

Prevalencia de fenotipos lipídicos poco aterogénicos en pacientes con VIH, con y sin terapia antirretroviral

Carlos Castro-Sansores,* Alejandro Guerrero-Flores,** Adrián Santos-Rivero***

RESUMEN

Antecedentes: la importancia de las alteraciones de los lípidos radica en la fuerte relación que existe entre éstas y la enfermedad cardiovascular en la población general, lo que lleva a suponer similares riesgos para los pacientes con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En este estudio determinamos los fenotipos de lipoproteínas (clasificación de Fredrickson) en un grupo de pacientes mexicanos con VIH.

Metodología. Se realizó un análisis clínico-epidemiológico. Los pacientes fueron atendidos en 8 centros especializados en pacientes con VIH/sida de cuatro estados del sureste mexicano (Chiapas, Quintana Roo, Tabasco y Yucatán). A todos ellos se les determinó el perfil de lípidos y, de acuerdo con la clasificación de Fredrickson, se definieron los fenotipos en: IIa (únicamente con C-LDL > 160 mg/dL); fenotipo IIb (C-LDL > 160 mg/dL más C-VLDL > 35 mg/dL) y fenotipo IV (únicamente con C-VLDL > 35 mg/dL).

Resultados: se estudiaron 289 pacientes: 35 (12%) mujeres y 254 (88%) hombres. El promedio de edad del grupo fue de 39 (20-73) años. El tiempo promedio de haber sido diagnosticados con la infección por VIH fue de 6.1 años. Ciento noventa y siete (68%) pacientes tuvieron alguna hiperlipidemia (CT > 200 mg/dL y/o triglicéridos > 200 mg/dL). De acuerdo con los fenotipos de hiperlipidemia de la clasificación de Fredrickson 6 (2.1%) pacientes tuvieron el fenotipo IIa, 42 (14.5%) el fenotipo IIb y 149 (51.6%) el fenotipo IV.

Conclusiones: nuestras observaciones muestran que más de la mitad de este grupo de pacientes con infección por VIH tienen hiperlipidemia del fenotipo IV en la clasificación de Fredrickson; fenotipo considerado con bajo potencial aterogénico.

Palabras clave: VIH, fenotipo, Fredrickson, hiperlipidemia.

ABSTRACT

Background: The importance of the lipids alterations is in the strong relation that exists between these and the cardiovascular disease in the general population and is not possible to hope that they are different in the patients with the human immunodeficiency virus (HIV). In this study we determined the lipid phenotypes (Fredrickson Classification) in a group of Mexican patients with the HIV infection.

Methodology: A cross-sectional study was realised. The patients were taken care of in 8 specialized centers in the attention of patients with the infection by the HIV/Aids of four states of south-east of Mexico (Chiapas, Quintana Roo, Tabasco and Yucatan). To all of them, the lipid profile was determined and according to the Fredrickson classification the phenotypes were defined in: IIa (only with C-LDL > 160 mg/dL); phenotype IIb (C-LDL > 160 mg/dL more C-VLDL > 35 mg/dL) and phenotype IV (only with C-VLDL > 35 mg/dL).

Results: We studied 289 patients, 35 (12%) women and 254 (88%) men. The average of age of the group was of 39 (20-73) years. The time average to be diagnosed with the HIV infection was of 6,1 years. One hundred ninety seven (68%) patient had some hyperlipidaemia (total cholesterol > 200 mg/dL and/or triglycerides > 200 mg/dL). According to the phenotypes of the Fredrickson classification, 6 (2,1%) patient had the IIa phenotype, 42 (14,5%) the IIb phenotype and 149 (51,6%) IV phenotype.

Conclusions: Our observations show that more than half of this group of patients with the HIV infection, they had one hyperlipidaemia of phenotype IV in the Fredrickson classification, phenotype considered with low atherogenic potential.

Key words: HIV, phenotype, Fredrickson, hyperlipidaemia.

* Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán.

** Hospital Regional "Mérida", ISSSTE, Mérida, Yucatán.

*** Centro Ambulatorio para la Atención del Sida y otras Infecciones de Transmisión Sexual (Capasits). Servicios de Salud de Yucatán, Mérida, Yucatán.

498 por 59-A, Centro, C.P. 97000 Mérida, Yucatán, México. Correo electrónico: castros@uady.mx
Recibido: 5 de marzo 2012. Aceptado: mayo 2012.

Este artículo debe citarse como: Castro-Sansores C, Guerrero-Flores A, Santos-Rivero A. Prevalencia de fenotipos lipídicos poco aterogénicos en pacientes con VIH, con y sin terapia antirretroviral. Med Int Mex 2012;28(4):336-341.

www.nietoeditores.com.mx

Correspondencia: Dr. Carlos J. Castro Sansores. Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán. Av. Itzaes No.

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos se reconocieron antes incluso del advenimiento de la terapia antirretroviral hiperactiva (TARHA). El aumento de las concentraciones de los triglicéridos (TG) y la reducción de los valores de colesterol total (CT) se interpretaban como una consecuencia evolutiva avanzada de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).¹

La importancia que se les da a estas alteraciones radica en la fuerte relación que existe entre las alteraciones metabólicas de los lípidos, la resistencia a la insulina (RI) y la enfermedad cardiovascular en la población general.² Aunque todavía permanece en discusión el efecto que estos trastornos tendrían en los pacientes con infección por VIH no cabe esperar que resulten diferentes de lo que ocurre en la población general.

La hiperlipidemia es frecuentemente asociada con el tratamiento antirretroviral, lo que ha dado lugar a preocupaciones acerca de un aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con VIH que reciben TARHA.³ Los datos sobre eventos cardiovasculares en pacientes VIH positivos son en su mayoría no concluyentes y no permiten establecer criterios firmes sobre la influencia que la hiperlipidemia, asociada a la terapia antirretroviral, tiene sobre la enfermedad cardiovascular.⁴⁻⁶

Sin embargo, a pesar de la falta de pruebas claras, la mayoría de los médicos asumimos que la hiperlipidemia asociada con el tratamiento antirretroviral aumenta el riesgo cardiovascular y el tratamiento con fármacos hipolipemiantes es común.⁷

Por otro lado, existe evidencia suficiente que demuestra que la hiperlipidemia más común en los pacientes con VIH (tanto los que reciben TARHA como aquellos que no la reciben) es la hipertrigliceridemia (HTG)⁸ y diferentes estudios han señalado que esta hiperlipidemia en pacientes con VIH es frecuentemente causada por la elevación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).⁹

Dos trastornos que implican un aumento significativo de las VLDL son por lo general genéticamente determinados, la hiperlipidemia familiar combinada, que es causada por la sobreproducción de pequeñas partículas de VLDL en el hígado, da lugar a un aumento de la apolipoproteína B y se asocia con un mayor riesgo cardiovascular.^{10,11} Por otro lado, la hipertrigliceridemia familiar se caracteriza por la producción de un número normal de partículas grandes de VLDL con un contenido mayor de TG, valores normales

de apolipoproteína B y con sólo un modesto incremento del riesgo cardiovascular.^{12,13}

Por ello y porque en nuestro medio no hemos definido cual es el fenotipo de lipoproteínas que predomina en los pacientes con la infección por el VIH decidimos llevar al cabo el presente trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, clínico-epidemiológico. Este grupo de pacientes han sido descritos previamente en un estudio donde estimamos el RCV a través de tres modelos de cálculo diferentes. Se trató de pacientes que fueron atendidos en 8 centros especializados en pacientes con VIH/sida de cuatro estados del sureste mexicano (Chiapas, Quintana Roo, Tabasco y Yucatán).¹⁴

Todos eran pacientes adultos de uno u otro género. Las mujeres embarazadas, pacientes con antecedentes previos de padecer diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia o enfermedad coronaria en cualquiera de sus variantes antes de contraer la infección por el VIH, así como aquellos que recibían hormona de crecimiento, testosterona o esteroides anabólicos en los 6 meses previos al estudio, fueron excluidos.

De cada uno de los pacientes se obtuvieron datos sobre edad, género, tiempo de supervivencia con la infección por el VIH, antecedentes de tabaquismo, hipertensión o uso de medicación antihipertensiva así como antecedentes familiares de enfermedad isquémica coronaria en familiares de primer grado. A todos los pacientes de esta investigación se les realizó perfil de lípidos. El colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) fue calculado de acuerdo con la ecuación de Friedwald. Cuando las concentraciones de triglicéridos (TG) fueron superiores a 400 mg/dL la determinación del C-LDL se realizó por medición directa. El colesterol de lipoproteínas no de alta densidad (C-NoHDL) se obtuvo calculando la resta al colesterol total (CT) de la del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL). De acuerdo con la clasificación de Fredrickson se definieron los siguientes fenotipos: IIa los pacientes que presentaran únicamente elevación del C-LDL > 160 mg/dL; fenotipo IIb a los que tuvieran C-LDL 160 mg/dL más C-VLDL > 35 mg/dL y fenotipo IV a aquellos que únicamente presentaran niveles de C-VLDL > 35 mg/dL. Para un análisis agrupado de acuerdo con el tipo de TARHA los pacientes se dividieron en cuatro grupos: pacientes con un régimen que contenía un inhibidor de proteasa (IP) más dos

análogos nucleósidos (AN); pacientes con un régimen de un análogo no nucleósido (ANN) más dos AN; pacientes cuyo régimen sólo contenía AN y los pacientes sin TARHA (*naive*).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados en el paquete estadístico SPSS v.17 para Windows®. Las variables cuantitativas se presentan en promedio y desviación estándar; las variables cualitativas en valores porcentuales. Las diferencias entre las variables cuantitativas (promedios) se analizaron a través de la prueba *t* de Student; para las variables cualitativas se utilizó χ^2 y/o la prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron a 289 pacientes con la infección por el VIH, 35 (12%) mujeres y 254 (88%) hombres, con edad promedio de 39 (20-73) años. El tiempo promedio desde el diagnóstico de la infección por VIH fue de 6.1 años; el grupo de pacientes con TARHA tenía un promedio de 4.4 años de recibirla. En total 232 (80%) pacientes recibían TARHA y, de éstos, 169 (73%) recibieron un esquema que incluía un IP más dos AN, 47 (20%) recibieron un ANN más dos AN y 16 (7%) sólo recibieron AN. Del total de pacientes 57 (20%) no recibieron terapia antirretroviral (*naive*). Los valores promedio de los perfiles de lípidos de todos los pacientes se pueden observar en el Cuadro 1.

Ciento noventa y siete (68%) pacientes tuvieron alguna hiperlipidemia (CT > 200 mg/dL y/o triglicéridos > 200 mg/dL). De acuerdo con los fenotipos de hiperlipidemia de la clasificación de Fredrickson 6 (2.1%) tuvieron el fenotipo IIa, 42 (14.5%) el fenotipo IIb y 149 (51.6%) el fenotipo IV (Figura 1).

Cuadro 1. Valores promedio del perfil de lípidos (mg/dL)

Variable	Promedio/DE
Colesterol total	192 ± 56
Triglicéridos	292 ± 227
Colesterol HDL	38 ± 14
Colesterol LDL	115 ± 44
Colesterol No HDL	152 ± 53
Colesterol VLDL	58 ± 45

*Valores promedio en mg/dL; DE = desviación estándar.

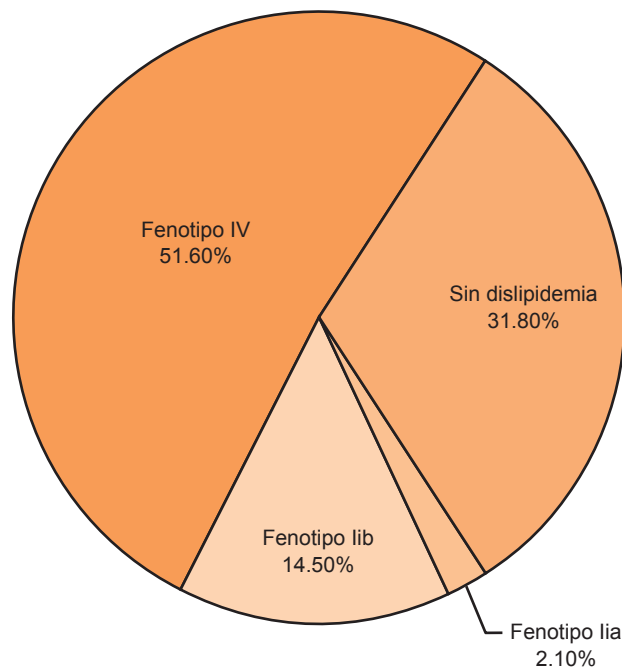


Figura 1. Distribución de dislipidemias de acuerdo con la clasificación de Fredrickson.

Los pacientes en cuyo esquema se encontraba un IP tuvieron concentraciones superiores de colesterol total y estos estuvieron significativamente incrementados cuando se compararon con los niveles del grupo que sólo utilizó AN y con los pacientes *naive*. El mismo efecto se observó en los valores promedio del colesterol no-HDL.

La prevalencia de los fenotipos estudiados no fue diferente entre los distintos esquemas de terapia antirretroviral ni en los pacientes sin terapia (Cuadro 2). No hubo diferencia en el riesgo de presentar algún fenotipo y estar recibiendo TARHA (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

Las alteraciones de los lípidos han estado frecuentemente asociadas con la infección por el VIH y con la terapia antirretroviral; particularmente con esquemas que contienen un IP.¹⁵ Estas alteraciones en el metabolismo, conjuntamente con otros factores, han llevado a considerar que los pacientes con la infección por el VIH que reciben terapia antirretroviral están sujetos a un mayor riesgo cardiovascular. El estudio D.A.D. reportó un incremento en la incidencia de eventos coronarios en pacientes con

Cuadro 2. Diferencia entre los valores promedio del perfil de lípidos y el fenotipo encontrado de acuerdo con los distintos tipos de terapia y los pacientes *naive*

Variable	Naive (n = 57)	IP + N (n = 169)	NN + N (n = 47)	Sólo N (n = 16)
CT	176 ± 55*	199 ± 56	194 ± 56	169 ± 38**
TG	330 ± 334	293 ± 199	277 ± 198	199 ± 27
C-LDL	122 ± 50	115 ± 44	107 ± 37	104 ± 28
C-HDL	38 ± 11	38 ± 14	42 ± 18	32 ± 11
C-NoHDL	137 ± 56*	160 ± 51	152 ± 53	131 ± 45**
C-VLDL	66 ± 64	58 ± 39	55 ± 39	39 ± 25
Clasificación de Fredrickson				
Ila	0	6 (3.5%)	0	0
Ilb	10 (17.5%)	26 (15%)	5 (11%)	1 (6%)
IV	24 (42%)	92 (54%)	26 (55%)	7 (44%)
0	23 (40%)	45 (26%)	16 (34%)	8 (50%)

Valores de los lípidos en mg/dL. Diferencias comparadas con IP *p < 0.01; ** p < 0.05.

Cuadro 3. Estimación del riesgo de presentar algún fenotipo por utilizar TARHA

Fenotipo	RR	IC 95%	Valor de p
Ila	0.79	(0.753 – 0.847)	0.264
Ilb	1.063	(0.888 – 1.272)	0.297
IV	0.911	(0.811 – 1.023)	0.074

RR = riesgo relativo; IC = intervalo de confianza.

VIH;¹⁶ sin embargo, otros estudios que han evaluado la incidencia de eventos cardiovasculares en éstos pacientes no siempre han podido corroborar dichos resultados.^{17,18}

En el presente trabajo 68% de los sujetos estudiados presentó hiperlipidemia, prevalencia que concuerda con la mayoría de los reportes publicados en la bibliografía en donde los pacientes que recibieron TARHA, en particular IP, presentaron con mayor frecuencia esta condición. También se observó que los pacientes que recibieron un esquema de TARHA que contenía un IP tuvieron significativamente mayores concentraciones de colesterol total y de C-NoHDL.

Fenotípicamente, la hiperlipidemia más común fue la tipo IV de la clasificación de Fredrickson, hallazgo similar al reportado por Mauss y sus colaboradores en Alemania, donde en 187 pacientes con VIH reportaron una prevalencia de 46% del fenotipo IV.¹⁹ En este fenotipo predominan las lipoproteínas VLDL que en su mayoría contienen importantes cantidades de triglicéridos. Como ha descrito Purnell el uso de terapia antirretroviral, particularmente

inhibidores de proteasa, puede generar una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa o un defecto en la remoción de remanentes de lipoproteínas que incrementan las concentraciones de las VLDL.²⁰ Como señalamos anteriormente existen dos tipos de hiperlipidemias que se caracterizan por presentar como lipoproteína predominante a las VLDL: la hipertrigliceridemia familiar y la hipertrigliceridemia familiar combinada. La primera se caracteriza por un incremento de los triglicéridos con una elevación más bien modesta (si es que se presenta) del colesterol; las VLDL constituyen la clase principal de lipoproteínas en este trastorno. La hipertrigliceridemia familiar combinada se caracteriza también por concentraciones elevadas de triglicéridos, sólo que también existen importantes concentraciones de colesterol y se suele acompañar de una elevación importante de la apolipoproteína B.

De manera significativa, la hipertrigliceridemia familiar se considera que tiene poco potencial aterogénico mientras que la hipertigliceridemia familiar combinada, debido a sus concentraciones incrementadas de colesterol, particularmente colesterol LDL de partículas pequeñas y densas, tiene un alto poder aterogénico, llegándose a considerar que hasta 20% de sujetos que desarrollan una cardiopatía coronaria antes de los 60 años presenta este fenotipo de hiperlipidemia.²¹

Nosotros hemos reportado previamente, en pacientes del sureste mexicano, una prevalencia de riesgo cardiovascular alto a diez años a través del modelo de Framingham más bien baja (4.8%);²² de hecho nuestra prevalencia es

aún menor a otros reportes como los de Bergersen y Santos (11.9% y 6.7%, respectivamente).^{23, 24} A estos pacientes les hemos estado haciendo seguimiento desde 2006 y sólo han sido reportados 3 eventos cardiovasculares [incidencia acumulada de 1.2 en 5.2 años de seguimiento] (datos aún no reportados) siendo los tres sujetos hombres y mayores de 60 años, características distintivas de la mayor parte de los sujetos que sufren un evento cardiovascular en la población general de nuestro país.

Esto nos ha llevado a plantear la siguiente pregunta: ¿por qué tenemos una baja incidencia de eventos cardiovasculares en la población con VIH que recibe terapia antirretroviral si otros estudios señalan su fuerte relación con la enfermedad cardiovascular?

La explicación que planteamos, y que ya ha sido propuesta por otros estudios como los de Behrens²⁴ y Purnell,²⁰ es que la hiperlipidemia que estos pacientes presentan de manera predominante, como vemos en nuestro estudio, es del fenotipo IV de la clasificación de Fredrickson y probablemente sea del tipo de la hipertrigliceridemia familiar que tiene poco poder aterogénico por contener en sus partículas de VLDL, mayor cantidad de TG y valores normales de apolipoproteína B. Esto podría explicar la baja incidencia de eventos cardiovasculares que hemos observado en la cohorte de pacientes que estamos siguiendo desde 2006 y que plantearía la hipótesis de que los pacientes con la infección por el VIH que reciben terapia antirretroviral pueden tener un menor riesgo cardiovascular que el que inicialmente se esperaba.

Desde luego nuestro estudio tiene algunas limitaciones, la principal es que no medimos las concentraciones de apolipoproteína B (presente en la hipertrigliceridemia familiar combinada) para poder definir con mayor exactitud el poder aterogénico del fenotipo IV. Tampoco medimos el tamaño de las lipoproteínas VLDL, otro factor que contribuye a diferenciar entre la hipertrigliceridemia familiar combinada y la hipertrigliceridemia familiar en la que las partículas de lipoproteínas VLDL son de mayor tamaño. Ambas determinaciones contribuyen a diferenciar de forma significativa el poder aterogénico de la hiperlipidemia.

Sin embargo, nuestras observaciones muestran que más de la mitad de este grupo de pacientes con la infección por el VIH poseen una hiperlipidemia del fenotipo IV en la clasificación de Fredrickson, lo que podría explicar la baja incidencia de eventos cardiovasculares en nuestro grupo de pacientes pues este fenotipo se caracteriza por tener un

bajo poder aterogénico. Un análisis más amplio del patrón de lipoproteínas de estos pacientes podría contribuir a conocer mejor el riesgo cardiovascular de esta población y a comprobar o descartar esta hipótesis.

REFERENCIAS

1. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:27-31.
2. Hoyert DL, Arias E, Smith BL, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: final data for 1999. *Natl Vital Stat Rep* 2001;49:1-134.
3. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:471-477.
4. Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Vascular complications associated with the use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1958.
5. Henry K, Melroe H, Huebesch J, Hermundson J, Simpson J. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 1998;352:1031-1032.
6. Juette A, Schwenk A, Franzen C, Romer K, Diet F, Diehl V, et al. Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitor treatment? *AIDS* 1999 13:1796-1797.
7. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1328.
8. Castro-Sansores CJ, Santos-Rivero A, Lara-Perera D, González-Martínez P, Alonso-Salomón G, Góngora-Biachi R. Hiperlipidemia e intolerancia a la glucosa en un grupo de pacientes infectados con VIH que reciben terapia antirretrovírica hiperactiva. *Salud Publica Mex* 2006;48:193-199.
9. Bonnet E, Ruidavets JB, Tuech J, Ferrière J, Collet X, Fauvel J, et al. Apoprotein C-III and E-containing lipoparticles are markedly increased in HIV-infected patients treated with protease inhibitors: association with the development of lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:296-302.
10. Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, Grundy SM, Groszek E, McDonald GB, et al. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983;24:147-155.
11. Voors-Pette C, de Bruin TWA. Excess coronary heart disease in familial combined hyperlipidemia, in relation to genetic factors and central obesity. *Atherosclerosis* 2001;157:481-489.
12. Brunzell JD, Schrott HG, Motuisky AG, Biermann EL. Myocardial infarctions in the familial forms of hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1976;25:313-320.
13. Chait A, Brunzell JD. Severe hypertriglyceridemia: Role of familial and acquired forms. *Metabolism* 1983;32:209.
14. Castro-Sansores C, Guerrero-Flores A, Santos-Rivero A, Sarmiento-Coutiño C, Valencia-Serrano N, Bolaños-Caldelas E. Comparación de tres métodos para la estimación del riesgo cardiovascular en una población de pacientes con infección por VIH. *Med Int Mex* 2011;27:439-445.
15. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course

- of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093–2099.
16. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination of antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
 17. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-710.
 18. Duong M, Cottin Y, Piroth L, Fargeot A, Lhuiller I, Bobillier M, et al. Exercise stress testing for detection of silent myocardial ischemia in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34:523-528.
 19. Mauss S, Stechel J, Willers R, Schmutz G, Berger F, Richter WO. Differentiating hyperlipidaemia associated with antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:189–194.
 20. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DJ, Achari R, Leonard JM, Locke C, Brunzell JD. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000;14:51-57.
 21. Rader DJ. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16ª edición, Vol. III, México, D.F. 2005; p:2516-2530.
 22. Castro-Sansores C, Santos-Rivero A, Guerrero-Flores A, Rodríguez-Sánchez R, y col. Riesgo cardiovascular en pacientes con VIH. *Med Int Mex* 2008;24:284-288.
 23. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:625-630.
 24. Santos J, Palacios R, González M, Ruiz J, Márquez M. Atherogenic lipid profile and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients (Netar Study). *International Journal of STD & AIDS* 2005;16:677-680.