

Evaluación y manejo del riesgo cardiovascular en infección por VIH. Consenso de expertos ACIN

Sandra Liliana Valderrama Beltrán¹, Sandra Milena Gualtero², Camilo Quiroga³, Javier Ricardo Garzón³, Ellen Lowenstein de Mendivelson³, Jose Roberto Tamara³, Angel Garcia³, Carlos Álvarez⁴, Carlos Castañeda⁵, Juan Carlos Cataño⁶, Claudia Pilar Botero⁷, Freddy Guevara⁸, José Fernando García⁹, José Oñate¹⁰, María Paulina Posada¹¹, Otto Sussmann¹², Iván J. Zuluaga De León¹³, Leonardo Arévalo-Mora¹⁴, Ernesto Martínez Buitrago^{15,*}

Resumen:

Los pacientes con infección por VIH tienen una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con la población general; los factores que contribuyen al incremento del riesgo de eventos cardiovasculares son la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales (FRCV), la infección por VIH que condiciona tanto un proceso de inflamación crónica como alteración de la función endotelial y la exposición a los antirretrovirales. Los factores que deben ser objeto de intervención son los FRCV tradicionales, en especial la alta tasa de fumadores entre este grupo de pacientes, la tamización y tratamiento de HTA, el síndrome metabólico y el acceso temprano a la terapia antirretroviral con medicamentos con mayor perfil de seguridad. Esta guía pretende proveer información y recomendaciones en el ámbito nacional acerca de la relación entre la infección por VIH/SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), uso de antirretrovirales y riesgo cardiovascular.

Evaluation and management of cardiovascular risk in VIH infection: Expert consensus of ACIN (Colombian Association of Infectious Diseases)

Abstract:

Patients with VIH infection have greater risk for cardiovascular diseases compared to general population. Risk factors that increase the frequency of cardiovascular events are: presence of cardiovascular traditional risk factors, chronic inflammation by HIV that impairs endothelial function and the exposure to antiretrovirals. The factors that should be the target for intervention are the traditional know cardiovascular factors such, especially high rate of smokers, screening and treatment for hypertension, metabolic syndrome and early access to HAART. The present guidelines provides information about the use of antiretrovirals in patients with HIV and its relation with cardiovascular risk.

Introducción

El manejo de los pacientes infectados con VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) ha generado importantes y complejos retos para el personal encargado de su cuidado y manejo, entre los que se contemplan el manejo de comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, con especial

interés en la estratificación de riesgo cardiovascular global y en prevención, detección y tratamiento de los factores de riesgo asociados.

El éxito del tratamiento del VIH es el resultado de la restauración inmune y la prevención de las infecciones oportunistas a través del tratamiento antirretroviral. Estos notables bene-

1 Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana
2 Trujillo. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana
3 Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana
4 Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia.
5 Programas integrales de Vital Salud del Caribe IPS y Fundación Caminos IPS, adscritos a Mutual Ser EPS. Barranquilla.
6 Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
7 Unidad de Vacunación del Adulto - Clínica de La Presentación - Clínica Versalles. Manizales.
8 Departamento de Infectología en Colsanitas. Bogotá, Colombia
9 Infectología fundación valle del Lili. Profesor medicina Universidad ICESI. Cali, Colombia.
10 Universidad del Valle, Centro médico Imbanaco. Cali, Colombia
11 SIES Medellín
12 Asistencia Científica y de Alta Calidad, Bogotá, Colombia.

13 Sociedad de Infectólogos del Caribe Colombiano (SICAC). Barranquilla, Colombia.
14 Centro de Expertos para Atención Integral CEPAIN IPS, Bogotá, Colombia.
15 MD – Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali Colombia.
* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: emarbui@gmail.com

Recibido: 28/10/2017; Revisado: 27/02/2018; Aceptado: 03/03/2018

Cómo citar este artículo: S.L. Valderrama, et al. Evaluación y manejo del riesgo cardiovascular en infección por VIH. Consenso de expertos ACIN. Infectio 2019; 23(S1): 73-91

ficios van acompañados de un conjunto de efectos adversos entre los que se encuentran: desordenes lipídicos, cambios en la composición corporal (lipodistrofia), metabolismo anormal de la glucosa, entre otros¹. Sin embargo, los pacientes que reciben de manera tardía o intermitente la terapia parecen tener mayor riesgo de muerte versus aquellos que la inician de manera temprana, inclinando la balanza hacia un manejo antirretroviral precoz, como lo demuestran los estudios SMART ("Strategies for Management of Antirretroviral Therapy (SMART) Study Group"), con un incremento del 57% de riesgo de infarto agudo del miocardio (IAM) y revascularización miocárdica ($p < 0.05$), el estudio NA-ACCORD ("North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design") y más recientemente el estudio START^{2,3,4}.

Las alteraciones metabólicas constituyen uno de los efectos adversos más preocupantes del tratamiento antirretroviral. Fueron descritas por primera vez a finales de 1997 por Andrew Carr y colaboradores, del Hospital St. Vincent de Sídney, Australia, con la aparición de un síndrome caracterizado por lipodistrofia asociada a hiperlipidemia y resistencia a la insulina en pacientes que recibían inhibidores de proteasas (IP)⁴. Se ha propuesto que en el incremento de eventos cardiovasculares en pacientes con infección por VIH, puede deberse a un incremento generalizado de la inflamación vía monocitos, desregulación de citoquinas, activación de células T o la presencia de infección concomitante por otros virus como Citomegalovirus (CMV) que también pueden promover la aterosclerosis. Algunos estudios han sugerido que el VIH puede infectar células cardíacas y vasculares o que proteínas virales como la Tat o la gp 120 pueden ser tóxicas para estas células^{5,6}. Estudios como el "AGEHIV Cohort Study Group" reportan mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA), IAM, enfermedad arterial periférica y deterioro de la función renal en pacientes con VIH que en controles de la población general ajustados por edad, hallazgo que es independiente de la presencia de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) tradicionales, con mayor riesgo en los pacientes con infección por VIH con larga exposición al virus y recuentos de CD4 menores de 200 células / microlitro⁷.

El inicio de la terapia antirretroviral de forma temprana y el uso de medicamentos con un mayor perfil de seguridad han permitido reducir el riesgo de aparición de dislipidemia y del riesgo cardiovascular. Esta guía pretende proveer información y recomendaciones en el ámbito nacional acerca de la relación entre la infección por VIH/SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), uso de antirretrovirales y riesgo cardiovascular.

Metodología

Con el fin de identificar guías de práctica clínica (GPC) o de recomendaciones en los aspectos relevantes y que fueran además de buena calidad para ser utilizadas como fuente de evidencia para la formulación de recomendaciones de la guía propuesta, se realizó una búsqueda sistemática de GPC basadas en evidencia; se consultaron bases de datos específicas y organizamos desarrolladores y compiladores. La estrategia de búsqueda se basó en el uso de los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings) cardiovascular diseases; hypertension; drug interactions; anti retroviral agents; abdominal obesity metabolic syndrome; acquired immunodeficiency syndrome; HIV. Limitado a un periodo de tiempo desde enero de 2008 a marzo de 2015, sin restricción por idiomas en los siguientes organismos recopiladores de guías www.guideline.gov, www.g-i-n.net, www.chu-rouen.fr/cismef, organismos que producen guías de práctica clínica www.nzgg.org.nz, www.sign.ac.uk, www.nice.org.uk/Guidance/Topic, guías de práctica clínica nacionales o iberoamericanas www.guiasalud.es/home.as, www.sign.ac.uk, www.nice.org.uk/Guidance/Topic y fuentes complementarias www.nelh.nhs.uk/clinical_evidence.asp, www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm, nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm, www.icsi.org/guidelines_and_more/, www.acponline.org/clinical_information/guidelines/guidelines/, www.escardio.org/guidelines-surveys/esc, www.who.int/library/database/index.en.shtml, además de bases de datos. Fueron encontradas 5 guías en las cuales se mencionaba de manera total o parcial el impacto de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con VIH; *documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH (Febrero 2014) – España*⁸, *primary care guidelines for the management of HIV/Aids in British Columbia – Canadá*⁹, *Guía Clínica AUGÉ Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida VIH/Sida. Serie guías clínicas MINSAL 2013 – Chile*¹⁰, *protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos – Brasil*¹¹, *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV – Unión Europea*¹², de las cuales se decidió hacer la evaluación utilizando la herramienta AGREE II (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) a las guías española y de British Columbia de Canadá obteniendo como resultados; 69.6% y 46.4% respectivamente. Estos puntajes fueron muy bajos debido a aspectos metodológicos. Los otros documentos fueron excluidos debido a que no se trataban de guías de práctica clínica basadas en la evidencia.

Dado que los resultados de la primera búsqueda no fueron satisfactorios y al no identificar ninguna guía que cumpliera con todos o la mayoría de criterios AGREE II, se realizó una nueva búsqueda en guías de práctica clínica de riesgo cardiovascular, hipertensión arterial y dislipidemia en la población sin infección por VIH y se evaluaron utilizando la herramienta AGREE II, obteniendo los siguientes resultados; Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años del ministerio de salud de Colombia¹³ con resultado de 91.35%, y la guía americana¹⁴ para el manejo de dislipidemia con 87%. Para hipertensión arterial se seleccionaron tres guías: JNC-8 (Joint National Commission 8)¹⁵ con 85.3%, la guía Europea de Hipertensión con 75.5%¹⁶ y la guía Colombiana de hipertensión con 94.3%¹⁷. Dados estos resultados se decidió utilizar las guías con mejores puntuaciones siendo éstas las colombianas tanto de dislipidemia como de hipertensión arterial.

Para las respuestas de algunas de las preguntas que se referían específicamente al riesgo cardiovascular en pacientes con VIH, antirretrovirales y dislipidemia, valoración del riesgo cardiovascular en pacientes con VIH, interacciones medicamentosas, elección de cambio de terapia vs uso de hipolipemiantes, que no se encontraba en las guías seleccionadas, se realizó una búsqueda de la literatura intentando aplicar el mejor criterio a los hallazgos en artículos de alto impacto en los temas consultados. Con la recolección de toda la información base se dio respuesta a las preguntas planteadas y se empleó la mejor evidencia científica y el consenso de expertos para generar las recomendaciones.

En el desarrollo del consenso de expertos la fase de apreciación se desarrolló en dos etapas, una no presencial, y la presencial. En la no presencial los integrantes del panel de expertos del consenso (grupo de apreciación) evaluaron el material bibliográfico escogido y las recomendaciones diseñadas por el grupo de conducción y se hizo la votación individual. En la segunda etapa se realizó la reunión de consenso donde se dio a conocer los resultados y se realizó la discusión y evaluación final. Posteriormente, se redactaron las recomendaciones finales, la forma en que se escribió éstas dependió del grado de acuerdo o desacuerdo entre los miembros del grupo.

Preguntas y recomendaciones

PREGUNTA 1

¿En los pacientes con VIH el riesgo cardiovascular es mayor que en la población general y se relaciona con mayores eventos cardiovasculares (IAM y ECV)?

La información disponible a partir de estudios de cohortes retrospectivas, prospectivas, bases de datos clínicas, administrativas y estudios clínicos aleatorizados de terapia antirretroviral, soportan un incremento del riesgo relativo de IAM y ECV (enfermedad cerebrovascular) en pacientes con infección por VIH en comparación con pacientes no infectados. Se considera que tres elementos contribuyen al incremento del riesgo de eventos cardiovasculares: la prevalencia de factores de riesgo tradicionales, la infección por VIH que condiciona tanto un proceso de inflamación crónica como alteración de la función endotelial y la exposición a los antirretrovirales¹⁸. Sin embargo, estos estudios presentan limitaciones en la metodología de recolección y validación de la información, la evaluación sistemática de los factores de riesgo tradicionales o el grado de exposición a ellos. Se encuentran diferencias en la validación y medición de los desenlaces, algunos incluso con uso de desenlaces sustitutos como la función endotelial o el engrosamiento de la íntima media carotídea.

Forman parte de los estudios que soportan el incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con infección por VIH; la base de datos clínica y administrativa de

“The Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California”, en la que se reportan tasas comparativas de hospitalización por ECV en pacientes con infección por VIH en comparación con aquellos no infectados, encontrando que los pacientes con infección por VIH tienen un alto riesgo de hospitalización por enfermedad coronaria y específicamente por IAM frente a los controles no infectados. La tasa de hospitalización por enfermedad coronaria fue 6,5 vs 3,8 por 1000 pacientes ($p < 0.003$) y la tasa de IAM fue de 4,3 vs 2,9 por 1000 personas (19). Una publicación posterior con seguimiento de la cohorte de 22.081 pacientes con VIH desde 1996 hasta 2009, reportó la persistencia del incremento de riesgo de IAM en el grupo de pacientes con infección por VIH con un riesgo relativo (RR) de 1,4 IC intervalo de confianza (IC) 95%: 1,3-1,6. Sin embargo, al evaluar la tasa de IAM en pacientes infectados, el nadir de CD4 fue el factor específico de VIH asociado con IAM (RR para 100 células 0,88; IC 95 %: 0,81-0,96). El uso previo de antirretrovirales, la duración de uso de IP e inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósido (ITRNN) no fueron asociados con IAM. En los pacientes con recuento celular de CD4 ≥ 500 células / ul, la tasa de IAM fue similar al grupo de no infectados²⁰. Otro factor relacionado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares es una baja relación de CD4/CD8 ($\leq 0,8$) como lo documenta Serrano-Villar y colaboradores²¹.

Triant y col. compararon tasas de IAM entre pacientes adultos con infección por VIH y pacientes no infectados que recibían manejo en dos hospitales de Boston, las tasas de IAM en pacientes con infección por VIH fueron de 11,13 por 1000 pacientes (IC 95 % 9,58; 12,68) vs pacientes sin infección por VIH de 6,98 por 1000 pacientes (IC 95 % 6,89; 7,06). El RR para IAM fue de 1,75 (IC 95 % 1,51; 2,02 $p < 0.0001$). Así mismo, existía alta prevalencia de factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular como HTA (21,2 % vs 15,9 %), diabetes mellitus (11,5 % vs 6,6 %) y dislipidemia (23,3 % vs 17,6 %) en el grupo de pacientes con infección por VIH positivo en comparación con pacientes no infectados ($p < 0.0001$). Sin embargo, este estudio no tiene un reporte sistemático sobre la variable de fumar²².

En el estudio prospectivo observacional de cohortes, “The Veterans Aging Cohort Study” (VACS) con media de seguimiento de 5,9 años la tasa de IAM por 1000 personas año después de ajustar los factores de riesgo tradicionales de Framingham y edad, fue consistente y significativamente alto en pacientes con infección por VIH en los diferentes grupos de edades: 40 a 49 años de 2,0 (1,6 - 2,4) vs 1,5 (1,3 - 1,7), 50 a 59 años de 3,9 (3,3 - 4,5) vs 2,2 (1,9 - 2,5) y 60 a 69 años de 5,0 (3,8 - 6,7) vs 3,3 (2,6 - 4,2) con $p < 0.05$ comparado a la población sin VIH. El riesgo global de incidencia de IAM de los pacientes con infección por VIH fue mayor HR (Hazard Ratio) 1,48; IC 95 %: 1,27-1,72. Un exceso de riesgo permane-

ció en aquellos pacientes que alcanzaron carga viral menor de 500 copias / ml HR 1,39 IC 95 %: 1,17-1,66. Los autores encontraron un incremento de riesgo de IAM del 50% en los veteranos infectados por VIH que no es explicado únicamente por la presencia de factores de riesgo tradicionales²³.

La asociación entre FRCV e IAM en pacientes adultos infectados por VIH comparado con estudios conducidos en la población general, evidencian que la contribución de cada factor al riesgo cardiovascular es similar en pacientes VIH y no VIH^{24,25,26,27,28}. El estudio de encuesta nacional en EEUU publicado recientemente por Mdodo et al, que incluyó 419.945 pacientes con infección por VIH, reportó 42,4% de fumadores IC 95 %:39,7 % - 45,1 %) ²⁹.

"The Danish HIV Cohort Study" y "The Copenhagen General Population Study" con 3251 pacientes con infección por VIH y 13004 controles ajustados por edad y género, evidenciaron un incremento del riesgo de IAM en pacientes VIH fumadores en comparación con la población general, atribuyendo aproximadamente 3 de cada 4 IAM en pacientes con infección por VIH a la asociación con el tabaquismo, comparado con 1 de cada 4 en la población control. Los autores concluyen que dejar de fumar potencialmente podría prevenir más del 40 % de los IAM entre pacientes con infección por VIH³⁰.

Las tasas de hospitalización entre controladores elite definidos como pacientes que suprimen la viremia sin TARV (terapia antiretroviral) fueron significativamente mayores que en controles (pacientes con infección VIH controlados con TARV), con una tasa de incidencia ajustada de eventos cardiovasculares 3,19 veces mayor (1,50 - 6,79) lo cual podría estar explicado por la presencia de inflamación crónica que puede incrementar el riesgo de comorbilidades no definitivas de SIDA en este grupo de pacientes³¹.

En conclusión se evidencia en los pacientes con infección por VIH una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con la población general, los factores que contribuyen y que deben ser objeto de intervención son los FRCV tradicionales, en especial la alta tasa de fumadores entre este grupo de pacientes; el acceso temprano a la terapia con elevación de CD4 y restablecimiento de la relación CD4/CD8 tiene un efecto protector de eventos cardiovasculares³².

Recomendaciones:

Hay un acuerdo fuerte entre los miembros del grupo de consenso, con grado de indicación a las siguientes recomendaciones:

1. Los pacientes con VIH tienen un riesgo cardiovascular mayor que la población general y deben ser considerados un grupo de riesgo para el desarrollo de estos eventos.
2. Se debe iniciar TAR en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

PREGUNTA 2

¿Cómo se evalúa el riesgo cardiovascular en la población con VIH comparado a la población sin VIH para predecir el riesgo de eventos cardiovasculares?

Los FRCV tradicionales (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, historia familiar de enfermedad coronaria precoz y edad), introducidos desde el estudio de Framingham³³ han sido identificados como factores relevantes en el proceso de evaluación y predicción del riesgo de eventos cardiovasculares en la población general³⁴. La identificación de los factores de riesgo modificables en la población general, como en la población que vive con VIH es fundamental para generar estrategias de intervención temprana.

Principales FRCV:

No modificables

- Historia familiar de enfermedad coronaria precoz (en parientes de primer grado, antes de los 55 años si es hombre o antes de los 65 años si es mujer)
- Edad (hombre \geq 45 años; mujer \geq 55 años o menopausia precoz sin tratamiento hormonal sustitutivo)
- Sexo (mayor en hombres)

Modificables

- Tabaquismo
- Hipertensión arterial (\geq 140/90 mmHg o en tratamiento)
- Diabetes mellitus
- cLDL elevado (límite alto, 130-159 mg/dl; alto, 160-189 mg/dl; muy alto, \geq 190 mg/dl)
- cHDL bajo ($<$ 40 mg/dl en hombres y $<$ 50 mg/dl en mujeres)
- Obesidad
- Inactividad física
- Dieta aterogénica

Para la evaluación del riesgo cardiovascular se utilizan diferentes escalas o índices de riesgo que permiten predecir del desarrollo de nuevos eventos cardiovasculares en un periodo de tiempo determinado. Uno de los métodos más utilizados a nivel mundial es el derivado del estudio Framingham³³, del cual existen varias versiones, resultado del ajuste y actualización de las ecuaciones de cálculo, sin embargo, debemos recordar que estas escalas o índices pueden sobreestimar o subestimar el riesgo de eventos cardiovasculares, situación derivada del tipo de población en la cual fue desarrollada, definición de eventos y tiempo de seguimiento de las cohortes^{34,35}. Hay otros métodos como PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study), SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs study) y PCE (Pooled Cohort Equation) o ASCDV (ASCVD risk estimator - American College of Cardiology). Para este último nos referiremos en el artículo como PCE.

Algunos estudios han evaluado la concordancia de diferentes escalas para evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con VIH, en general hay un bajo nivel de concordancia entre

las distintas ecuaciones para cálculo de riesgo cardiovascular^{36,37,38,39,40,41}. Es importante anotar que no existen escalas de puntuación específicas validadas para Colombia de pacientes con VIH.

En el estudio DAD, con más de 30.000 pacientes en seguimiento, la aplicación de la escala de Framingham permitió predecir los episodios cardiovasculares en los pacientes infectados por el VIH-1. Sin embargo, parece haber una tendencia a la infravaloración en pacientes en tratamiento antirretroviral y por el contrario, podría sobreestimarlos en los que no lo están recibiendo³⁵.

Aunque en muchos casos el riesgo estimado con las escalas Framingham y DAD es similar, puede haber discrepancias de hasta el 40% en pacientes de alto riesgo debido al diferente origen de la población estudiada. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas ecuaciones no incorporan factores que pueden influir en el RCV asociado a la infección por el VIH, como el estado de activación inmune, los marcadores inflamatorios y la resistencia a la insulina³⁴.

Sin embargo, las escalas PROCAM y DAD han demostrado una mejor capacidad de detección de aterosclerosis subclínica³⁹ y esta última podría ofrecer una mejor dinámica (aumento progresivo en pacientes de mayor riesgo), en comparación con las otras escalas³⁷.

Más recientemente, La Asociación Americana del Corazón en 2013, propuso la creación de una nueva escala de predicción del riesgo cardiovascular, teniendo en cuenta que la escala de riesgo Framingham, está basada en el análisis de poblaciones exclusivamente de raza blanca y la enfermedad coronaria como único desenlace a evaluar. Esta nueva escala denominada PCE (*Pooled Cohort Equation*), esta derivada de datos de cohortes representativas de la población norteamericana, incluyendo la cohorte ARIC⁴³ cohorte CHS (Cardiovascular Health Study)⁴⁴, cohorte CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) y datos del estudio Framingham original y estudios subsecuentes^{45,46}. Estos estudios incluyen población de raza blanca y afroamericana casi exclusivamente. La representación de población latinoamericana (hispana) es muy escasa y no se incluyeron pacientes con infección por VIH u otras condiciones inflamatorias o autoinmunes. Al utilizar dicha escala en población con infección por VIH se han documentado problemas de calibración de la escala, en algunos casos subestimando el riesgo.

Feinstein y cols⁴⁷ recientemente evaluaron el comportamiento de la Escala PCE en una cohorte de pacientes con infección por VIH (cohorte CNICS)⁴⁸ que incluyó únicamente población de raza blanca y afroamericana. Se documentó que la escala clasifica adecuadamente los estratos de riesgo, independientemente del sexo y raza, sin embargo se documentaron deficiencias en la calibración, particularmente en hombres y mujeres de raza negra y mujeres de raza blanca, en donde se documentaron un número mayor de eventos cardiovasculares con re-

lación a los predichos, especialmente en los estratos de bajo y moderado riesgo, subestimando el riesgo en poblaciones que podrían beneficiarse del uso de estatinas. De igual manera también se documentó una sobre predicción de eventos con relación a los observados en los estratos de riesgo más altos.

Thompson-Paul y cols⁴² analizaron la capacidad de predicción de las escalas Framingham, PCE, SCORE y la escala D:A:D en pacientes de la cohorte HOPS (HIV Outpatient Study) que incluyó un 12% de pacientes de ascendencia hispana^{49,50}. Se encontró que las escalas presentan una capacidad aceptable a moderada de discriminación de los estratos de riesgo y una alta concordancia entre las escalas, sin embargo la escala Framingham presentó una mayor calibración (relación de eventos estimados/observados (E/O = 1.01; P=0.89). Las escalas PCE y D:A:D presentaron una menor calibración, subestimando el riesgo en 12% y 20% respectivamente (E/O: 0.88 and 0.80; P < .001, P < .001). SCORE demostró una pobre discriminación y calibración, sobre estimando el riesgo de muerte cardiovascular en 72% (E/O: 1.72; P = .48).

En un estudio publicado recientemente se validaron los modelos de predicción de Framingham y PROCAM en una población colombiana, encontrando que en pacientes de riesgo bajo e intermedio, el número de eventos cardiovasculares predichos por la función de riesgo de Framingham sobrestimó los observados (con relación entre eventos esperados y observados de 1.31), con baja capacidad para separar los pacientes de bajo riesgo de los de alto riesgo (AUC 0,65). La función de riesgo PROCAM ajustada por sexo tuvo mejor capacidad de discriminación (AUC 0,74). No se contó con suficientes pacientes de alto riesgo para generalizar los resultados a esta población⁵¹.

Los modelos de predicción disponibles, aunque son una herramienta útil, presentan limitaciones para el análisis de riesgo cardiovascular en la población VIH.

Recomendaciones:

Hay un acuerdo fuerte entre los miembros del grupo de consenso, con grado de indicación a las siguientes recomendaciones:

3. La evaluación de lípidos en los pacientes que viven con VIH, debe realizarse posterior al diagnóstico mediante medición en sangre venosa periférica de colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos (TG) y cálculo de lipoproteínas de baja densidad (LDL), mediante la fórmula de Friedewald, cuando el valor de los TG es menor que 400 mg/dL, o medición directa si el valor de los TG es mayor que 400 mg/dL.
4. Se debe realizar tamización para dislipidemia cada seis meses a un año si el resultado previo es normal en pacientes que no tengan indicación para inicio de terapia antirretroviral.

5. Después de iniciar la terapia antirretroviral, se recomienda seguimiento cada 6 meses.
6. En la población de prevención primaria o sin enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta, se recomienda utilizar la escala de Framingham recalibrada para Colombia* con el fin de clasificar el riesgo.
7. Como una alternativa a la aplicación de la escala Framingham recalibrada para Colombia, se recomienda el uso de la escala "PCE" o la escala "DAD".
8. Se recomienda reevaluar anualmente el riesgo cardiovascular o cuando se modifique el tratamiento antirretroviral; siempre con la misma escala que se haya decidido utilizar.

Puntos de buena práctica clínica (Tomados de la guía colombiana para el manejo de la dislipidemia)¹³

- En relación con la toma de la muestra de sangre venosa periférica, se prefiere su realización una vez el paciente haya completado por lo menos ocho horas de ayuno (idealmente, 12 horas), con el fin de disminuir la variabilidad de la medición de las fracciones lipídicas en la sangre.
- No es recomendable hacer medición de lipoproteínas especiales o apolipoproteínas de rutina. En caso de ser requeridas deben ser solicitadas por un especialista en el manejo de dislipidemias.
- En cada contacto con el personal de salud encargado del manejo y el seguimiento de dislipidemias se deberán recomendar prácticas relacionadas con estilos y hábitos de vida saludables.
- Las personas en los siguientes grupos tienen condiciones que por sí mismas implican un riesgo mayor. Por tanto, no es necesario utilizar tablas para cálculo de riesgo:
 - Historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica**.
 - Hipercolesterolemia con niveles de LDL mayores que 190 mg/dl.
 - Diabetes mellitus.
- Es aconsejable que en la consulta de primera vez (y 2da vez) el médico tenga un tiempo disponible de 30 minutos con el fin de:
 - Facilitar una adecuada aplicación de las tablas de riesgo.
 - Asegurar una suficiente explicación al paciente sobre el significado del riesgo coronario, así como el tratamiento y pronóstico correspondientes.

*La escala de riesgo recalibrada para Colombia se entiende como el cálculo derivado de la escala original de Framingham multiplicado por 0,75.

**Se consideran pacientes con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica quienes hayan presentado eventos coronarios agudos (incluyendo IAM y angina estable o inestable), ACV, ataque isquémico transitorio (AIT), historia previa de revascularización (coronaria o de otro tipo), o enfermedad vascular aterosclerótica de los miembros inferiores.

PREGUNTA 3

¿Cuál es la relación en pacientes con VIH que reciben antirretrovirales comparado a los que no los reciben con la aparición de dislipidemia e infarto agudo de miocardio?

La frecuencia de dislipidemia difiere de acuerdo al tipo de antirretroviral utilizado, en el estudio DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study)²⁴, la mayor frecuencia de dislipidemia se observó en los tratados conjuntamente con IP e INNTR, sin embargo, los medicamentos implicados no se recomiendan en la actualidad. Entre los IP indinavir, nelfinavir y lopinavir/ritonavir presentaron reportes de asociación con dislipidemia (39% de hipertrigliceridemia, 27% de hipercolesterolemia y descenso de 27% en HDL).

Hay descritos algunos estudios donde se encuentra una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular asociada a la terapia antirretroviral, como los estudios multicohorte DAD, los encontrados en la base de datos de los hospitales franceses y los de la cohorte HOPS (HIV Outpatient Study) de los EEUU (52)(53)(22) (2,3,4). El estudio DAD, encontró que la incidencia de infarto de miocardio o de algún evento isquémico vascular se incrementaba proporcionalmente a la exposición de la terapia antirretroviral⁵².

En el registro de casos clínicos de la administración de salud de veteranos en USA se buscó la asociación entre diferentes esquemas antirretrovirales y el riesgo de eventos cardiovasculares: IAM, eventos cerebrovasculares, intervención coronaria percutánea y cirugía de bypass coronaria, para esto, se analizaron 24.510 pacientes infectados con VIH de 1996 a Diciembre a 2009, encontrando que la exposición a abacavir, efavirenz, lamivudina y zidovudina se asoció con incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares con OR (odds ratio) que variaron de 1.4-1.53. El esquema EFV/AZT/3TC se asoció con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares OR 1,6; IC 95 %: 1,25- 2,04 (54).

Una revisión sistemática⁵⁵ evalúa el uso de ARV y el aumento de riesgo cardiovascular. Se limitó al idioma inglés y seleccionó 8 estudios para el metaanálisis, encontrando que dos estudios observacionales indicaban un incremento en el riesgo de IAM para pacientes recientemente expuestos a abacavir RR 1,92, IC 95%: 1,51-2,42 e inhibidores de proteasa (PI) RR 2,13, IC 95 %: 1,06-4,28, también encontró un incremento en el riesgo con cada año adicional de exposición a indinavir RR 1,11 IC 95 % 1,05; 1,17 y lopinavir RR 1,22 IC 95 % 1,01; 1,47. Estos hallazgos difieren del resultado de otro metaanálisis realizado por FDA basados en análisis secundario de pruebas controladas aleatorizadas, los cuales no encontraron asociación de abacavir con incremento del riesgo cardiovascular (56). Los estudios no son concluyentes acerca de la relación de abacavir con aumento del riesgo cardiovascular. Por otro lado el estudio de la cohorte Kaiser que analiza pacientes de 1996 a 2009 que compara pacientes VIH positivos con VIH negativos no encontró relación entre la duración de la administración de inhibidores de proteasa e INNTR con IAM (20).

Pese a la discusión que persiste, es claro que la terapia anti-retroviral tiene un efecto protector, sin lugar a dudas, mayor que el evidenciado como factor de riesgo. En la tabla 1 se muestran las diferencias entre esquemas de terapia antirretroviral y el riesgo de dislipidemia⁵⁷.

Actualmente la disponibilidad de fármacos antirretrovirales como los inhibidores de la integrasa con impacto neutro sobre el perfil lipídico y pocas interacciones medicamentosas con estatinas, constituyen una de las principales opciones de manejo en pacientes con moderado a alto riesgo de eventos cardiovasculares.

Recomendaciones:

Hay un acuerdo fuerte entre los miembros del grupo de consenso, con grado de indicación para las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con moderado a alto riesgo cardiovascular calculado por la escala de Framingham modificada para Colombia (>10%), se debe preferir como terapia de primera línea un esquema con Tenofovir/Emtricitabine como ITRN, acompañado de inhibidor de integrasa, Se prefiere el INSTI por su bajo riesgo de producir dislipidemia y su baja interacción medicamentosa con estatinas.
- En pacientes de moderado a alto riesgo cardiovascular calculado por la escala de Framingham modificada para Colombia se debe evitar el uso de AZT/3TC/EFV o ABC/3TC/EFV como primera línea de manejo.

PREGUNTA 4

¿En los pacientes con VIH cómo se maneja la dislipidemia comparado con los pacientes sin VIH para disminuir el riesgo cardiovascular?

Clásicamente, en el manejo de la dislipidemia, se ha considerado el uso de estatinas con el objetivo de lograr una "meta" determinada, de acuerdo al perfil de riesgo cardiovascular, calculado por una escala de predicción de eventos cardiovasculares mayores. Sin embargo, no hay estudios que comparen la incidencia de desenlaces cardiovasculares de alta relevancia clínica como mortalidad al cumplir o no dichas metas. En el año 2013, la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) propone una estrategia diferente, basada en el hallazgo de múltiples experimentos clínicos, incluyendo estudios de prevención primaria y secundaria, así como en pacientes con falla cardíaca, hemodiálisis y diabetes mellitus, mas no pacientes con VIH, en los que se confirma una reducción del riesgo cardiovascular al reducir los valores de colesterol LDL con relación a un valor basal, sin tener como objetivo un valor "meta"¹⁴.

De acuerdo a este planteamiento, los pacientes de más alto riesgo, deben recibir dosis de estatinas en la máxima intensidad tolerada, como terapia de elección, con el objetivo de reducir los niveles de colesterol LDL en la mayor proporción posible a partir de un valor basal. Este planteamiento está basado en que existe una reducción del riesgo cardiovascular de al menos 20%

Tabla 1. Riesgo de dislipidemia^{57,58,59}.

Según Tipo de TAR					
	ITRN	IP	ITRNN	INSTI	Antagonista CCR5
Menor Riesgo	TDF/FTC	ATV o FPV	NVP, RPV*, ETV	RAL, DTG	MVC
Riesgo intermedio	ABC/3TC	DRV/r, ATV/r, SQV/r		ELV/cobi*	
Mayor riesgo	AZT/3TC, D4T/3TC, DDI	FPV/r, LPV/r, TPV/r	EFV		
Según Antirretroviral					
	IP	CT	HDL	LDL	TG
Atazanavir		No cambios	No cambios	No cambios	No cambios
Atazanavir /ritonavir		No cambios	No cambios	↑	↑
Darunavir /ritonavir		No cambios	No cambios	↑	↑
Fosamprenavir/ritonavir		↑↑	No cambios	↑	↑↑
Lopinavir /ritonavir		↑↑		↑↑	↑↑
ITRNN					
Efavirenz		↑	↑	↑	↑
Nevirapina		↑	↑↑	↑	↑
Rilpivirina		No cambios	No cambios	No cambios	No cambios
Etravirina		No cambios	No cambios	No cambios	No cambios
INSTI					
Raltegravir		No cambios	No cambios	No cambios	No cambios
Dolutegravir		No cambios	No cambios	No cambios	No cambios
Elvitegravir/cobicistat		↑	No cambios	↑	↑

ITRN: inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos o nucleótidos, ITRNN: inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos, IP: inhibidores de proteasa. INSTI: inhibidores de integrasa.

*Rilpivirina y Elvitegravir/cobicistat se encuentran en presentación coformulada con Tenofovir/Emtricitabina en nuestro medio

por cada 38 mg/dl de reducción de los valores de LDL, independiente de sus valores iniciales, tanto en pacientes de alto riesgo (eventos vasculares previos) como de bajo riesgo (prevención primaria)¹³. Por las razones anteriores este consenso adoptará el método de manejo sin metas propuestos por AHA y las guías colombianas de manejo de dislipidemia, siguiendo los grupos de tratamiento propuestos^{13,14}. Ver algoritmo 1 y 2.

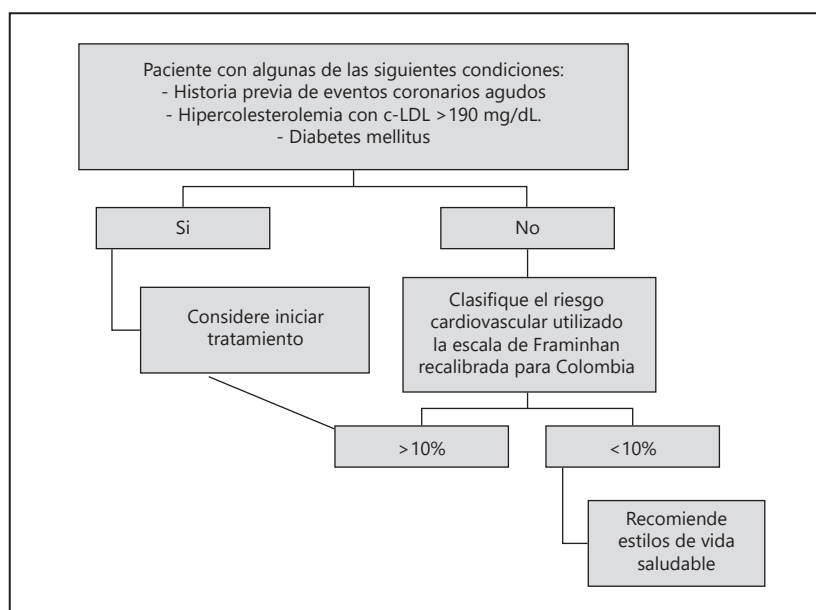
A continuación, se presentan las dosis de estatinas recomendadas, de acuerdo a la intensidad de la dosificación (14,60):

- Alta intensidad : Atrovastatina 40-80mg /día, Rosuvastatina 20-40mg/día
- Intermedia intensidad: Atorvastatina 10-20 mg/día, Ro-

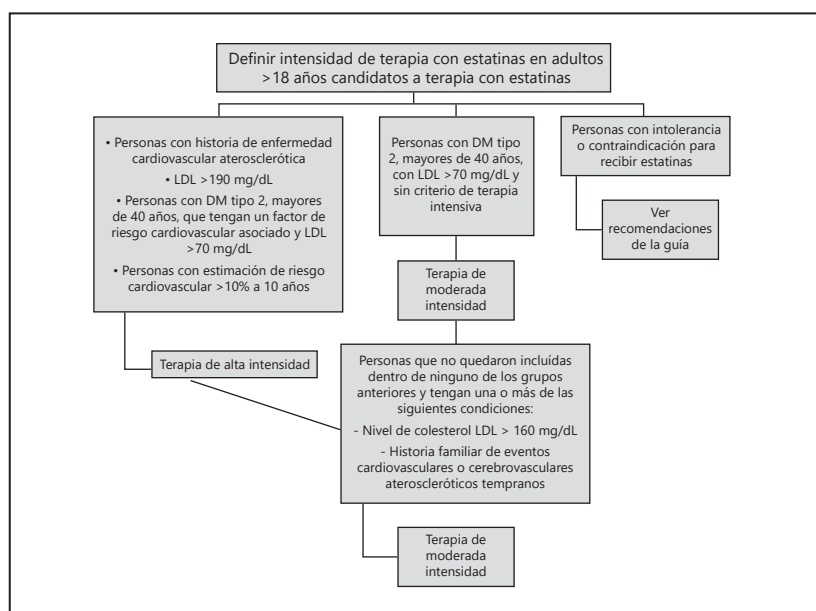
suvastatina 5-10 mg/día, Simvastatina20-40mg/día, Pravastatina 40-80mg/día, Lovastatina 40mg/día, Fluvastatina 80mg/día, Pitavastatina 2-4mg/día.

- Baja Intensidad : Pravastatina 10-20mg/día, Pitavastatina 1mg/día, Fluvastatina 20-40g/día.

En los pacientes con VIH cuando se requiera el uso de estatinas se debe tener especial cuidado con las interacciones medicamentosas con algunos antiretrovirales, debido a su metabolismo por el citocromo P450. A continuación se presentan las principales interacciones medicamentosas entre estatinas y antirretrovirales, anotándose que no se esperan interacciones importantes con Inhibidores de integrasa⁶¹. Ver tabla 2.



Algoritmo 1. Valoración de inicio de terapia hipolipemiante en pacientes con VIH mayores de 18 años (Tomado de gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF)



Algoritmo 2. Manejo de dislipidemia en pacientes con VIH mayores de 18 años (Modificado de gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF)

Tabla 2. Interacciones entre estatinas y antirretrovirales⁶¹

Estatina	ARV	Efecto esperado	Ajuste Recomendado
Atorvastatina	Atazanavir/ritonavir	↑ niveles de Atorvastatina	Inicio con dosis bajas de estatina (usar la menor dosis posible)
	Darunavir/ritonavir Fosamprenavir/ritonavir	↑ niveles Atorvastatina Aumento de AUC 130% - 153%	No utilizar más de 20 mg de atorvastatina al día (20 mg equivale a 80mg)
	Lopinavir/ritonavir	↑ Niveles Atorvastatina Aumento de AUC 488%	Utilizar dosis de estatina más baja posible
	Efavirenz/ Etravirina	↓ Niveles de Atorvastatina ↓AUC 32% - 43%	Ajuste de acuerdo a respuesta. No exceder dosis recomendadas
	Rilpivirine	Sin cambios	No ajuste
	EVG/c	↑Niveles de Atorvastatina	Titular dosis lentamente y usa la dosis más baja posible.
Rosuvastatina	Lopinavir/ritonavir	↑ Niveles rosuvastatina Aumento de AUC 108% y Cmax en 366%	No utilizar más de 10 mg/día de rosuvastatina
	Darunavir/ritonavir	↑ Niveles rosuvastatina ↑ AUC en 48% y Cmax 139%	Titulación de la dosis. Utilización de dosis más baja posible
	Fosamprenavir/ritonavir	No efecto	No ajuste
	Efavirenz	No Datos	Ajuste de acuerdo a respuesta No Exceder dosis recomendadas
	Etravirina	No Efecto	No ajuste
	EVG/c	↑ Niveles rosuvastatina ↑ AUC en 38% y Cmax 89%	Titular dosis lentamente y usa la dosis más baja posible.
Pravastatina	Atazanavir/ritonavir	No hay Datos	Titulación de dosis iniciando con dosis más baja efectiva
	Darunavir/ritonavir	↑ de niveles de Pravastatina ↑ AUC en 81%	Titulación de dosis iniciando con dosis más baja efectiva
	EVG/c	No hay datos	No hay recomendación de dosificación
	Lopinavir/ritonavir	↑ de niveles de Pravastatina ↑ AUC 33%	No ajuste necesario
	Efavirenz	↓ niveles de Pravastatin Disminución de AUC 44%	Ajuste de acuerdo a Respuesta No Exceder dosis recomendadas
	Etravirina	No Efecto	No ajuste
Simvastatina	Todos los IPs	↑↑ de niveles de simvastatina	Contraindicado
	Etravirina/ nevirapina	↓ de niveles de simvastatina	Ajuste de acuerdo a respuesta. No Exceder dosis recomendadas
	EVG/c	↑ significativo de niveles de simvastatina	Contraindicado no coadministrar.
Lovastatina	Todos los IPs	↑↑ de niveles de lovastatina	Contraindicado
	Etravirina/ nevirapina	↓ de niveles de lovastatina	Ajuste de acuerdo a respuesta No Exceder dosis recomendadas
	EVG/c	↑ significativo de niveles de lovastatina	Contraindicado no coadministrar.
Pitavastatina	Todos los IPs	Efecto variable	No ajuste requerido
	Efavirenz/Nevirapina/ Rilpivirine	No Efecto	No Ajuste
	EVG/c	No hay datos	No hay recomendación de dosificación

En personas con una hipertrigliceridemia mayor o igual que 500 mg/dL se sugiere iniciar tratamiento farmacológico con fibratos y estudiar la causa de base. El mecanismo de acción de los fibratos involucra el mejorar la producción de la lipasa de lipoproteínas lo que a su vez resulta en el incremento del catabolismo de las partículas VLDL, así como la eliminación de aquellas altas en triglicéridos; logrando una reducción de un 30-60% de los triglicéridos en el plasma¹³.

La eficacia clínica en reducción de los niveles de triglicéridos es muy similar para todos los fibratos disponibles⁶². Es por eso que la elección estaría basada en el potencial de interacciones medicamentosas. Gemfibrozilo es un fibrato con requerimiento de dosificación más complejo, más interacciones medicamentosas y con modesta actividad en pacientes con VIH. Esto podría estar explicado por la inducción de su glucuronización por varios Inhibidores de proteasa⁵⁹. Adicionalmente es reconocida su capacidad de aumentar las concentraciones de numerosas estatinas, aumentando el riesgo de rhabdomiolisis. Como única ventaja se reconoce el no requerimiento de ajuste a la función renal⁵⁹. Fenofibrato no presenta interacciones significativas con los antirretrovirales, sin embargo, su dosificación debe ser ajustada a la función renal.

Dentro de las principales interacciones entre fibratos y fármacos antirretrovirales, se describe que la combinación de inhibidores de proteasa, especialmente los reforzados con ritonavir, pueden disminuir de forma importante las concentraciones de gemfibrozilo, especialmente lopinavir/ritonavir puede disminuir su AUC (área bajo la curva) en 41 % y la C_{max} (concentración máxima) en 33 %⁶³. De los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, se describe una potencial interacción entre clofibrato y tenofovir, resultando en el aumento de las concentraciones de ambos medicamentos. De los inhibidores de la integrasa, existe una potencial interacción entre gemfibrozil y dolutegravir o raltegravir, esperándose aumento de las concentraciones de estos últimos. No se recomienda modificar su dosificación, pero si estar atento al aumento del riesgo de eventos adversos⁶³.

Recomendaciones

Hay un acuerdo fuerte entre los miembros del grupo de consenso, con grado de indicación a las siguientes recomendaciones:

11. Se recomienda definir el manejo de pacientes con dislipidemia con base en el riesgo absoluto de presentar eventos cardiovasculares o cerebrovasculares a 10 años. Para ello debe llevarse a cabo una evaluación clínica que determine la presencia de condiciones de alto riesgo.
 - En dicha evaluación deberá determinarse si el paciente cumple alguna de las siguientes condiciones, que indican manejo farmacológico:
 - Historia previa de eventos coronarios agudos (incluyendo IAM y angina estable o inestable, ACV, ataque isquémico transitorio, historia previa de revascularización coronaria o de otro tipo, o enfermedad vascular aterosclerótica de los miembros inferiores).
 - Hipercolesterolemia con c-LDL mayor que 190 mg/dL.
 - Diabetes mellitus.
 - Estimado de riesgo mayor que el 10%, de acuerdo con la escala de Framingham ajustada para Colombia.
 - En caso de no presentar ninguna de las condiciones anteriores, la evaluación clínica deberá determinar, adicionalmente, la presencia de entidades que podrían, en pacientes seleccionados, indicar manejo farmacológico:
 - Colesterol LDL mayor que 160 mg/dL.
 - Historia familiar de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares ateroscleróticos tempranos en familiares de primer grado de consanguinidad (hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años).
12. Se recomienda el inicio de terapia con estatinas de alta intensidad* en:
 - Personas con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica**.
 - Personas con nivel de colesterol LDL > 190 mg/dL.
 - Personas con DM tipo 2, mayores de 40 años, que tengan un factor de riesgo cardiovascular asociado*** y LDL > 70 mg/dL.
 - Personas con estimación de riesgo cardiovascular > 10% a 10 años, según la escala de Framingham recalibrada para Colombia.
13. Se recomienda el inicio de terapia con estatinas de moderada intensidad en:

Historia familiar de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares ateroscleróticos tempranos en familiares de primer grado de consanguinidad (hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años).
14. Se sugiere considerar terapia con estatinas de moderada intensidad en personas que no quedaron incluidas dentro de ninguno de los grupos anteriores y tengan una o más de las siguientes condiciones:
 - Historia familiar de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares ateroscleróticos tempranos en familiares de primer grado de consanguinidad (hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años).
15. En personas con una hipertrigliceridemia mayor o igual que 500 mg/dL se sugiere iniciar tratamiento farmacológico con fibratos y estudiar la causa de base.
16. No se recomienda el uso de fibratos como primera línea de tratamiento para personas con dislipidemia mixta, cuando los niveles de triglicéridos sean menores que 500 mg/dL.
17. Se sugiere el uso de fibratos en personas que presenten dislipidemia mixta con predominio de la hipertrigliceridemia (menor que 500 mg/dL) y que presenten intolerancia o contraindicación para el uso de estatinas.
18. Se sugiere no usar la terapia combinada de fibratos con estatinas como primera línea de tratamiento para dislipidemia mixta con predominio de la hipertrigliceridemia.
19. No se recomienda el uso de niacina como primera línea de tratamiento para la dislipidemia.
20. En personas con dislipidemia e historia de intolerancia o contraindicación para recibir estatinas, se sugiere conside-

- rar el uso de niacina en dosis de 0,5 g/día-3 g/día, en fórmulas de liberación prolongada, como terapia alternativa.
21. Se sugiere no utilizar la combinación de niacina y estatinas como primera línea de manejo en personas con dislipidemia.
 22. No se recomienda el uso de omega 3 como primera línea de tratamiento para la dislipidemia.
 23. De acuerdo con la preferencia del paciente y considerando los efectos secundarios se sugiere administrar suplementos de omega 3 (presentación farmacológica con dosis superiores a 2, 5 g/día) en pacientes con eventos previos (prevención secundaria) que tengan intolerancia o contraindicación para recibir estatinas, fibratos y ácido nicotínico.
 24. En personas con las características previamente mencionadas, y que, adicionalmente, declaren no estar dispuestas a aceptar el efecto adverso (mal olor o sabor a pescado), se sugiere considerar el uso de otros medicamentos, tipo ezetimibe o resinas secuestradoras de ácidos biliares.
 25. Se sugiere administrar suplementos de omega 3 (presentación farmacológica con dosis superiores a 2, 5 g/día) en pacientes con hipertrigliceridemia persistente, mayor que 500 mg/dL, a pesar del manejo con fibratos.
 26. Se sugiere no utilizar la combinación de omega 3 y estatinas.
 27. No se recomienda el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares como primera línea del tratamiento para la dislipidemia.
 28. Se sugiere considerar el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares en monoterapia como terapia alterna en caso de intolerancia a otras terapias (estatinas, fibratos, ácido nicotínico, omega 3).
 29. No se recomienda el uso de ezetimibe como primera línea de tratamiento para la dislipidemia. Recomendación fuerte en contra de la intervención.
 30. En pacientes con intolerancia o efectos adversos a otras terapias (estatinas, fibratos, ácido nicotínico y omega 3) se puede considerar el uso de ezetimibe en monoterapia.
 31. No se recomienda el uso de ezetimibe en combinación con estatinas.
 32. Se sugiere hacer control con perfil lipídico a las ocho a doce semanas de iniciada la intervención terapéutica para dislipidemia, con la idea de evaluar la adherencia y respuesta al tratamiento.
 33. Se sugiere administrar estatinas en esquema moderado en quienes, teniendo indicación de estatinas en esquema intensivo, presenten las siguientes condiciones predisponentes a efectos adversos:
 - Comorbilidades múltiples o serias, incluyendo alteración de la función hepática o de la renal.
 - Historia de intolerancia previa a las estatinas, o de enfermedades musculares.
 - Elevaciones inexplicadas de AST o de ALT superiores a tres veces el límite superior de la normalidad.
 - Uso concomitante de otros medicamentos que afecten el metabolismo de las estatinas (por ejemplo, fibratos).
 - Tener más de 75 años de edad, según el balance riesgo-beneficio y las preferencias del paciente.
 34. En pacientes con indicación de tratamiento en esquema moderado que presenten condiciones predisponentes para desarrollar efectos adversos se sugiere discutir con ellos la relación riesgo-beneficio. Si se inicia el tratamiento, se debe hacer seguimiento clínico estricto.
 35. Se sugiere no hacer mediciones rutinarias de los niveles de CK en personas que reciben terapia con estatinas.
 36. Se sugiere medir los niveles de CK en personas que presenten síntomas musculares durante la terapia con estatinas. Los síntomas incluyen mialgias, debilidad o fatiga generalizada.
 37. Se sugiere medir los niveles basales de CK en personas asintomáticas, pero que presenten alguna de las siguientes condiciones:
 - Historia personal o familiar de intolerancia a las estatinas.
 - Enfermedad muscular.
 - Uso concomitante de medicamentos que alteren el metabolismo de las estatinas (por ejemplo, fibratos).
 38. Se sugiere no hacer mediciones rutinarias de AST y de ALT en todas las personas que van a iniciar manejo con estatinas.
 39. Se sugiere medir los niveles de ALT al inicio de la terapia si el paciente tiene alguna condición clínica como síndrome metabólico, historia de abuso del alcohol y de uso de medicamentos que alteren el metabolismo de las estatinas (por ejemplo, fibratos, inhibidores de proteasa) o que sean hepatotóxicos.
 40. Se sugiere medir los niveles de AST y de ALT si se presentan síntomas sugestivos de toxicidad hepática, tales como:
 - Fatiga o debilidad inusuales.
 - Pérdida del apetito.
 - Dolor abdominal.
 - Aparición de ictericia.
- *En personas mayores de 75 años podrá definirse el uso de estatinas de alta o de moderada intensidad según el balance de riesgo-beneficio, o según la preferencia del paciente.
- **Se consideran personas con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica quienes hayan presentado eventos coronarios agudos (incluyendo IAM y angina estable o inestable), ACV, AIT, historia previa de revascularización (coronaria o de otro tipo) o enfermedad vascular aterosclerótica de los miembros inferiores.
- ***Se consideran factores de riesgo cardiovascular (FRCV): HTA, obesidad, tabaquismo.

Puntos de buena práctica clínica

- No es aconsejable la medición rutinaria de niveles de proteína C reactiva (PCR), ni del índice tobillo-brazo, o índice de calcio, pues no se ha demostrado la relación de costo-utilidad de dichas mediciones.
- Se deben implementar las estrategias de prevención primaria de DM tipo 2 definidas para la población general, como parte de la vigilancia clínica de los pacientes que reciben terapia con estatinas.

- Se insiste en que se está haciendo referencia al omega 3 en presentación farmacológica, y no a dietas ricas en omega 3 ni en omega 3 de origen vegetal. Dichas formas de administración no proporcionan las dosis que han demostrado beneficios en los estudios clínicos presentados.
- De igual forma, cabe resaltar que la mayoría de los suplementos nutricionales disponibles en el mercado presentan concentraciones de omega 3 de entre 300 mg y 720 mg, por lo cual se requerirían, como mínimo, 3 cápsulas de este tipo, y habitualmente 8, para alcanzar la dosis sugerida de 2,5 g/día, como mínimo.
- A los pacientes a quienes se considere candidatos al tratamiento farmacológico con resinas secuestradoras de ácidos biliares en monoterapia se les deberán explicar los potenciales efectos secundarios en el tracto gastrointestinal, para su identificación y su manejo rápidos.
- Es deseable que todo el personal de la salud conozca el potencial de efectos adversos de los medicamentos hipolipemiantes, y que dicho potencial se discuta en cada consulta.

Cambio de la terapia antiretroviral para mejorar la dislipidemia

Varios tipos de antirretrovirales tienen impacto importante en la presentación de dislipidemia, por lo tanto, modificar los agentes con mayor toxicidad metabólica podría tener efectos favorables en el perfil lipídico y el riesgo cardiovascular global. Sin embargo, la terapia con estatinas confiere beneficios más allá de la disminución de los niveles del colesterol LDL (efectos pleiotropicos) y en pacientes con condiciones de alto riesgo, estos deben ser administrados^{13,14}.

Antes de iniciar un tratamiento antirretroviral, se debe evaluar el potencial de toxicidad metabólica del régimen escogido. Si bien la adición de fármacos hipolipemiantes podría ser más efectivo en términos de reducción de los niveles de colesterol LDL o triglicéridos que la modificación del esquema de TAR, tiene la desventaja de aumentar el riesgo de interacciones, toxicidad, número de tabletas y el potencial de no adherencia a largo plazo⁶⁰.

La modificación del tratamiento antirretroviral, con el objetivo de disminuir la toxicidad metabólica y mejorar el perfil lipídico debe ser considerado de forma *individual*, teniendo en cuenta que no se aumente el riesgo en el paciente de progresión a falla virológica. La presente guía no pretende realizar una revisión exhaustiva de la literatura disponible sobre el cambio de la terapia antiretroviral en pacientes virológicamente suprimidos, sin embargo es importante mencionar, que la modificación del esquema de tratamiento antiretroviral no disminuye por sí solo más del 20% de los valores de LDL⁶⁴, valor claramente inferior a lo alcanzado con el uso de estatinas. Sin embargo, si existen algunas ventajas en el cambio de medicamentos con alta toxicidad metabólica, incluyendo la disminución en triglicéridos hasta en 30 – 35 %⁶⁴ al igual que la detención de la progresión de lipodistrofia.

En la tabla 3 se resumen los principales estudios que sustentan los cambios de la terapia antiretroviral para mejorar los parámetros metabólicos⁶⁰.

Como pautas para la modificación de la terapia antiretroviral en pacientes con adecuada supresión virológica, siempre se debe tener en cuenta:

- El objetivo primordial siempre debe ser mantener la supresión virológica
- El riesgo de falla virológica es bajo siempre y cuando el paciente no tenga historia de fallo virológico previo
- En pacientes con historia de falla virológica previa (y con acumulación de mutaciones de resistencia documentadas en genotipos previos o esperadas de acuerdo a su historial de uso de antiretrovirales) pero con adecuada supresión virológica con el régimen actual, siempre se debe mantener la barrera genética del nuevo régimen.
- La duración de la supresión virológica previo al cambio es importante. La mayoría de estudios han incluido pacientes con al menos 6 meses de supresión virológica completa.
- Al realizar cambios a esquemas antiretrovirales con menor barrera genética, como es el cambio de un IP a Raltegravir o a IP no reforzado con ritonavir, siempre se debe tener en cuenta que la base de nucleósidos se encuentre completamente activa.
- El cambio de nucleósidos timidínicos a no timidínicos, en ausencia de mutaciones de resistencia, en general es seguro

PREGUNTA 5

¿Cómo es la evaluación y el manejo del síndrome metabólico en los pacientes con VIH comparado a los pacientes sin VIH con el objetivo de disminuir eventos cardiovasculares?

El síndrome metabólico se define como un grupo de factores de riesgos correlacionados para enfermedad cardiovascular y diabetes⁸².

Estos factores incluyen alteración de la glucosa en ayunas, presión arterial elevada, niveles elevados de triglicéridos, bajos niveles de lipoproteína de colesterol de alta densidad y obesidad (particularmente adiposidad central).

Como resultado, el síndrome metabólico es un problema tanto de salud pública como clínico. En el ámbito de salud pública debe prestarse más atención a la modificación del estilo de vida saludable en la población general para reducir la obesidad y aumentar la actividad física. A nivel clínico, la necesidad de identificar los pacientes así como sus múltiples factores de riesgo; ser modificados o reducidos.

Desde su introducción, la definición de síndrome metabólico ha estado bajo escrutinio general, especialmente desde que este excluye algunos factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo. La presencia de síndrome metabólico es connotada y hay datos limitados en la población con VIH.

Tabla 3. Cambio de terapia ARV por Dislipidemia

Combinación	Esquema previo	Cambio	Base de Recomendación
Esquema basado en IP	Sin mutaciones de resistencia o falla virológica previa	IP por NVP IP por RPV IP por RAL IP por ELV/cobi	NEFA (65) SPIRIT (66) SPIRAL (67) STRATEGY-PI (68)
Esquema Basado en IP	Atazanavir/ritonavir	Atazanavir no reforzado	ARIES (69)
Esquema Basado en IP	Atazanavir/ritonavir Lopinavir ritonavir Darunavir/ritonavir	Tenofovir/emtricitabina/Rilpivirina	SPIRIT (70)
Uso Requerido de IP	Lopinavir Ritonavir	Atazanavir/ritonavir	SWAN (71)
Uso requerido de IP	Lopinavir Ritonavir	Darunavir/ritonavir	TITAN (72)
Esquema basado en ITRNN	Sin mutaciones de resistencia o falla virológica previa	EFV por RAL	SWITCH-ER (73)
Esquema basado en ITRNN	Sin mutaciones de resistencia o falla virológica previa	EFV por RPV/TDF/FTC	Mills et al (74)
Uso de Timidínicos Sin mutaciones de Resistencia	AZT o D4T	TDF/FTC o ABC/3TC	SWEET (75) RECOMB (76) RAVE (77) MITOX (78)
Uso de Timidínicos Sin mutaciones de Resistencia Uso de Timidínicos Sin mutaciones de Resistencia	ABC/3TC AZT o D4T	TDF/FTC o ABC/3TC	Moyle 2010 (77) ROCKET II 2012 (79) SWIFT 2013 (80) SWEET (75) RECOMB (76) RAVE (77) MITOX (78)
Uso de Timidínicos Sin mutaciones de Resistencia	ABC/3TC	TDF/FTC	Moyle 2010 (81) ROCKET II 2012 (79) SWIFT 2013 (80)

El síndrome metabólico ha sido definido por diferentes grupos; la Organización Mundial de la Salud en 1988⁸³, enfatizó en resistencia a la insulina como el factor de riesgo más importante. El diagnóstico definitivo se basaba en varios marcadores de resistencia a insulina y dos factores de riesgo adicional; incluyendo obesidad, hipertensión, altos niveles de triglicéridos, HDL reducido, o microalbuminuria. Diabetes Mellitus tipo 2 no se excluyó.

En 2001⁸⁴, no requirió demostración de resistencia a la insulina per se. Se requirió la presencia de 3 de 5 factores: obesidad abdominal (ligada a la resistencia a la insulina), altos niveles de triglicéridos, HDL reducido, hipertensión, hiperglucemia y diabetes tipo 2. En ausencia de enfermedad cardiovascular o diabetes el síndrome metabólico es predictor de esta condición. Una vez la enfermedad cardiovascular o diabetes este presente, el síndrome metabólico a menudo estará presente y el número de componentes del síndrome metabólico contribuye a progresión de enfermedad y riesgo. En 2005 la Federación Internacional de Diabetes (IDF)⁸⁵ y re-

presentantes de las IDF y AHA / NHLBI (Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre)⁸⁶ mantuvieron conversaciones para intentar resolver las diferencias aún existentes entre las definiciones de síndrome metabólico. Las FDI desestimaron el requisito de la OMS para la resistencia a la insulina, pero hizo la obesidad abdominal necesaria como 1 de los 5 factores necesarios para el diagnóstico. Ambas partes acordaron (2009)⁸⁷ que la obesidad abdominal no debe ser un pre requisito para el diagnóstico, pero que si 1 de 5 criterios, por lo que la presencia de tres de cualquiera de los cinco factores de riesgo constituye un diagnóstico de síndrome metabólico. Tabla 4.

La tabla 4 muestra las recomendaciones internacionales actuales propuesta por la IDF para los cortes a ser usados de la obesidad abdominal como uno de los componentes del síndrome metabólico. También se enumeran los cortes del diámetro de la cintura abdominal recomendados en poblaciones diferentes y grupos étnicos.

Las recomendaciones de FDI para el diámetro abdominal en el síndrome metabólico son los mismos para las mujeres de todo el mundo, debido en parte a la escasez de datos de buena calidad, siendo mayor para los hombres de origen europeo que para los asiáticos.

Datos de prevalencia de síndrome metabólico en la población con VIH son limitados y se adquirieron utilizando diferentes metodologías aplicadas a diferentes poblaciones. Un estudio español demostró una prevalencia de síndrome metabólico de 17 %⁸⁸, mientras que un estudio en Estados Unidos describe una prevalencia de 26% (89,90). Una cohorte internacional examinó la prevalencia de 15% y 18% para los criterios de IDF y ATP III respectivamente⁹¹. Un estudio en el 2007 mostró una prevalencia de síndrome metabólico de 24% y la incidencia fue de 1.2 por 100 pacientes mes⁹².

El estudio INITIO en población con VIH evaluó el valor predictivo de síndrome metabólico para enfermedad cardiovascular y diabetes, donde la prevalencia basal para síndrome metabólico fue de 8,5% y 7,8% para ATP III e IDF respectivamente. Durante el seguimiento, 234 (12/100 pacientes año) (ATPIII) y 178 (8/100 pacientes años) (IDF) progresaron a síndrome metabólico. El síndrome metabólico al inicio del estudio tenía una asociación no significativa con un mayor riesgo de incremento de enfermedad cardiovascular (ECV) [ATP-III: hazard ratio (HR) 2,56; IC 95%: 0,86 - 7,60; P = 0,095; IDF: HR, 2,89; IC 95%, 0,98-8,63; P = 0,058 y se asoció significativamente con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (ATP-III: HR, 4,34; IC del 95%: 1,83-10,25, P = 0,001; IDF: HR, 3,33; IC del 95%, 1,35-8,17; P=0,009). Incidentes de síndrome metabólico se asociaron significativamente con un mayor riesgo de ECV (ATP-III: HR, 2,73; IC del 95%: 1,07-6,96; P = 0,036; FDI: HR, 3,05; IC del 95%: 1,20-7,75; p = 0,019) y DM2 (ATP-III: HR, 4,89; IC del 95%: 2,22-10,78; p <0,0001; IDF: HR, 4,84; IC del 95%: 2.20- 10.64, p <0,0001)⁹³.

Tabla 4. Criterios diagnósticos para el síndrome metabólico

Incremento del perímetro abdominal	Definida por país/población (Sur América IDF (86) Mujeres \geq 94 cms hombres \geq 80 cms
Aumento de triglicéridos o tratamiento previo	Triglicéridos >150 mg/dl
c-HDL bajo o tratamiento previo	<40 mg/dL hombres, <50mg/dl mujeres
Presión arterial	\geq 130/85 mm Hg o tratamiento antihipertensivo
Glucosa plasmática en ayunas	\geq 100 mg/dl o diabetes tipo 2 preexistente

PREGUNTA 6

¿En los pacientes con VIH como se trata la hipertensión arterial comparado con los pacientes sin VIH para cumplir con las metas que indiquen control de la tensión arterial?

La evidencia en la literatura médica sobre el manejo de la HTA en pacientes VIH, es limitada a pesar que no es infrecuente encontrar esta asociación en la práctica clínica, no existe evidencia de que la HTA sea debida directamente a la infección por este virus.

La HTA es uno de los principales FRCV, sin embargo, el posible efecto del tratamiento antirretroviral (TAR) sobre la presión arterial (PA) ha sido poco estudiado^{15,60,101,102,103}.

La prevalencia estimada de HTA en pacientes VIH positivos en el mundo se estima entre el 15% y 25% (60). En Colombia en población general adulta sin VIH, se encontró una prevalencia de hipertensión arterial alrededor de 57,1%¹⁰⁴, pero según la OMS en 2008, en el mundo se había diagnosticado HTA en aproximadamente el 40% de los adultos mayores de 25 años. La máxima prevalencia de hipertensión se registra en la Región de África, con un 46 % de los adultos mayores de 25 años, mientras que la más baja se observa en la Región de las Américas, con un 35 %. En general, la prevalencia de la hipertensión en los países de ingresos elevados es 35 %, mientras que en los países de otros grupos de ingresos es del 40 %¹⁰⁵.

La medición correcta de la PA (presión arterial) no es fácil. Hoy el diagnóstico correcto de la HTA se puede realizar con la colocación de un dispositivo de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). Esta técnica proporciona una estimación más real de la PA del individuo, el ritmo circadiano de la PA y la variabilidad de esta, también se ha encontrado que utilizando esta herramienta hay mayor adherencia al tratamiento antihipertensivo y mejor control de la tensión arterial^{17,106}.

La hipertensión es común en poblaciones VIH-positivo y sigue siendo una comorbilidad importante que se asocia a mortalidad. En un estudio⁷ donde se buscó si la infección por VIH se relaciona con una mayor prevalencia de enfermedades asociadas al envejecimiento se encontró lo siguiente: Este estudio incluyó 540 personas con VIH en el momento del estudio indetectables, y 524 seronegativas con edad media de 52 años (mayores de 50 años) la mayoría eran hombres que tenían sexo con hombres, el momento de aparición de cada enfermedad, asociada al envejecimiento en personas con VIH fue aproximadamente cinco años anterior al observado entre aquellas seronegativas. Considerando cada morbilidad por separado, la prevalencia en el grupo de personas con VIH también fue significativamente superior en todos los casos especialmente en el caso de la HTA (45 % frente a 31 %; p<0,001)⁷. La hipertensión en estos pacientes también se ha asociado con género masculino, mayor índice de masa

corporal, lipodistrofia, síndrome metabólico, índice cintura cadera aumentado, diabetes y obesidad central⁶⁰. Se requiere más investigación que examine el desarrollo de la hipertensión y su cuidado en pacientes VIH-positivos para optimizar el tratamiento de esta condición dual¹⁰⁷.

Clasificación de la HTA

La clasificación de la HTA según la guía de la Sociedad Europea de Hipertensión tiene en cuenta la presencia de factores de riesgo o de enfermedad cardiovascular o renal establecida (Tabla 5).

Recomendaciones:

Hay un acuerdo fuerte entre los miembros del grupo de consenso, con grado de indicación para las siguientes recomendaciones:

43. La tamización de la tensión arterial e implementación de medidas preventivas debe enfatizarse en personas que aumenten el riesgo de HTA: edad mayor de 35 años, incremento del peso según el índice de masa corporal, antecedentes familiares (padres) de HTA, ausencia de actividad física y tabaquismo activo.
44. Se sugiere disminuir la ingesta de sal a menos de 4,8 gramos al día especialmente en personas con riesgo elevado de tener HTA. Recomendación débil a favor

Tabla 5. Clasificación de la HTA¹⁶

Factores de riesgo	Normal PAS 120-129 PAD 80-84	Límite alto PAS 130-139 PAD 85-89	HTA Grado 1 PAS 140-159 PAD 90-99	HTA Grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	HTA Grado 3 PAS >180 PAD >110
Sin Factores de Riesgo	Riesgo Medio	Riesgo Medio	Riesgo añadido <i>Bajo</i>	Riesgo añadido Moderado	Riesgo añadido Alto
1-2 Fact de riesgo	Riesgo añadido <i>Bajo</i>	Riesgo añadido <i>Bajo</i>	Riesgo añadido Moderado	Riesgo añadido Moderado	Riesgo añadido Muy Alto
≥3 Fact de riesgo, SM, LOS, Diabetes	Riesgo añadido Moderado	Riesgo añadido Alto	Riesgo añadido Alto	Riesgo añadido Alto	Riesgo añadido Muy Alto
Enf Cardiovascular o nefropatía establecida	Riesgo añadido Muy Alto	Riesgo añadido Muy Alto	Riesgo añadido Muy Alto	Riesgo añadido Muy Alto	Riesgo añadido Muy Alto

Riesgo bajo, moderado, alto y muy alto se refiere al riesgo a 10 años para presentar un evento CV mortal o no mortal. El término añadido indica que el riesgo es mayor que el riesgo medio. LOS: lesión orgánica subclínica, SM: Síndrome metabólico.

Tabla 6. Interacciones entre antihipertensivos y antirretrovirales (60,63)

Grupo	Medicamento	Rango de dosis	Interacciones
Diuréticos Tiazídicos	Hidroclotiazida Clortalidona	12,5-50mg 12,5-25mg	<i>Lopinavir/r</i> o <i>Saquinavir</i> en combo con diuréticos Tiazídicos: Riesgo de Hipocalcemia, QT prolongado, arritmias cardiacas.
BCC	Amlodipino Verapamilo	2.5-10mg 80-320mg	<i>Inhibidor de Proteasa (IP):</i> con <i>Verapamilo</i> : Riesgo de hipotensión, bradicardia, prolongación del PR, Bloqueo AV. <i>IP con amlodipino</i> : Pueden aumentar los niveles de <i>amlodipino</i> . <i>Tenofovir</i> : Puede incrementar los niveles de <i>verapamilo</i> . <i>efavirenz</i> : Puede disminuir los niveles de <i>amlodipino</i> . Combo <i>Etravirina</i> o <i>Nevirapina</i> con <i>Verapamil</i> : Puede incrementar los niveles de <i>Etravirina</i> o <i>Nevirapina</i> y disminuir los de <i>Verapamil</i> . Combo <i>Nevirapina</i> con <i>Amlodipina</i> : Puede disminuir los niveles de <i>Amlodipina</i> . <i>Maraviroc</i> : Con <i>Verapamilo</i> puede aumentar los niveles de los dos medicamentos y por tanto aumentar la toxicidad de los mismos.
Beta bloqueadores	Metoprolol liberación prolongada Propranolol Atenolol	50-100mg 40-160mg 25-100mg	No usar asociación de Betabloqueadores con <i>Saquinavir</i> , prolongación del PR y arritmias cardiacas. Betabloqueadores con <i>Atazanavir</i> o con <i>Lopinavir/r</i> puede aumentar el riesgo de hipotensión, bradicardia, bloqueo AV y prolongación del PR Betabloqueadores con <i>Maraviroc</i> : Puede aumentar el riesgo de hipotensión ortostática, bradicardia y bloqueo AV. Betabloqueadores con <i>EVG/c</i> , puede incrementar los niveles del betabloqueador, siendo disminuir la dosis ajustándola a la respuesta clínica,
IECA	Captopril Enalapril Lisinopril	25-100mg 2,5-40mg 10-40mg	Los IECA con <i>Maraviroc</i> : Puede aumentar el riesgo de hipotensión ortostática.
ARAI	Losartan Valsartan Candesartan	25-100mg 80-320mg 8-32mg	ARA II en combo con <i>Maraviroc</i> : Puede aumentar el riesgo de hipotensión ortostática. <i>Losartan</i> en combo con <i>Nevirapina</i> puede disminuir la eficacia de <i>Losartan</i> .

BCC: bloqueadores de canales de calcio, IECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, ARA: antagonista de receptor de angiotensina.

45. Se recomienda implementar regímenes dietarios dirigidos a la disminución de peso en todos los pacientes con HTA con índice de masa corporal mayor a 25 kg/m².
46. Se recomienda realizar actividad física aeróbica, al menos 120 minutos a la semana, con el fin de prevenir HTA.
47. En caso de hallar valores de TA en consultorio entre 140-159/90-99 mmHg, debe preferirse confirmar el diagnóstico de HTA utilizando MAPA y automonitoreo en casa.
48. Se recomienda no iniciar terapia farmacológica en personas con prehipertensión.
49. Se recomienda en los pacientes con HTA, en ausencias de contraindicaciones francas, iniciar el tratamiento farmacológico con diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida 25- 50mg/día, clortalidona 12,5-25mg/día) o con ARA II.
50. En personas de más de 60 años se debe iniciar tratamiento farmacológico para reducir la TA cuando la presión arterial sistólica (PAS) es de 150mm Hg o mayor o con una presión arterial diastólica (PAD) de 100mm HG o mayor considerar el inicio del tratamiento con combinación de familias de antihipertensivos (excepto la combinación de IECA y ARA II).
51. Debe preferirse, en pacientes que no han logrado las metas de presión arterial con monoterapia a dosis estándar, el tratamiento con combinación de familias de antihipertensivos (excepto la combinación de IECA y ARA II), sobre el aumento de la dosis de un solo agente.
52. Se recomienda, en pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de HTA, iniciar tratamiento antihipertensivo sin preferencia por algún grupo farmacológico en particular. Recomendación fuerte a favor
53. Hay que tener en cuenta en los pacientes VIH positivos en TAR las posibles interacciones medicamentosas con los fármacos antirretrovirales.
54. Durante el seguimiento de pacientes con HTA, debe preferirse usar (MAPA) al auto-monitoreo en casa (AMC), siempre que haya exceso de variabilidad en otras mediciones o respuestas insatisfactorias o inciertas en el cumplimiento de metas de tratamiento.
55. Durante el tratamiento de los pacientes con HTA, para mejorar la adherencia al mismo y el cumplimiento de metas, se recomienda ofrecer programas estructurados de seguimiento, liderados por equipos multidisciplinarios que impartan educación, motivación y soporte por personal entrenado.

Bibliografía

1. Hoffman RM, Currier JS. Management of antiretroviral treatment – related complications. *Infect Dis Clin* [Internet]. 2017;21(2007):103–32. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0891552007000050.pdf?locale=es_ES
2. Gordin F, Finley E, Dietz D, Chesson C, Vjecha M, Standridge B. CD4+ Count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;355(22):2283–96. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa062360>
3. Kitahata M, Gange S, Abraham A, Merriman B. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;360(18):1815–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2854555/pdf/nihms182346.pdf>
4. The INSIGHT START Study group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(9):795–807. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569751/pdf/nihms-719564.pdf>
5. Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis* [Internet]. 2012;205(Suppl 3):375–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3349295/>
6. Lo J, Plutzky J. The biology of atherosclerosis: general paradigms and distinct pathogenic mechanisms among HIV-infected patients. *J Infect Dis* [Internet]. 2012;205(Suppl 3):368–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577210>
7. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, Valk M Van Der, Geerlings SE. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: The AGE h IV cohort study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014;59:1787–97. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciu701>
8. Grupo de expertos del grupo de estudios sobre alteraciones metabólicas de la secretaría del plan nacional sobre sida y del grupo de estudio de sida. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infect Microbiol Clin* [Internet]. 2015;33(1):40.e1–40.e16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176009>
9. Care P, Panel G, Centre BC, August A. Primary care guidelines for the management of HIV/AIDS in British Columbia on behalf of the primary care guidelines panel [Internet]. 2015. Available from: http://www.cfenet.ubc.ca/sites/default/files/uploads/primary-care-guidelines/primary-care-guidelines_015-09-15.pdf
10. Ministerio de salud gobierno de Chile. Guía clínica AUGÉ. Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida VIH/SIDA. [Internet]. 2013. Available from: <http://www.sidachile.cl/guias/GPCVIH.pdf>
11. Ministério de Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. Brasília; 2015. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7_2015_pdf_31327.pdf
12. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, Wit S De, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* [Internet]. 2008;9:72–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257770>
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. [Internet]. 2014. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC-Dislipidemi-completa.pdf>
14. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein A, Noel FC, Merz B, Lloyd-FDM, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>
15. James P, Oparil S, Carter B, Cushman W, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). *JAMA* [Internet]. 2014;311(5):507–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352797>
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Hear Jou* [Internet]. 2013;34:2159–219. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/28/2159/451304/2013-ESH-ESC-Guidelines-for-the-management-of>
17. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica Hipertensión arterial primaria (HTA) [Internet]. 2013. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Completa_HTA.pdf
18. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin C, Sax P. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* [Internet]. 2008;118(2):e19–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566319>
19. Klein D, Hurley L, Quesenberry C, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *JAIDS* [Internet]. 2002;30(5):471–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12154337>
20. Silverberg MJ, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Chao CR, Towner WJ, et al. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2014;65(2):160–6. Available from: [http://www.natap.org/2014/HIV/Immunodeficiency_and_Risk_of_Myocardial_Infarction.5\(1\).pdf](http://www.natap.org/2014/HIV/Immunodeficiency_and_Risk_of_Myocardial_Infarction.5(1).pdf)

21. Serrano-villar S, Pe A, Sainz T, Navas E, Hermida M, Royuela A, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a Low CD4 / CD8 ratio. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(1):1–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24497929>
22. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007;92(7):2506–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456578>
23. Freiberg MS, Chang CH, Kuller LH, Goetz MB, Leaf D, Oursler KA, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013;173(8):614–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459863>
24. Friis-Møller N, Worm S.W, Sabin CA. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;356:1723–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17460226>
25. Iloeje UH, Yuan Y, Italiani GL, Mauskopf J, Holmberg SD, Moorman AC, et al. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med* [Internet]. 2005;6:37–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15670251>
26. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thie R, Kirk O, Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* [Internet]. 2003;17:1179–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819520>
27. Savès M, Chene G, Ducimetière P, C L, Le Moal G. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003;37:292–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12856222>
28. Joy T, Keogh H, Hadigan C, H L, S D, K F. Dietary fat intake and relationship to serum lipid levels among HIV-infected subjects with metabolic abnormalities in the era of HAART. *AIDS* [Internet]. 2007;21(12):1591–600. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630554>
29. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, Mattson CL, Sutton MY, Brooks JT, et al. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the General adult population in the United States cross-sectional surveys. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015;162(5):335–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732274>
30. Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, et al. Myocardial infarction among danish HIV- infected individuals: population-attributable fractions associated with smoking. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015;60(9):1415–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595744>
31. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, Korthuis PT, Yehia BR, Rutstein RM, et al. Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2015;211:1692–702. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512624>
32. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH / Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. [Internet]. Bogotá. Colombia; 2014. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_VIH_adolescentes/GPC_Comple_VIHADULTOS_web.pdf
33. D'Agostino R, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care the framingham heart study. *Circulation* [Internet]. 2008;117:743–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212285>
34. Hernández S, Vidal M, Pedrol E. Evaluación del riesgo cardiovascular e intervención en los pacientes con VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2009;27(Supl 1):40–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(09\)73444-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(09)73444-5)
35. Law MG, Friis-Møller N, El-sadr WM, Reiss P, Monforte ADA, Thiébaud R. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* [Internet]. 2006;7:218–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16630034>
36. Begovac J, Dragovic G, Viskovic K, Lukas D. Comparison of four international cardiovascular disease prediction models and the prevalence of eligibility for lipid lowering therapy in HIV infected patients on antiretroviral therapy. *Croat Med J* [Internet]. 2015;56:14–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25727038>
37. Markowicz S, Delforge M, Necsoi C, Wit D. Cardiovascular risk evaluation of HIV-positive patients in a case-control study: comparison of the D:A:D and Framingham equations. In: *Journal of the International AIDS Society* [Internet]. 2014. p. 1–2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394024>
38. Nery MW, Martelli C, Silveira EA, Alencar de Sousa C, Falco MDO, Oliveira A de C, et al. Cardiovascular risk assessment: a comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons. *Sci World J* [Internet]. 2013;1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228022>
39. Pirs M, Jug B, Eržen B, Šabović M, Karner P, Poljak M, et al. Cardiovascular risk assessment in HIV-infected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations. *Acta dermatovenerologica* [Internet]. 2014;23:43–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242159>
40. Moreira M, Bartolomeu D, Ingles Á, de Oliveira A, Bastos R, de Campos J. Coronary heart disease risk assessment in HIV-infected patients: a comparison of Framingham, PROCAM and SCORE risk assessment functions. *Int J Clin Pr* [Internet]. 2010;64(6):739–45. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2009.02248.x/pdf>
41. De Socio V, Parruti G, Quirino T, Ricci E, Schillaci G, Adriani B, et al. Identifying HIV patients with an unfavorable cardiovascular risk profile in the clinical practice: Results from the SIMONE study. *Br Infect Soc* [Internet]. 2008;57:33–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436307>
42. Thompson-Paul AM, Lichtenstein K, Armon C, Palella F, Skarbinski J, Chmiel JS, et al. Cardiovascular disease risk prediction in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;63(11):1508–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27613562>
43. Chapel C, Heiss G, Toole J, Chambless L, Romm F. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: design and objectives. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1989;129(4):687–702. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2646917>
44. Fried LP, Borhani N, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, et al. The cardiovascular health study: design and rationale. *Ann Epidemiol* [Internet]. 1991;1(3):263–76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1669507>
45. Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: the framingham study. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1963;107:539–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14025561>
46. Kannel W, Feinleib M, McNamara P, Garrison R, Castelli W. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1979;110(3):281–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/474565>
47. Feinstein MJ, Nance RM, Drozd DR, Ning H, Delaney JA, Heckbert SR, et al. Assessing and refining myocardial infarction risk estimation among patients with human immunodeficiency virus a study by the centers for AIDS research network of integrated clinical systems. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2016;E1–8. Available from: <http://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2593747>
48. Crane HM, Heckbert SR, Drozd DR, Budoff MJ, Delaney JAC, Rodriguez C, et al. Practice of epidemiology lessons learned from the design and implementation of myocardial infarction adjudication tailored for HIV clinical cohorts. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2014;179(8):996–1005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618065>
49. Buchacz K, Baker RK, Moorman AC, Richardson JT, Wood KC, Holmberg SD, et al. Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994–2005. *AIDS* [Internet]. 2008;22:1345–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580614>
50. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994 – 2007: a cohort study. *AIDS* [Internet]. 2010;24:1549–59. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502317>
51. Muñoz O, Rodriguez N, Ruiz A, Rondón M. Validación de los modelos de predicción de Framingham y PROCAM como estimadores del riesgo cardiovascular en una población colombiana. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2014;21(4):202–12. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563314000126>
52. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-sadr W. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;349(21):1993–2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14627784>
53. Masiá-canuto M, Bernal-morell E, Eutiérrez-rodero F. Alteraciones lipídicas y riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2006;24(10):637–48. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3123243>

54. Desai M, Joyce V, Bendavid E, Olshen RA, Hlatky M, Chow A, et al. Risk of cardiovascular events associated with current exposure to HIV antiretroviral therapies in a US veteran population. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015;61(3):445–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25908684>
55. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(3):e59551. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23555704>
56. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2012;61(4):441–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22932321>
57. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013;13(11):964–75. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70271-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70271-8)
58. Quercia R, Roberts J. Comparative changes of lipid levels in treatment-naive, HIV-1-infected adults treated with Dolutegravir vs. Efavirenz, Raltegravir, and Ritonavir-boosted Darunavir-based regimens over 48 weeks. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2015;35:211–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4335094/>
59. Myerson M. Lipid management in human immunodeficiency virus. *Endocrinol Metab Clin NA* [Internet]. 2016;45:141–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2015.09.010>
60. Grupo de expertos del grupo de estudio sobre alteraciones metabólicas (GEAM) de la S del plan nacional sobre el sida (SPNS) y del grupo de estudio de sida (GeSIDA). Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH (Actualización febrero 2017). España; 2017.
61. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults. [Internet]. 2017. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
62. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* [Internet]. 2002;30(1):26–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11876511>
63. Liverpool HIV Pharmacology Group (LHPG) S of BS at the U of L. <http://www.hiv-druginteractions.org>.
64. Feeney ER, Mallon PWG. HIV and HAART-associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J* [Internet]. 2011;5:49–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21643501>
65. Martinez E, Arnaiz J, Podzamczar D, Dalmáu D, Ribera E, Domingo P. Substitution of Nevirapine, Efavirenz, or Abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;349:1036–46. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa021589#t=article>
66. Fisher M, Palella F, Tebas P et al. SPIRIT study: switching boosted PI to Rilpivirine in combination with Truvada as an STR adults; 11th international congress on drug therapy in HIV infection. In 2012. Available from: http://www.natap.org/2012/AdverseReactComor/AdverseReactComor_02.htm
67. Martinez E, D'Albuquerque P, Pérez I, Pitch J, Gatell JM. Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine in virologically suppressed patients switching from Ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2013;29(2):3–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552169/>
68. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Perri G Di, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014;14(7):1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24908551>
69. Squires KE, Young B, Dejesus E, Murphy D, Ward D, Zhao HH, et al. Suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted Atazanavir/Abacavir/Lamivudine. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2012;13(5):233–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23134624>
70. Palella FJ, Fisher M, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, Lunzen J Van, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* [Internet]. 2014;28(3):335–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670520>
71. Gatell J, Salmon-ceron D, Lazzarin A, Wijngaerden E Van, Antunes F, Leen C, et al. Efficacy and safety of Atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a Stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: The SWAN study (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007;44:1484–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17479947>
72. Bánhegyi D, Katlama C, Arns C, Schneider S, Rachlis A, Workman C, et al. Week 96 efficacy, virology and safety of Darunavir/r versus Lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN. *Curr HIV Res* [Internet]. 2012;10:171–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22339125>
73. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier I, Cavassini M, Mello AF, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* [Internet]. 2011;25(12):1481–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21593661>
74. Mills AM, Cohen C, Dejesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from Efavirenz to Rilpivirine using Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2013;14(5):216–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24144898>
75. Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, Ewan J, Orkin C, Kingston M, et al. A randomized comparative trial of continued Zidovudine/Lamivudine or replacement with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine in Efavirenz-treated HIV-1 – infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2009;51(5):562–8. Available from: [http://www.research.ed.ac.uk/portal/en/publications/a-randomized-comparative-trial-of-continued-zidovudinelamivudine-or-replacement-with-tenofovir-disoproxil-fumarateemtricitabine-in-efavirenz-treated-hiv1-infected-individuals\(75caba93-7c13-4f9c-9bc1-9bc17d1de61c\)/export.html](http://www.research.ed.ac.uk/portal/en/publications/a-randomized-comparative-trial-of-continued-zidovudinelamivudine-or-replacement-with-tenofovir-disoproxil-fumarateemtricitabine-in-efavirenz-treated-hiv1-infected-individuals(75caba93-7c13-4f9c-9bc1-9bc17d1de61c)/export.html)
76. Ribera E, Larrousse M, Curran A, Negro E, Clotet B, Estrada V, et al. Impact of switching from zidovudine/ lamivudine to tenofovir/emtricitabine on lipatrophy: the RECOMB study. *HIV Med* [Internet]. 2013;14:327–36. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12011/abstract>
77. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Wilkins E, Churchill D, Hay P, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipatrophy. *AIDS* [Internet]. 2006;20:43–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053350>
78. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, et al. Reversibility of lipatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX extension study. *AIDS* [Internet]. 2004;18:1029–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15096806>
79. Behrens G, Maserati R RA et al. Switching from kivexa (ABC/3TC)+Kaletra (LPV/r) reduces high cholesterol: results of a 12 week randomized, controlled study (ROCKETT II). In: Program and abstracts of the XVIII International AIDS Conference; July 18–23; Vienna, Austria Abstract WEPE0110.
80. Campo R, Dejesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. HIV/AIDS SWIFT: Prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/Tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regime. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013;56(11):1637–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23362296>
81. Moyle G, Orkin C FM et al. Switching to Atripla (EFV/FTC/TDF) from Kivexa (ABC/3TC) + Efavirenz improves lipid levels towards NCEP recommendations: results of a 24-week randomized study. In: Program and abstracts of the XVIII International AIDS Conference; July 18–23; Vienna, Austria Abstract THPE0133.
82. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* [Internet]. 2011;9(1):48. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/48>
83. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* [Internet]. 1998;15:539–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9686693>
84. Grundy S, Becker D, Clark L, Cooper R, Denke M. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* [Internet]. 2002;106(25):3143–421. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>
85. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* [Internet]. 2005;366(9491):1059–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182882>
86. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* [Internet]. 2005;112(17):2735–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157765>

87. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the international diabetes federation Task Force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation* [Internet]. 2009;120(16):1640–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805654>
88. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordoñez-Llanos J, Guellar A, Gimeno J, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2005;28(1):144–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616246>
89. Mondy K, Turner E, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007;44(5):726–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170426/>
90. Park Y, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon M, Heymsfield S. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third national health and nutrition examination survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003;163(4):427–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588201>
91. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using international diabetes foundation and adult treatment panel III criteria. *Diabetes Care* [Internet]. 2007;30(1):113–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192343>
92. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, et al. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2006;43(4):458–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16980905>
93. Wand H, Calmy A, Carey DL, Samaras K, Carr A, Law MG, et al. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* [Internet]. 2010;21(18):2445–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18025881>
94. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic [Internet]. 2000. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
95. National Institutes of Health. Guide identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults [Internet]. 2000. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf
96. Health Canada. Canadian guidelines for body weight classification in adults [Internet]. Ottawa; 2003. Available from: https://preventdisease.com/pdf/weight_book-livres_des_poids_e.pdf
97. Khan N, McAlister F, Rabkin S, Padwal R, Feldman R, Campbell N, et al. The 2006 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: Part II -Therapy. *Can J Cardiol* [Internet]. 2006;22(7):583–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16755313>
98. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis* [Internet]. 2007;194(1):1–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17880983>
99. Oka R, Kobayashi J, Yagi K, Tani H, Miyamoto S. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pr* [Internet]. 2008;79(3):474–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18031862>
100. Examination committee of criteria for “Obesity Disease” in Japan. New Criteria for “Obesity Disease” in Japan. *Circ J* [Internet]. 2002;66(11):987–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419927>
101. Lekakis J, Ikonomidis I, Palios J, Tsioudras S, Karatzis E, Poulakou G, et al. Association of highly active antiretroviral therapy with increased arterial stiffness in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Hypertens* [Internet]. 2009;22(8):828–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2009.90>
102. Martínez E, López J, Miralles C, Podzamczar D. Considerations on the increase in blood pressure among antiretroviral-naive patients starting HAART. *AIDS* [Internet]. 2007;21(3):384–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255753>
103. Bernardino J, Zamora F, Montes M, García-Puig J, Arribas JR. Hipertensión arterial, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010;28(1):32–7. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-hipertension-arterial-infeccion-por-el-S0213005X09001062>
104. Alvarado C, Jaramillo M, Matijasevic E, Rendón ID. Estudio poblacional de factores de riesgo cardiovascular relacionados con el estilo de vida, hallazgos electrocardiográficos y medicación actual de pacientes valorados por el servicio de Cardiología. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2012;19(2):61–71. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-estudio-poblacional-factores-riesgo-cardiovascular-S0120563312701079>
105. Organización Mundial de la Salud. Día mundial de la salud 2013: Mida su tensión arterial, reduzca su riesgo [Internet]. 2003. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/world_health_day_20130403/es/
106. Pickering T, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354(22):2368–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738273>
107. Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengne AP. Burden, determinants, and pharmacological management of hypertension in HIV-positive patients and populations: A systematic narrative review. *AIDS Rev* [Internet]. 2015;17(2):83–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26035166>