección	4	26.6 %
Falla virológica actual	1	6.6 %
Uso de drogas.	1	6.6 %

**Gráfico 4. Comparación de características relacionadas con infección por VIH-1 en hombres y mujeres.**



T.I. (tiempo de infección por VIH-1); TIP (tratamiento con inhibidor de proteasa); Est. C (Estadio C de la CDC); CO- I (co-infección); FAV (falta virológica).

En el análisis general Se detectaron 5 **pacientes (n=5)** con **cardiopatía isquémica silente** que corresponde al **7.8 %** de la población total (**n= 64**); **0 %** en el grupo de las **mujeres (n=15)** y **10 %** para el grupo de los **hombres (n=49)**. El **100 % (n=5)** eran **pacientes masculinos**, con presencia de **díspidemia**, un **tiempo de diagnóstico mayor a 5 años**, **tratamiento con inhibidor de proteasa**; en el **60 %** de los pacientes se encontró **tabaquismo (60%)** y **diabetes mellitus tipo 2** (uno de ellos diabetes mellitus tipo 1 el resto con diabetes mellitus tipo 2) ; respecto a la **estratificación pronóstica** el **80 % (n=4)** fue de riesgo **moderado** y un **20 % (n=1)** con **alto riesgo**.

Los factores de riesgo que fueron estadísticamente significativos (p menor de 0.05) mediante el análisis con prueba exacta de Fisher fueron: **género masculino**, **díspidemia**, **tiempo de**

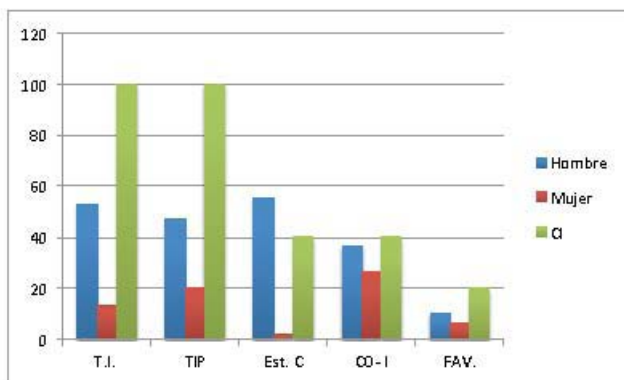
**diagnóstico con infección VIH-1 mayor a 5 años, y tratamiento con inhibidor de proteasa, todos con una  $p = 0.03$ .**

**Tabla 6. Pacientes con cardiopatía isquémica silente.**

Variable	Numero de pacientes	Porcentaje
Género masculino	5	100%
Género femenino	0	0%
Obesidad	1	20 %
Dislipidemia	5	100%
Hipertensión arterial sistémica	1	20 %
Tabaquismo	3	60 %
Historia cardiovascular prematura	0	0 %
Diabetes Mellitus	3	60 %
Tiempo de diagnóstico mayor a 5 años	5	100 %
Tratamiento con Inhibidor de proteasa	5	100%
Estadio C de la CDC	2	40%
Presencia de co-infección	1	20 %
Falla Viroológica actual	1	20%
Uso de drogas	1	20 %
Carga MET menor de 5	0	0 %
Riesgo Bajo	0	0%
Riesgo Moderado	4	80%

Riesgo Alto	1	20%
Respuesta presora Baja	0	0%
Respuesta presora Normal	5	40%
Respuesta presora Alta	0	60%

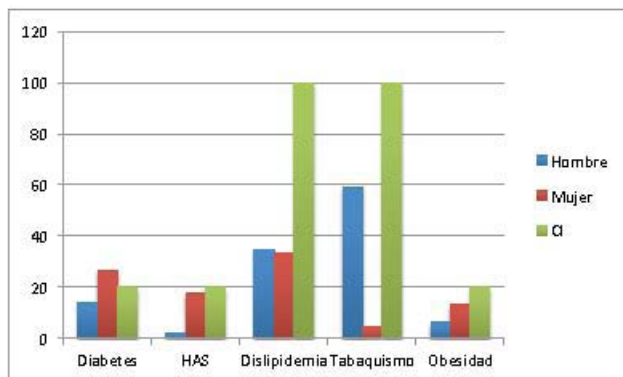
**Gráfico 5. Comparación de porcentajes de características relacionadas con la infección por VIH en pacientes con cardiopatía isquémica silente vs población sin cardiopatía isquémica silente (Hombres y mujeres)**



CI (Cardiopatía isquémica silente), T.I.(tiempo de infección por VIH-1); TIP (tratamiento con Inhibidor de proteasa); Est. C (Estadio C de la CDC) CO- I (Co- infección); FAV (falta virológica).



**Gráfico 6. Comparación de porcentajes de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica silente vs población sin cardiopatía isquémica silente (Hombre y mujeres)**



CI (Cardiopatía isquémica silente).

## 9. DISCUSIÓN.

Hay pocos estudios sobre cardiopatía isquémica silente en pacientes con VIH/SIDA, el estudio mas grande se trata del estudio SMART que estudió a 5,472 pacientes a través de un electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo. En el estudio **SMART** la presencia de cardiopatía isquémica silente fue de **10.9 %** en la población estudiada, mientras que en **nuestro estudio** se identificó cardiopatía isquémica silente en el **7.8 %** de la población estudiada a pesar de que se utilizó electrocardiograma de estrés el cual tiene mayor especificidad y sensibilidad.

Las diferencias en la prevalencia de cardiopatía isquémica entre nuestro estudio y el estudio SMART se puede explicar por algunos factores:

La población del estudio SMART tenía una mayor edad que la de nuestra población con un promedio de 44 años en hombres y 42 años en mujeres en el estudio SMART, mientras que en nuestro estudio fue de 28 y 36 años respectivamente.

En el estudio SMART los factores de riesgo cardiovascular tradicionales fueron los determinantes y predominantes en cardiopatía isquémica silente. Los factores tradicionales significativamente asociados fueron la edad avanzada e hipertensión arterial sistémica.

Los factores de riesgo cardiovascular mas frecuentes en nuestra población fueron tabaquismo (59.1 %) y dislipidemia (34.6 %) en el género masculino; comparándolos con la última encuesta ENSANUT 2016 donde la prevalencia de tabaquismo en la población mayor a 20 años fue de 9.2 % (hombres: 12.3 % y mujeres 6%) dislipidemia de 46 %, Hipertensión arterial 25.5 % (hombres 24.9 %, mujeres 26.1 %), obesidad 20.14 % en hombres y 25.6 % en mujeres

Respecto a los resultados observados en la mujer, tenemos algunas consideraciones a analizar:

La cardiopatía isquémica generalmente se desarrolla de 10 años más tarde en las mujeres que en los varones, por lo que la población estudiada en nuestro estudio respecto al grupo de las hombres fue un grupo 10 años mayor.

Los factores de riesgo cardiovascular son los mismos para mujeres y varones, aunque difieren en su distribución en el tiempo y por regiones.

La diferencia más importante entre varones y mujeres con cardiopatía isquémica es que ellas, no tienen enfermedad coronaria obstructiva significativa, sino angina microvascular, lo cual no tiene alguna implicación alguna en el diagnóstico de cardiopatía isquémica.

Las pruebas de esfuerzo realizadas en mujeres tienen una disminución de la precisión diagnóstica debido a que las mujeres pueden tener cambios en reposo en el segmento ST/ onda T, así como un menor voltaje en el electrocardiograma condicionando una disminución en su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria obstructiva situándose en un rango entre el 31-71 % y entre el 66-86 % respectivamente; a pesar de eso una prueba de esfuerzo con resultado negativo tiene un valor diagnóstico considerable.

Aunque las mujeres presentan un valor predictivo positivo más bajo del descenso del segmento ST en la prueba de ejercicio para enfermedad coronaria obstructiva que los hombres (47 % frente a 77 %,  $P$  menor de 0,05), las mujeres sintomáticas y los hombres muestran un valor predictivo similar del descenso del segmento ST (78 % frente a 81 %). Por ello aunque las mujeres tienen más probabilidad de presentar un electrocardiograma de ejercicio falso positivo, una prueba de estrés con ejercicio negativa resulta útil para descartar cardiopatía isquémica obstructiva.

Una mujer con prueba de esfuerzo negativa y una capacidad física normal tiene una supervivencia libre de episodios excelente y un bajo riesgo de enfermedad coronaria obstructiva.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones:

Fue transversal por lo que las asociaciones observadas pueden no ser causales. En particular, las asociaciones observadas con los tipos de Antiretrovirales que requieren una evaluación prospectiva a largo plazo.

Las variables de tabaquismo, uso de drogas y antecedente familiar de cardiopatía isquémica de forma prematura, se basó en el interrogatorio previo a la realización de prueba de esfuerzo por lo tanto, estas condiciones pueden haber sido subestimadas, en cuyo caso la verdadera magnitud del riesgo asociado con cada condición no puede determinarse con precisión.

Nuestro estudio también tiene fortalezas:

Es el primer estudio realizado en México que analiza la presencia de cardiopatía isquémica silente en pacientes con infección por VIH/SIDA, siendo aparte un estudio representativo de la población mexicana, ya que fue realizado en pacientes del servicio de Infectología de Hospital general de México, donde la población estudiada es étnica y geográficamente diversa.

A diferencia del estudio SMART donde se utilizó electrocardiograma en reposo en nuestro estudio se utilizó electrocardiograma de esfuerzo que mejora la sensibilidad y especificidad de diagnóstico de cardiopatía isquémica (sensibilidad 45-50 % y especificidad 85-90 %)

La población estudiada fue relativamente joven (hombres de 20 a 30 años y mujeres de 30 a 40 años) donde los factores de riesgo cardiovascular tradicionales aun no se hacen presente de contundente en la población general.

## **10. CONCLUSIONES.**

En el estudio realizado se cumplieron los objetivos trazados al inicio de la investigación, demostrando que la prevalencia de isquemia silente en paciente con infección por VIH-1 es superior a la esperada en la población general ( 7.8 % vs 5 %).

El incremento de isquemia silente en la población con infección por VIH-1 tiene un origen multifactorial, influyendo tanto los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como factores de riesgo asociados a la infección viral y su tratamiento.

Los factores riesgo estadísticamente significativos para isquemia silente detectada con prueba de esfuerzo limitada por síntomas fueron: género masculino, dislipidemia, tiempo de diagnóstico con infección VIH-1 mayor a 5 años y tratamiento con inhibidores de proteasa.

El incremento de la prevalencia de cardiopatía isquémica silente en pacientes con infección por VIH-1 sugiere que se debe realizar una vigilancia y control estricta de los factores de riesgo asociados y se podría considerar la realización de una prueba inductora de isquemia aún en pacientes asintomáticos.

# 11. APÉNDICE.

Estadios Clínicos VIH CDC		
Estadio A	Estadio B	Estadio C.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección VIH asintomática.</li> <li>• Linfadenopatía generalizada persistente (nódulos en 2 ó + localizaciones extrainguinales de 1 cm por más de 3 meses).</li> <li>• Enfermedad VIH aguda o primaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomático no A ni C.</li> <li>• Angiomatosis bacilar.</li> <li>• Candidiasis vulvovaginal persistente y resistente.</li> <li>• Candidiasis oro faríngea.</li> <li>• Displasia cervical severa o carcinoma in situ.</li> <li>• Síndrome constitucional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial.</li> <li>• Coccidiomicosis extrapulmonar.</li> <li>• Cáncer cervical invasivo.</li> <li>• Criptococosis intestinal crónica.</li> <li>• CMV (retinitis, hígado, bazo, nódulos)</li> <li>• Encefalopatía por VIH.</li> <li>• Herpes simple con úlcera mucocutánea &gt;1 mes, bronquitis o neumonía.</li> <li>• Histoplasmosis: diseminada, extrapulmonar.</li> <li>• Isosporiasis crónica.</li> <li>• Sarcoma de Kaposi.</li> <li>• Linfoma: Burkitt, inmunoblástico, primario en cerebro.</li> <li>• tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.</li> <li>• Neumonía por Pneumocistis carinii.</li> <li>• Neumonía recurrente (&gt;2/año).</li> <li>• Leucoencefalopatía progresiva multifocal.</li> <li>• Bacteriemia recurrente por Salmonella.</li> <li>• Toxoplasmosis cerebral.</li> <li>• Síndrome de Wasting.</li> </ul>

## Clasificación CDC VIH CD4

Niveles CD4	Categoría
>500/ mm3	1
200-499/mm3	2
<200/mm3	3

## Co- infecciones en pacientes con VIH/SIDA

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis B.</li> <li>• Hepatitis C.</li> <li>• Sífilis.</li> <li>• Toxoplasmosis.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberculosis</li> <li>• Histoplasmosis.</li> <li>• Infecciones por citomegalovirus</li> <li>• Infecciones por Virus Herpes.</li> </ul> |
|--|---|

## Grupos Farmacológicos de antivirals en el tratamiento de infección por VIH/SIDA.

GRUPO FARMACOLÓGICO	NOMBRES GENÉRICOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleosidos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abacavir, Emtricitabina, Lamivudina, Zidovudina, Tenofovir.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de transcriptase inversa no análogos de nucleósidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efavirenz, etravirina, Nevirapina, Rilpivirina.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de Integrasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raltegravir, Dolutegravir.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de Proteasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atazanavir, Darunavir, lopinavir, fosamprenavir</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores del CCR5.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maraviroc.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenciadores farmacológicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ritonavir, Cobicistat.</li> </ul>

## INDICACIONES PRUEBA DE ESFUERZO.

- Diagnóstico de la sospecha de una arteriopatía coronaria (AC) obstructiva basada en la edad, el sexo y la presentación clínica.
- Estratificación del riesgo, valoración de la clase funcional y pronóstico en los pacientes con AC sospechosa o conocida basada en la edad, el sexo y la presentación clínica.
- Evaluación de pacientes con AC conocida que presenciaron un cambio significativo en su situación clínica.
- Evaluación de pacientes con angina vasoespástica.
- Evaluación de pacientes con angina inestable de riesgo bajo o intermedio después de haberlos estabilizado y de haber estado sin síntomas isquémicos activos o sin insuficiencia cardíaca.
- Después de un infarto de miocardio, para valorar el pronóstico prescriba actividad física o evalúe el tratamiento médico vigente antes de dar el alta con una prueba de esfuerzo sub- máxima 4-6 días después del infarto o después del alta con una PE con síntomas limitados, al menos 14-21 días después del infarto.
- Detección de isquemia miocárdica en pacientes candidatos a revascularización.
- Prescripción de actividad física después del alta y asesoramiento sobre revascularización como parte del programa de rehabilitación cardíaca.
- En pacientes con regurgitación aórtica crónica para valorar la capacidad funcional y las res- puestas sintomáticas en aquellos con antecedentes de síntomas equívocos.
- Evaluación de los parámetros idóneos en pacientes en los que se colocan marcapasos con frecuencia adaptativa.
- Durante el estudio de pacientes con arritmias inducidas por esfuerzo conocidas o sospechosas.



## Protocolo de Bruce en cinta de esfuerzo sin fin.

FASE	HORA	VELOCIDAD (km/h)	GRADO (%)	MET
Reposo	00:00	0	0	1
1	03:00	2,7	10	4,6
2	03:00	4	12	7
3	03:00	5,5	14	10,1
4	03:00	6,8	16	12,9
5	03:00	8	18	15,1
6	03:00	8,9	20	16,9
7	03:00	11	22	19,2

CAPACIDAD FUNCIONAL ESTIMADA (MET)					
EDAD (años)	MUY BAJA	BAJA	MEDIA	BUENA	ALTA
<b>Mujeres</b>					
≤29	<7,5	8-10	10-13	13-16	>16
30-39	<7	7-9	9-11	11-15	>15
40-49	<6	6-8	8-10	10-14	>14
50-59	<5	5-7	7-9	9-13	>13
≥60	<4,5	4,5-6	6-8	8-11,5	>11,5
<b>Hombres</b>					
≤29	<8	8-11	11-14	14-17	>17
30-39	<7,5	7,5-10	10-12,5	12,5-16	>16
40-49	<7	7-8,5	8,5-11,5	11,5-15	>15
50-59	<6	6-8	8-11	11-14	>14
≥60	<5,5	5,5-7	7-9,5	9,5-13	>13

1 MET = 3,5 ml/kg/min de consumo de oxígeno.

## Contraindicaciones prueba de esfuerzo

<b>Absolutas</b>	<b>Relativas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Infarto agudo de miocardio (en 2 días previos).</li><li>• Angina inestable de alto riesgo.</li><li>• Arritmia cardíaca incontrolada, con compromiso hemodinámico.</li><li>• Endocarditis activa.</li><li>• Estenosis aórtica grave sintomática</li><li>• Insuficiencia cardíaca descompensada.</li><li>• Embolia o infarto pulmonar agudo.</li><li>• Miocarditis o pericarditis aguda.</li><li>• Discapacidad física que excluye una prueba segura y adecuada.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estenosis conocida de la arteria coronaria izquierda principal.</li><li>• Estenosis aórtica moderada con relación incierta con los síntomas.</li><li>• Taquiarritmias con frecuencias ventriculares incontroladas.</li><li>• Bloqueo cardíaco completo adquirido.</li><li>• Miocardiopatía hipertrófica con gradiente en reposo grave.</li><li>• Deterioro mental con capacidad de cooperación limitada</li></ul>

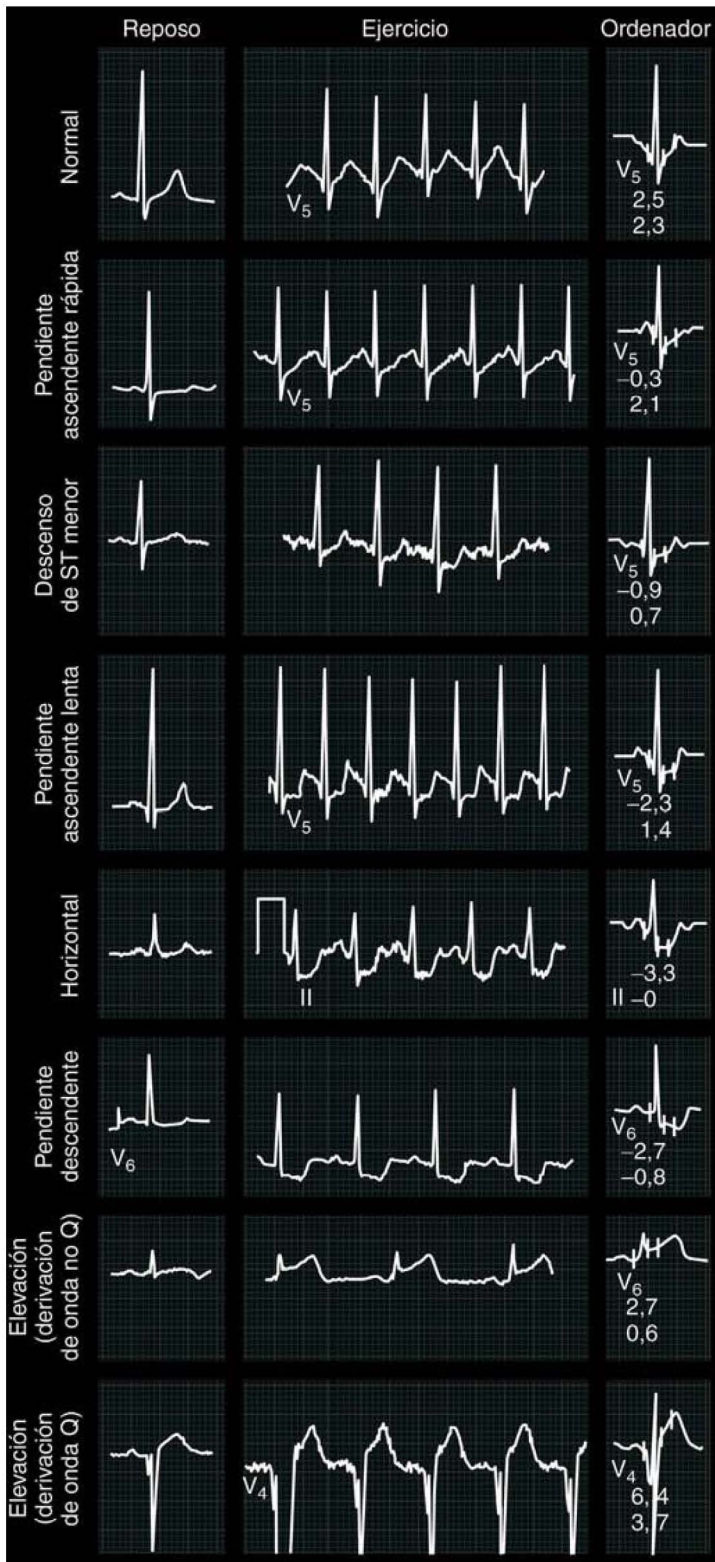
## Indicaciones para finalización de prueba de esfuerzo.

<b>Absolutas.</b>	<b>Relativas.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• El deseo reiterado del sujeto de detener la prueba.</li><li>• Elevación ST (mayor a 1 mm) en derivaciones sin onda Q debido a un IM anterior (distinta de aVR, aVL o V1)</li><li>• Dolor torácico anginoso progresivo.</li><li>• Descenso (mayor a 10 mmHg) o falta de incremento de la presión sistólica pese al aumento de la carga.</li><li>• Arritmias severas/malignas.</li><li>• Síntomas del sistema nervioso central: ataxia, mareo o síncope</li><li>• Signos de mala perfusión: cianosis, palidez.</li><li>• Mala señal electrocardiográfica que impida el control del trazado electrocardiográfico o la monitorización de la presión arterial.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cambios llamativos del ST (mayor a 2 mm en horizontal y descendente).</li><li>• Fatiga, cansancio, disnea claudicación, sibilancias, calambres en piernas.</li><li>• Taquicardias no severas incluyendo las paroxísticas Supraventriculares</li><li>• Bloqueo de Rama que simule taquicardia ventricular.</li><li>• Respuesta hipertensiva exagerada (PA sistólica &gt; 250 mmHg y/o PA diastólica &gt; 115 mmHg).</li></ul>

## Criterios de anomalía de la prueba esfuerzo.

Anormalidad.	Criterios.
Clínica.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Angina durante la prueba .</li><li>• Signos de disfunción ventricular izquierda (hipotensión o falta de progresión de la presión arterial, mareo, palidez, sudor frío, náuseas)</li></ul>
Electrocardiográfica.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Descenso del punto J respecto del nivel basal de 0,1 mV o más, seguido de un segmento ST horizontal o descendente a los 60-80 ms</li><li>• Descenso del punto J respecto del nivel basal seguido de un segmento ST lentamente ascendente que a los 60-80 ms continúa deprimido al menos 0,15 mV por debajo de la línea isoeletrica.</li><li>• Elevación del segmento ST más de 0,1 mV en ausencia de necrosis previa (excepto aVR) inversión de la onda U.</li></ul>

Trazados Electrocardiográficos en prueba de esfuerzo.



## Probabilidad pretest de enfermedad coronaria por edad y sintomatología.

EDAD	ANGINA TÍPICA	ANGINA ATÍPICA.	DOLOR NO ANGINOSO	SIN SÍNTOMAS
30-39	Intermedia	Muy baja	Muy baja	Muy baja
40-49	Intermedia	Baja	Muy baja	Muy baja
50-59	Intermedia	Intermedia	Baja	Muy baja
60-69	Alta	Intermedia	Intermedia	Baja
≥70	Alta	Intermedia	Intermedia	Baja

### ESCALA DE BORG MODIFICADA DE LA PERCEPCIÓN DE ESFUERZO FÍSICO

0	Muy, muy suave.
1	Muy suave.
2	Muy suave.
3	Suave
4	Moderado
5	Algo Duro
6	Duro
7	Duro
8	Muy Duro
9	Muy Duro
10	Muy,Muy duro.

## Estratificación con prueba de esfuerzo.

<b>Riesgo Bajo.</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Score de Duke= <math>\geq +5</math></li><li>• Ausencia de nuevos cambios en el segment ST y de síntomas de dolor torácico inducidos por el ejercicio a máximos niveles.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riesgo anual de muerte o IM <math>\leq 1\%</math>.</li></ul>
<b>Riesgo Intermedio.</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Score de Duke= <math>+4</math> a <math>-10</math></li><li>• Descenso del ST <math>\geq 1</math> mm del ST que aparece con síntomas durante el ejercicio.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riesgo anual de muerte o IM de <math>1</math> a <math>3\%</math>.</li></ul>
<b>Riesgo Alto.</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Score de Duke= <math>\leq -11</math></li><li>• Descenso del ST <math>\geq 2</math> mm con bajas cargas de trabajo o persistente durante la recuperación.</li><li>• Elevación del segment ST inducida por el ejercicio.</li><li>• TV o FV inducidas por el ejercicio.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riesgo anual de muerte o IM <math>\geq 3\%</math>.</li></ul>



## SCORE DE DUKE

**Fórmula**= Tiempo (en minutos) – (5 x desviación del segmento ST) – (4 x angina\* con el ejercicio)

### \*Angina

- 0 = sin dolor.
- 1 = Dolor no limitante.
- 2= Dolor limitante.

### RESULTADO

- Bajo Riesgo= Escore de Duke=  $\geq +5$
- Moderado Riesgo=Escore de Duke= +4 a -10
- Alto Riesgo= Escore de Duke=  $\leq -11$

## **ABREVIATURAS.**

CI: Cardiopatía isquémica.

CIE: Cardiopatía isquémica estable.

ECG: Electrocardiograma.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

HTA: Hipertensión arterial.

IO: Infecciones oportunistas.

IP: Inhibidor de proteasa

IPM: Imágen de perfusion miocárdica

IMS: Isquemia miocárdica silente.

PPT: Probabilidad pretest

TARGA: Terapia antiretroviral de gran actividad.

TARV: Tratamiento antiretroviral.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia humana.

VI: Ventrículo izquierdo.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia humana

## 12. BIBLIOGRAFÍA.

1. Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, Leusen I, Fishbein MC, Vatner SF. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol.* 1978;234:H653-9. (Cascada Isquémica)
2. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS* 2010;24:1228–30. (IAM en VIH)
3. Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 115-124. (VIH y complicaciones.)
4. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723–35. (Antirretrovirales VIH)
5. Currie PF, Goldman JH, Caforio AL, et al. Cardiac autoimmunity in HIV related heart muscle disease. *Heart* 1998; 79: 599-604.
6. Lewis W, Grupp IL, Grupp G, et al. Cardiac dysfunction in the HIV-1 transgenic mouse treated with zidovudine. *Lab Invest* 2000; 80: 187-197.
7. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. *N Engl J Med* 2000; 343: 759-766.
8. Domanski MJ, Sloas MM, Follman DA, et al. Effect of zidovudine and didanosine treatment on heart function in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 1995, 127: 137-146.

9. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, et al. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998, 351: 1881-1883.
10. Depairon M, Chessex S, Sudre P, et al. Premature atherosclerosis in HIV- infected individuals: focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001, 15: 329-334.
11. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001, 12: 313-319.
12. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000. 275: 20251-20254. 17.
13. Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, et al. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000. 25: 312-321.
14. Schang SJ, Pepine CJ. Transient asymptomatic S-T segment depression during daily activity. *Am J Cardiol* 1977;39:396 – 402.