UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

Efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los
componentes del Síndrome Metabólico en pacientes con infección por el
Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en Tratamiento Antirretroviral de
Gran Actividad (TARGA): Revisión Sistemática y Metaanálisis

TESIS

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTOR(ES)

Valdivia Caramantin, Wendy Ann Michell Rosse (0000-0001-8953-2940)

Julca Malca, Alesia Isamar (0000-0002-9452-6243)

ASESOR(ES)

Mezones Holguín, Edward Manuel Adriano (0000-0001-7168-8613)

Lima, 21 de Agosto del 2020

DEDICATORIA

A Dios,

A nuestras familias, por su apoyo incondicional durante toda la carrera.

AGRADECIMIENTOS

A nuestros padres y hermanos por su constante apoyo, a nuestros amigos por su fiel acompañamiento. A Edward Mezones Holguín, nuestro asesor, por su enseñanza, paciencia y disposición en todo el proceso de la tesis.

RESUMEN

Objetivo: Sintetizar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los componentes del Síndrome Metabólico (SM) en adultos con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA).

Métodos: Llevamos a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Definimos el SM según los criterios del ATP III basado en cinco componentes: triglicéridos, HDL, glucosa, circunferencia abdominal y presión arterial. Nuestra búsqueda primaria fue realizada en PubMed-MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, Web of Science, CENTRAL, LILACS, SciELO hasta diciembre del 2019. Evaluamos el riesgo de sesgo con la herramienta Cochrane para ensayos clínicos. Estimamos el efecto conjunto mediante metaanálisis de efectos fijos y aleatorios en función a la heterogeneidad estadística. Calculamos diferencias de medias no estandarizadas (Δ MNE) y diferencia de medias estandarizadas (Δ ME) con el estadístico d de Cohen (d-Cohen) para estimar el tamaño de efecto. Registramos el estudio en PROSPERO (CRD42019115749).

Resultados: Encontramos un total de 13125 registros, a partir de los cuales incluimos 15 artículos en nuestro análisis: triglicéridos (15), HDL (5), glucosa (4), circunferencia abdominal (2) y presión arterial (1). Ocho artículos tuvieron alto riesgo de sesgo. Realizamos metaanálisis con nueve estudios para triglicéridos, observamos reducción significativa de los niveles [Δ MNE: -77,50 mg/dL (IC95% -117,72 a -37,28; I^2 : 27,2%)] con un efecto pequeño [Cohen-d: -0,43 (IC95% -0,62 a -0,25; I^2 :0,0%)]. Este efecto se acentúa cuando se acompaña de dieta y ejercicio [Cohen-d: -0,62 (IC95% -1,17 a -0,06; I^2 :0,0%)] o cuando se utiliza dosis mayores a 4 gr al día [Cohen-d: -0,58 (IC95% -0,93 a -0,23; I^2 :0,0%)]. No encontramos variación de acuerdo con los niveles basales de triglicéridos [Cohen-d: -0,43 (IC95% -0,62 a -0,25; I^2 :0,0%)]. Asimismo, efectuamos metaanálisis con cinco estudios para HDL, notamos que no hubo incremento significativo [Δ MNE:1,01 mg/dL (IC95% -1,35 a 3,37; I^2 : 0,0%)] con Cohen-d: 0,11 (IC95% -0,11 a 0,32; I^2 :0,0%). Al evaluar los otros componentes del SM detectamos alta heterogeneidad clínica y metodológica, por lo que no realizamos metaanálisis; no obstante, la totalidad de los estudios reportaron que no había efecto significativo de la suplementación sobre los niveles de glucosa sérica, circunferencia abdominal y presión arterial. Del mismo modo, no realizamos síntesis cuantitativa de los eventos adversos por la heterogeneidad y falta de reporte en los artículos individuales; sin embargo, la mayoría de los estudios informaron baja frecuencia de eventos adversos y sin diferencias con los producidos en los grupos de control.

Conclusiones: En pacientes con infección por el VIH en TARGA la suplementación con ácidos grasos omega-3 reduce los niveles séricos de triglicéridos. No se observa efecto sobre los niveles séricos de HDL. La evidencia referente a los otros componentes del SM es escasa y apunta a que no habría efecto. Hubo baja frecuencia de eventos adversos fundamentalmente leves.

Palabras clave: Revisión sistemática; Metaanálisis; VIH; SIDA; TARGA; Ácidos grasos omega-3; Síndrome metabólico; Triglicéridos; HDL; Presión arterial, Circunferencia abdominal, Glucosa.

Effect of omega-3 fatty acid supplementation on Metabolic Syndrome in adult with Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection receiving Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) :
Sistematic review and meta-analysis

ABSTRACT

Objective: To synthesize the efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on Metabolic Syndrome (MS) in adult with Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection receiving Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART).

Methods: We carried out a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. We used ATP III criteria to define MS based on five components: triglycerides, HDL, glucose, waist circumference and blood pressure. We performed a literature search in PubMed-Medline, Scopus, Web of Science, CENTRAL, LILACS, SciELO and EMBASE until December 2019. We assessed the risk of bias using the Cochrane tool for clinical trials. We calculated combined effect using random and fixed effects meta-analysis according the statistical heterogeneity. We calculated non-standardized means (Δ NSM) and standardized means (Δ SM) with Cohen's d (Cohen-d) to estimate effect size. We registered this study in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (ID: CRD42019115749).

Results: From 13,125 records, we included 15 in our analysis: triglycerides (15), HDL (5), glucose (4), waist circumference (2) and blood pressure (1). Eight studies had high risk of bias. We performed a quantitative synthesis with nine studies for triglycerides. We observed a significant reduction in serum levels [Δ NSM: 77,50 mg/dL (CI95% -117,72 to -37,28; I^2 : 27,2%)] with a small effect [Cohen-d: -0,43 (CI95% -0,62 to -0,25; I^2 :0,0%)]. This effect was higher when omega-3 supplementation included diet and exercise [Cohen-d: -0,62 (CI95% -1,17 to -0,06; I^2 :0,0%)] or when the doses was greater than 4 g per day [Cohen-d: -0,58 (CI95% -0,93 to -0,23; I^2 :0,0%)]. We did not find variation according to basal triglyceride levels [Cohen-d: -0,43 (CI95% -0,62 to -0,25; I^2 :0,0%)]. For HDL, we made a meta-analysis with five studies. No significant effect was found [Δ NSM: 1,01 mg/dL (CI95% -1,35 to 3,37; I^2 : 0,0%)] with Cohen-d: 0,11 (CI95% -0,11 to 0,32; I^2 :0,0%). We found high clinical and methodological heterogeneity when evaluating the other components of MS and therefore no meta-analysis was made. Nonetheless, all the studies indicated that there was no significant effect of supplementation on serum glucose, waist circumference and blood pressure levels. Likewise, we did not perform a quantitative synthesis of adverse events by heterogeneity and lack of reporting of these on individual articles. Nevertheless, most studies reported mild adverse events in some patients compared to the placebo control group.

Conclusions: The supplementation of omega-3 fatty acid in adult patients with HIV in HAART reduces the serum triglyceride levels. Furthermore, the serum levels of HDL are not affected. The evidence regarding to the other components of MS is insufficient and suggests that there would be no effect. The adverse events found were mild.

Keywords: Systematic review; Meta-analysis; HIV; HAART; Omega 3 fatty acids; Metabolic syndrome; Triglycerides; HDL; Blood Pressure; Waist circumference; Glucose.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	4
Objetivo general.....	4
Objetivo específico.....	4
MÉTODOS.....	5
Diseño del estudio.....	5
Criterios de elegibilidad.....	6
Criterios de selección.....	6
Estrategia de búsqueda.....	6
Selección de estudios.....	7
Extracción de datos.....	7
Valoración del riesgo de sesgo.....	7
Reporte de hallazgos.....	8
Método de análisis de datos.....	8
Ética.....	9
RESULTADOS.....	10
Selección de estudios.....	10
Característica de los estudios.....	10
Triglicéridos.....	10
HDL.....	12
Glucosa.....	12
Circunferencia abdominal.....	13
Presión arterial.....	13
Eventos adversos.....	14
Valoración del riesgo de sesgo.....	15
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	22
FINANCIAMIENTO.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	23
ANEXOS.....	31

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Descripción de artículos incluidos	31
Tabla 2A: Descripción de los estudios incluidos en el metaanálisis para triglicéridos	33
Tabla 2B: Estudios no incluidos en el metaanálisis para triglicéridos	35
Tabla 2C: Descripción de los estudios incluidos en el metaanálisis para HDL	36
Tabla 2D: Estudios no incluidos en el metaanálisis para HDL	37
Tabla 2E: Descripción de los estudios incluidos para glucosa	38
Tabla 2F: Descripción de los estudios incluidos para circunferencia abdominal	39
Tabla 2G: Descripción de los estudios incluidos para presión arterial	40
Tabla 3: Descripción de los eventos adversos reportados en los estudio incluidos	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Flujograma	42
Figura 2: Valoración del riesgo de sesgo	43
Figura 3A: Metaanálisis de medias estandarizadas (Cohen-d) de triglicéridos (subgrupo 1)	44
Figura 3B: Metaanálisis de medias no estandarizadas de triglicéridos (subgrupo 1)	45
Figura 4A: Metaanálisis de medias estandarizadas (Cohen-d) de triglicéridos (subgrupo 2)	46
Figura 5A: Metaanálisis de medias estandarizadas (Cohen-d) de triglicéridos (subgrupo 3)	47
Figura 5B: Metaanálisis de medias no estandarizadas de triglicéridos (subgrupo 3)	48
Figura 6: Gráfico de embudo del metaanálisis de triglicéridos	49
Figura 7A: Metaanálisis de medias estandarizadas (Cohen-d) de HDL	50
Figura 7B: Metaanálisis de medias no estandarizadas de HDL	51
Figura 8: Gráfico de embudo del metaanálisis de HDL	52

1. INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es una epidemia global con especial repercusión en países en vías de desarrollo. Hasta fines del 2017, se reportaron 37,9 millones de personas infectadas con el VIH en todo el mundo, de las cuales el 46% residían en países de bajos y medianos ingresos (1). La frecuencia de casos de infección por VIH varió de acuerdo con las regiones, con prevalencia de 0,9% en países desarrollados de Europa frente al 3,2% en países de América Latina y 5,6% en África Subsahariana (2). Asimismo, dentro de cada país la infección es más frecuente en grupos vulnerables lo que conlleva a la profundización de las inequidades en salud (3). Los sistemas de salud realizan esfuerzos preventivos y asistenciales como parte del enfoque multidisciplinario que demanda su control, lo cual supone inversiones importantes de recursos humanos y financieros (4). En ese contexto, la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) se ha convertido en una de las principales estrategias dentro del manejo integral que se requiere (5).

El TARGA es uno de los hitos más importantes en la historia de la infección por el VIH y su utilización ha producido cambios marcados en el comportamiento clínico y epidemiológico de esta (6). Desde su introducción en el año 1996, esta terapia ha reducido la mortalidad de los pacientes, debido fundamentalmente a la disminución significativa del desarrollo de infecciones oportunistas (7). Dicho fenómeno ha conllevado a que la esperanza de vida en los pacientes con infección por el VIH se asemeje a la de la población general de la misma edad y sexo (8). No obstante, esta prolongación de los años de vida con la infección ha traído consigo la aparición de enfermedades crónicas metabólicas como la lipodistrofia, resistencia a la insulina y dislipidemia, así como, el de las enfermedades cardiovasculares (ECV) (4,9). Si bien las condiciones mencionadas pueden tener un origen multifactorial, se ha descrito que el TARGA, específicamente el uso de inhibidores de proteasa, sería un factor que tendría un efecto causal por vías metabólicas complejas influenciadas por la predisposición genética, el estilo de vida, y los perfiles hormonales e inmunológicos (10-11). Por lo expuesto, el síndrome metabólico (SM) resulta ser un tópico de alto interés a estudiar en la población con el VIH.

El síndrome metabólico (SM) se compone de un conjunto de factores fisiológicos y bioquímicos que contribuyen al desarrollo de diabetes mellitus, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (12). Existen diversas fuentes que definen el SM, como lo son la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (13), International Diabetes Foundation (IDF) (14), Adult Treatment Panel III (ATP III) (15) que son las más utilizadas, y que consideran como componentes a la hipertensión, la hiperglicemia, la hipertrigliceridemia, el bajo nivel de cHDL (colesterol unido a proteínas de alta densidad), y la obesidad abdominal. Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera como otros componentes a comparación de las otras fuentes, la resistencia a la insulina, IMC y microalbuminuria (16). El manejo de los componentes del SM se ha vuelto parte importante de la investigación científica en los últimos años en estos pacientes (17). La terapia indicada para estos trastornos metabólicos se basa principalmente en la modificación del estilo de vida; que incluye abandono del tabaco, aumento de la actividad física y reducción del peso (18), medicamentos antihipertensivos, el uso de fármacos hipolipemiantes como estatinas y fibratos, y el tratamiento de las alteraciones del metabolismo de la glucosa (19). Sin embargo, el uso de estos medicamentos genera aumento de la toxicidad renal (20) y disminuye la adherencia al tratamiento antirretroviral (21). Consecuentemente existen terapias alternativas, dentro de ellas la suplementación con ácidos grasos omega-3 (22).

La suplementación con ácidos grasos omega-3 se ha convertido en una buena opción, ya que tienen un buen perfil de seguridad (23). Estos son un grupo de ácidos grasos poli-insaturados, entre los que se encuentran primordialmente el ácido docosahexaenóico (DHA) y el ácido eicosapentaenóico (EPA), que reducen simultáneamente la expresión de los genes que estimulan la síntesis de lípidos y los que estimulan la oxidación de los ácidos grasos teniendo así repercusión sobre la dislipidemia (24). Asimismo, aunque los mecanismos involucrados aún no están claros en relación a la disminución de la resistencia a la insulina y obesidad abdominal, se ha encontrado que mejoran la sensibilidad hepática, muscular y a nivel de tejido adiposo a la insulina, modulan las hormonas incretinas, y aumentan la producción de adipocitocinas como la adiponectina y la leptina (25). Por otro lado, se asocian con efectos protectores cardiovasculares que mejoran la función endotelial y reducen la aterosclerosis a través de sus efectos beneficiosos sobre la

presión arterial (26). Por lo tanto, en pacientes tratados con terapia antirretroviral, el omega-3 puede ser una alternativa a los tratamientos convencionales, evitando así sus efectos secundarios concomitantes (27).

A pesar de que existen estudios sobre el efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre alguno de los componentes del SM, la evidencia no es consistente y los estudios de síntesis reportados tienen problemas metodológicos importantes. En base a lo expuesto, el objetivo de nuestro estudio fue sintetizar la eficacia de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los componentes del SM en pacientes con infección por el VIH en TARGA. Nuestros hallazgos pueden servir de base para considerar a la suplementación con ácidos grasos omega-3 como abordaje terapéutico complementario del SM en los pacientes con el VIH en TARGA.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Sintetizar la evidencia primaria respecto a la eficacia y seguridad de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los componentes del síndrome metabólico en pacientes con infección por el VIH en TARGA.

2.2 Objetivos específicos

- Evaluar la eficacia de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los niveles séricos de triglicéridos en pacientes con infección por el VIH en TARGA.
- Evaluar la eficacia de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los niveles séricos de HDL en pacientes con infección por el VIH en TARGA.
- Evaluar la eficacia de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los niveles de glucosa sérica en pacientes con infección por el VIH en TARGA.
- Evaluar la eficacia de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los niveles de presión arterial en pacientes con infección por el VIH en TARGA.
- Evaluar la eficacia de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre el valor de la circunferencia abdominal en pacientes con infección por el VIH en TARGA.
- Evaluar la seguridad de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los componentes del síndrome metabólico en pacientes con infección por el VIH en TARGA.

3 MÉTODOS

3.1 Diseño de estudio

Realizamos una revisión sistemática y meta-análisis de acuerdo con las pautas del *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis* (PRISMA)(28). Registramos el estudio en PROSPERO (CRD42019115749). [Disponible en https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=115749]

3.2 Criterios de elegibilidad

3.2.1 Pregunta clínica contestable (PICO)

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los componentes del síndrome metabólico en pacientes con infección por el VIH en TARGA?.

Los componentes de la pregunta son los siguientes:

3.2.1.1 Población: Personas mayores de 18 años con el VIH en TARGA que tengan alguno de los componentes del síndrome metabólico.

3.2.1.2 Intervención: Suplementación con ácidos grasos omega-3 solos o sumado a placebo, dieta, ejercicio o hipolipemiantes (estatinas o fibratos).

3.2.1.3 Comparación: Placebo, dieta, ejercicio o hipolipemiantes (estatinas o fibratos).

3.2.1.4 Desenlaces (Outcomes)

3.2.1.4.1 Desenlaces primarios:

- Niveles séricos de triglicéridos.
- Niveles séricos de HDL.
- Niveles séricos de glucosa.
- Presión arterial.
- Circunferencia abdominal.

3.2.1.4.2 Desenlace secundario:

- Eventos adversos.

3.3 Criterios de selección

Incluimos estudios controlados aleatorizados sin restricción de idioma desarrollados sobre adultos con infección por el VIH que reciben TARGA que evaluaron la suplementación con ácidos grasos omega-3 solo, o como terapia coadyuvante a dieta, ejercicio o hipolipemiantes, y que tuvieron como desenlaces primarios a alguno de los cinco componentes del síndrome metabólico según el ATP III: triglicéridos, HDL, glucosa, circunferencia abdominal y presión arterial (15).

Excluimos aquellos artículos donde se incluyeron pacientes en TARGA por menos de dos meses, que tuviesen infecciones oportunistas, comorbilidades, gestantes o que hubieran consumido alguna suplementación con ácidos grasos omegas-3 dentro del intervalo de dos meses previos al estudio.

3.4 Estrategia de búsqueda

Realizamos una búsqueda primaria en las bases de datos electrónicas PubMed-Medline, Scopus, Web of Science (WOS), CENTRAL, LILACS, SciELO y EMBASE. Consideramos todos los estudios publicados hasta diciembre del 2019.

Adicionalmente buscamos en el registro de ensayos clínicos de los Estados Unidos de América (<http://www.clinicaltrials.gov>), en el registro de ensayos clínicos de la Unión Europea (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) y la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la OMS (<http://www.who.int/ictpr/en>).

Elaboramos un modelo de búsqueda base para MEDLINE utilizando términos MESH y términos libres, a partir de la cual elaboramos una estrategia para las otras bases incluidas. Todas las estrategias fueron validadas por un asesor experto en gestión de información y conocimiento (JPM) (**Anexo 1**). No hubo restricción de idioma, y las listas de referencias de los artículos incluidos fueron buscadas manualmente.

3.5 Selección de estudios

Agrupamos en un archivo RIS^{*,*} en Mendeley® (RELX Group™, London-UK) los registros encontrados en los buscadores, donde un coasesor (JPM) removi6 los duplicados. Luego exportamos dichos registros a Rayyan QCRI® (HBQU, Doha-Qatar), donde revisamos (AJM y WVC) de manera independiente y ciega, el resumen y t6tulo, y seleccionamos los registros de acuerdo con los criterios de elegibilidad. Cualquier discrepancia fue resuelta a trav6s de consenso o discusi6n con un asesor (EMH). Luego de ello realizamos (AJM y WVC) la evaluaci6n en base a la lectura a texto completo, con la presencia de un revisor dirimente (EMH). Incluimos todos los art6culos seleccionados en una carpeta en Google Drive® (Google LLC, California-USA) con la codificaci6n correspondiente.

3.6 Extracci6n de datos

A partir de los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad extrajimos (AJM y WVC) de manera independiente las caracter6sticas de los participantes, de la intervenci6n, de la exposici6n y de los desenlaces con los formatos de extracci6n previamente desarrollados. Cualquier desacuerdo fue resuelto por consenso, o con participaci6n dirimente del asesor (EMH).

3.7 Valoraci6n del riesgo de sesgo

Evaluamos (AJM y WVC) de manera independiente y ciega el riesgo de sesgo de los art6culos seleccionados. Utilizamos el instrumento para valoraci6n de riesgo de sesgo de los ensayos cl6nicos de la Colaboraci6n Cochrane, el cual se conforma de los siguientes criterios (28):

- Generaci6n de la secuencia de aleatorizaci6n y ocultamiento de la asignaci6n (sesgo de selecci6n).
- Cegamiento de los evaluadores de los desenlaces (sesgo de detecci6n).
- Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realizaci6n).
- Datos de los desenlaces incompletos (sesgo de desgaste).
- Notificaci6n selectiva de los desenlaces (sesgo de notificaci6n).

- Financiamiento, conflictos de interés (otros sesgos).

Valoramos cada estudio de acuerdo con estos seis dominios y los clasificamos en alto riesgo, bajo riesgo y riesgo incierto. En la clasificación global de los artículos tomamos como alto riesgo de sesgo aquellos que tuvieron un dominio o más juzgados como alto riesgo, o tres dominios clasificados como riesgo incierto (28).

3.8 Reporte de hallazgos

Reportamos el autor del estudio, año de publicación, país de realización del estudio, características de la población, características de la intervención, comparación, duración de la intervención, desenlaces encontrados; y detallamos individualmente los desenlaces de los estudios incluidos, especificándose el estimado de la magnitud de los efectos de la intervención y comparación.

3.9 Método de análisis de datos

Estimamos la Δ MNE con su respectivo intervalo de confianza (IC) al 95% (29). Por otro lado, debido a que los diversos estudios presentaron diferente escala de medición del desenlace utilizamos también como tamaño de efecto la Δ ME y el estadístico d de Cohen, el cual cuantifica la relevancia del efecto obtenido, que se interpreta -en puntos de corte- como un pequeño efecto a un valor de (0.2), mediano (0.5) y grande (0.8) (30). Estimamos la heterogeneidad estadística mediante el I^2 que considera hasta 25% como heterogeneidad baja, 25-50% moderada, 50-75% alta y >75% muy alta. En base a la heterogeneidad encontrada en cada desenlace, cuando esta fue baja realizamos un análisis por efectos fijos por medio de la inversa de la varianza, en caso de heterogeneidad mediana o alta hicimos un análisis por efectos aleatorios por el método de DerSimonian & Laird (29). Si la heterogeneidad fue alta no realizamos metaanálisis y presentamos una síntesis cualitativa de los estudios. Para el análisis final usamos el código *metan* en STATA versión 14.0® (StataCorp LP: College Station, TX-USA). Evaluamos el sesgo de publicación mediante el gráfico de embudo (Funnel plot) (31). Debido al número de estudios incluidos en la síntesis cuantitativa, no utilizamos la prueba estadística de Egger.

De los nueve estudios incluidos en el metaanálisis de triglicéridos realizamos tres análisis por subgrupos. El primero evaluó el tipo de intervención (omega-3 sin co-intervención,

omega-3 más dieta, omega-3 con dieta y ejercicio), el segundo de acuerdo al nivel basal promedio de triglicéridos (150-300 mg/dL, >300 mg/dL), y el tercero en base a la dosis administrada de ácidos omega-3 (<2 g/d, 2-4 g/d, >4 g/d).

Interpretamos los eventos adversos reportados en los estudios según los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como leves, moderados o graves (**Tabla 3**). En ese sentido, definimos como evento adverso leve a aquel que ocasiona incapacidad leve que puede requerir observación, pero no requiere manejo hospitalario. Como evento adverso moderado al que genera un daño moderado o incapacidad transitoria, que puede requerir hospitalización o atención en una unidad de urgencias para su manejo. Mientras que el evento adverso grave corresponde a un evento centinela que ocasiona un daño severo al paciente, muerte, incapacidad funcional permanente o de larga evolución, que además requiere de suspensión inmediata de la intervención, hospitalización o de una intervención quirúrgica para su manejo (32). De igual manera, tomamos en consideración a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), que clasifica la frecuencia de las reacciones adversas de los ácidos grasos omega-3 de acuerdo con lo siguiente: muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($> 1/1000$ a $<1/100$), raro ($> 1 / 10,000$ a $<1/1000$), muy raro ($<1 / 10,000$) y no conocida. Siendo los trastornos gastrointestinales los más frecuentes (incluyendo distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, náuseas o vómitos) (33).

3.10 Ética

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC).

4 RESULTADOS

4.1 Selección de estudios

Identificamos 13116 registros a partir de la búsqueda primaria y nueve de los registros de ensayos clínicos. Del total de 13125 registros iniciales, 2340 fueron duplicados. Después de leer los títulos y resúmenes excluimos 10735 registros, debido a que no evaluaban la suplementación con ácidos grasos omega-3, no eran ensayos clínicos aleatorizados, o no estudiaban el desenlace de interés. En la evaluación a texto completo, excluimos 35 estudios debido a que no cumplían con los criterios de selección (**Figura 1**). Finalmente incluimos 15 artículos en nuestra síntesis cualitativa y nueve en la síntesis cuantitativa, como detallamos a continuación.

4.2 Características de los estudios incluidos

De los estudios incluidos participaron un total de 847 personas, 13 fueron doble ciego y a la vez multicéntrico, mientras que dos fueron abiertos y crossover (**Tabla 1**). Todos los estudios incluyeron pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con TARGA como mínimo seis meses antes del estudio sin otra patología asociada, y que no fueran gestantes. Todos los estudios usaron como intervención la suplementación con ácidos grasos omega-3 con un rango de dosis mínima de 1 gr y máxima de 9 gr al día, con un promedio de 3 gr al día. La mayoría de los estudios tuvieron periodos de seguimiento de 12 a 16 semanas, excepto un solo estudio que tuvo un rango de intervención de 48 semanas; 12 de los estudios reportaron resultados basales y post intervención, mientras que solo tres reportaron la variación absoluta post tratamiento. Nueve de los estudios informaron los resultados en media con su respectiva desviación estándar, cuatro en mediana con su rango intercuartílico, y dos mostraron resultados incompletos. Nos comunicarnos vía correo electrónico con seis autores, pero no hubo respuesta de su parte, por lo cual seis estudios no se pudieron incluir a la síntesis cuantitativa.

4.3 Triglicéridos

Incluimos nueve estudios en el metaanálisis: cuatro compararon omega-3 con placebo sin ninguna co-intervención, cuatro estudios compararon omega-3 y dieta frente a placebo y

dieta, mientras que solo un estudio comparó omega-3 frente a dieta y ejercicio. Respecto a los niveles basales promedio de triglicéridos, cinco registros incluyeron pacientes con niveles entre 150 a 300 mg/dL, y los otros cuatro tuvieron valores >300 mg/dl. Para la dosis de suplementación con ácidos grasos omega-3 utilizaron una dosis mínima 1 gr al día y como máxima 9 gr al día. De los estudios, solo uno de ellos administró una dosis inferior a 2 g/d, seis estudios usaron de 2 a 4 g/d, y los restantes una dosis >4 g/d.

4.3.1 Subgrupo 1 (según tipo de intervención): Respecto al omega-3 sin co-intervención encontramos una reducción de -34,01 mg/dL (IC95% -69,66 a 1,65; I^2 : 0,0%) con un efecto pequeño [Cohen-d: -0,28 (IC95% -0,54 a -0,02; I^2 : 0,0%)]. Con relación al omega-3 más dieta evidenciamos una reducción de -133,48 mg/dl (IC95% -195,84 a -71,11; I^2 : 0,0%) con Cohen-d: -0,59 (IC95% -0,89 a -0,29; I^2 : 0,0%). En el caso de omega-3 más dieta y ejercicio, una reducción de -197 mg/dL (IC95% -370,39 a -23,61; I^2 : 27,2%) con un efecto intermedio [Cohen-d: -0,62 (IC95% -1,17 a -0,06; I^2 : 0,0%)]. Mediante la combinación global por efectos aleatorios hallamos una disminución significativa [Δ MNE: -77,50 mg/dL (IC95% -117,72 a -37,28; I^2 : 27,2%)] (**Figura 3B**) con un efecto pequeño [Cohen-d: -0,43 (IC95% -0,62 a -0,25; I^2 : 0,0%)] (**Figura 3A**). De esta forma evidenciamos un efecto global significativo en la reducción de los niveles séricos de triglicéridos al usar suplementación con ácidos grasos omega-3. No obstante, es notable que existe un mayor efecto de la intervención cuando esta es combinada con dieta y/o dieta con ejercicio.

4.3.2 Subgrupo 2 (según nivel basal de triglicéridos): En lo que concierne a los niveles basales promedio de 150 a 300 mg/dL encontramos un efecto pequeño [Cohen-d: -0,39 (IC95% -0,68 a -0,10; I^2 : 0,0%)]. De igual manera, para niveles basales superiores a 300 mg/dL obtuvimos un efecto pequeño [Cohen-d: -0,47 (IC 95% -0,71 a -0,23; I^2 : 0,0%)]. Mediante el análisis combinado evidenciamos Cohen-d: -0,43 (IC95% -0,62 a -0,25, I^2 : 0,0%) (**Figura 4A**). No encontramos diferencia significativa entre los resultados según los distintos niveles promedios basales de triglicéridos.

4.3.3 Subgrupo 3 (según la dosis administrada de ácidos grasos omega-3 al día):

Referente a una dosis <2 g/d encontramos una reducción de -53,10 mg/dL (IC95% -161,39 a 55,19; I^2 : 0,0%) con un efecto pequeño [Cohen-d: -0,25 (IC95% -0,78 a 0,27; I^2 : 0,0%)]. En cuanto a una dosis entre 2 a 4 g/d obtuvimos una reducción de -63,19 mg/dL (IC95% -109,9 a -17,29; I^2 : 24,7%) con Cohen-d: -0,41 (IC 95% -0,64 a -0,17; I^2 : 0,0%). Mientras que, para niveles >4 g/d evidenciamos una reducción de -143,11 mg/dL (IC95% -224,77 a -61,45; I^2 : 0,0%) con un efecto intermedio [Cohen-d: -0,58 (IC95% -0,93 a -0,23; I^2 : 0,0%)]. Mediante la combinación global por efectos aleatorios hallamos una disminución significativa [Δ MNE: -77,50 mg/dL (IC95% -117,72 a -37,28; I^2 : 27,2%)] (**Figura 5B**) con un efecto pequeño [Cohen-d: -0,43 (IC95% -0,62 a -0,25; I^2 : 0,0%)] (**Figura 5A**). De esta forma, el efecto de la intervención fue superior con una dosis mayor o igual a 4 g/d al día.

4.4 HDL

Incluimos cinco estudios en el metaanálisis que evaluaron el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los niveles séricos de HDL en pacientes con infección por el VIH en TARGA. Los resultados de cada estudio, sus respectivos IC95%, la desviación estándar de la intervención y del control, peso del estudio y el tamaño del efecto se muestran en las **Figuras 7A y 7B**.

Observamos que no hubo efecto significativo [Δ MNE: 1,01 mg/dL (IC95% -1,35 a 3,37; I^2 : 0,0%)] (**Figura 7B**) con Cohen-d: 0,11 (IC95% -0,11 a 0,32; I^2 : 0,0%) de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los niveles séricos de HDL debido a que el intervalo de confianza incluye al 0 (**Figura 7A**).

4.5 Glucosa

De los cuatro estudios incluidos (34,40,42,48); dos compararon omega-3 con placebo sin ninguna co-intervención (34,40), y los otros dos utilizaron dieta y ejercicio como coadyuvancia (42,48). Los niveles basales promedio de glucosa sérica que encontramos en tres de los ensayos variaron entre 90 y 100 mg/dL (34,42,48), mientras que el estudio

restante solo mostró la variación de los niveles al finalizar la suplementación (40). Hallamos que tres de los ensayos (34,42,48) excluyeron a pacientes obesos, que consumían hipoglicemiantes y/o tenían resistencia a la insulina; mientras que *Hileman et al.* (40) incluyeron a pacientes con un IMC (Índice de Masa Corporal) de 19-35 y no excluyeron a pacientes diabéticos. Asimismo, encontramos que el tiempo de seguimiento de los pacientes fue muy variable entre los estudios. Por otro lado, evidenciamos que solo *Domingo et al.* (34) especificaron la aleatorización, asignación oculta y el cegamiento de los participantes. No realizamos una síntesis cuantitativa de este desenlace debido a la amplia heterogeneidad existente entre los ensayos. Finalmente, no se reportaron cambios estadísticamente significativos entre el grupo de intervención y control dentro de todos los estudios ($p > 0,05$).

4.6 Circunferencia abdominal

Incluimos dos estudios (34,37) que evaluaron el efecto de la suplementación con ácidos omega-3 sobre la circunferencia abdominal en pacientes con el VIH en TARGA. Ambos ensayos fueron aleatorizados, paralelos y controlados, y compararon omega-3 con placebo sin ninguna co-intervención. Respecto a los valores de circunferencia abdominal, ninguno de los dos estudios realizó un análisis por subgrupo según el género. Un estudio tuvo un periodo de seguimiento de 24 semanas (37), mientras que el otro duró 48 semanas (34). *Domingo et al.* (34) excluyeron a pacientes con $IMC \geq 30$, mientras que *Oliveira et al.* (37) no especificaron el valor de IMC con el que ingresaron los participantes al estudio. No realizamos una síntesis cuantitativa de este desenlace debido a la escasa cantidad de estudios encontrados en la literatura, y a la heterogeneidad existente entre ellos. No se reportaron diferencias significativas entre los grupos de comparación dentro de los dos estudios ($p > 0,05$).

4.7 Presión arterial

Solo un estudio (34) evaluó el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre la presión arterial. Los grupos de comparación del estudio fueron similares en cuanto a edad, sexo y tiempo de infección por el VIH. Los pacientes expuestos a diferentes tipos de TARGA se distribuyeron uniformemente entre los grupos de comparación. El grupo de

intervención recibió una cápsula de ácidos grasos omega-3 (4 g/d) en contraste al grupo control que recibió una cápsula de placebo (aceite de oliva) diariamente. El desenlace de interés fue el cambio porcentual del nivel basal de PA a las 48 semanas del estudio. La media de la presión arterial sistólica (PAS) basal fue de 110-120 mmHg, mientras que la de PAD fue de 70-75 mmHg en ambos grupos. Finalmente, a las 48 semanas del estudio no se reportaron cambios estadísticamente significativos en relación con la PAS ($p=0,37$) y PAD ($p=0,14$) entre los grupos de comparación.

4.8 Eventos adversos

No realizamos síntesis cuantitativa de los eventos adversos por la heterogeneidad y falta de reporte de estos en los artículos individuales. No obstante, la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión (34,39,43,45-46) reportaron mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo control que recibió cápsulas de aceite de maíz o de oliva como placebo, a comparación del grupo intervención que recibió suplementación con ácidos grasos omega-3 de una dosis desde 3,6 g/d hasta 6 g/d durante un intervalo de ocho semanas hasta 48 semanas según el artículo. La frecuencia de los eventos adversos fluctúa desde 2% (43) hasta 50% (44) en los participantes del grupo intervención, mientras que 6% (43) hasta 56% (39) en el grupo control, como lo exponemos en la **Tabla 3**.

En general, los ensayos reportaron eventos adversos leves y/o moderados (37,42); siendo los más comunes los leves con desórdenes gastrointestinales, entre ellos náuseas, vómitos, diarrea y flatulencias. *Domingo et al.* (34) detallaron en su estudio que la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento durante el estudio no fue más frecuente en el grupo de suplementación que en el grupo placebo ($p = 0.46$); y que los eventos adversos más comunes en el grupo que recibió suplementación con ácidos grasos omega-3 fueron eructos (7%), diarrea (7%) y náuseas (5%), a comparación del grupo control con placebo, en el cual se aumentaba la frecuencia de eructos (9%), diarrea (9%) y náuseas (7%). Según los diversos artículos incluidos en nuestra revisión, se menciona que los sujetos de estudio que llegaron a presentar molestias gastrointestinales no ameritaron suspensión del tratamiento ni terapia adicional; a excepción de lo que reportaron *Gerber et al.* (43) y *Wohl*

et al. (48), en los que un paciente de cada estudio perteneciente al grupo de intervención requirió suspensión de la suplementación con ácidos grasos omega-3.

En relación con los eventos adversos graves, solo *Domingo et al.* (34) reportaron que un paciente experimentó ictericia de grado III (considerada relacionada con Atazanavir) en el tiempo que se encontraba con la suplementación, mientras que dos pacientes pertenecientes al grupo placebo experimentaron hepatitis C aguda en un caso, y neumonía bacteriana en el otro. No obstante, se consideró finalmente que no estaban relacionados con las terapias del estudio.

Por último, no se reportaron muertes en ninguno de los estudios.

4.9 Valoración del riesgo de sesgo

Evidenciamos que siete ensayos presentaron riesgo de sesgo bajo, y los otros ocho restantes tuvieron alto riesgo de sesgo (**Figura 2**). Seis artículos: *Amador-Licona et al.* (35), *Oliveira et al.* (37), *Woods et al.* (42), *Gerber et al.* (43), *Baril et al.* (44) y *Wohl et al.* (48) no especificaron el cegamiento de los participantes ni del personal. Dos estudios: *Hileman et al.* (40) y *De Truchis et al.* (45) no describieron el proceso de asignación aleatoria.

5 DISCUSION

Nuestros hallazgos, en base a la mejor evidencia científica disponible, mediante la combinación de estudios primarios muestran que la suplementación con ácidos grasos omega-3 es eficaz en la disminución de los valores séricos de triglicéridos en pacientes con infección por el VIH en TARGA con hipertrigliceridemia. Esta eficacia es mayor cuando la suplementación se asocia a dieta y ejercicio o cuando se utiliza una dosis >4 gr al día de omega-3, el efecto es independientemente del nivel basal de triglicéridos. Asimismo, la combinación de estudios primarios muestra que no existe efecto significativo de esta suplementación sobre los niveles séricos de HDL. Referente a los otros componentes del síndrome metabólico (glucosa, circunferencia abdominal y presión arterial) los autores no reportaron efecto significativo en todos los ensayos individuales. Nuestros resultados apuntan a valorar la suplementación con ácidos grasos omega-3 como una alternativa terapéutica coadyuvante a dieta y ejercicio para el manejo de la hipertrigliceridemia en pacientes con el VIH en TARGA.

Los mecanismos que explican la reducción de los triglicéridos por parte de los omega-3 aún no se comprenden completamente. Los resultados de estudios preclínicos y clínicos sugieren que los ácidos grasos omega-3 disminuyen las concentraciones séricas de triglicéridos a través de varias vías: (1) Al reducir su síntesis y secreción, y al mejorar la eliminación de las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (49-50). (2) Por la disminución de la lipogénesis hepática al suprimir la expresión de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides-1 (SREBP-1) (51) que conduce a una disminución de la expresión de enzimas sintetizadoras de colesterol, ácidos grasos y triglicéridos (52). (3) Al aumentar la oxidación- β de los ácidos grasos, lo que resulta en una reducción del sustrato disponible requerido para la síntesis de triglicéridos y VLDL (49). (4) Al inhibir las enzimas claves involucradas en la síntesis hepática de triglicéridos, como la fosfatasa ácido fosfatídico y la diacilglicerol aciltransferasa (53). (5) Y finalmente, al estimular el aclaramiento de triglicéridos plasmáticos a través de la lipoproteína lipasa (LPL) (54). Como se observa, los mecanismos por los cuales los ácidos grasos omega-3 reducen los niveles séricos de triglicéridos son complejos y en el caso de la infección por VIH algunos aún son poco explorados.

Si bien en nuestro estudio la evidencia muestra que no existe efecto significativo de la suplementación sobre los niveles séricos de HDL, es importante explorar las vías por las cuales podrían tener efecto sobre sus concentraciones séricas. Se conoce en relación con el HDL, que los ácidos grasos omega-3 - específicamente el DHA - aumentan los niveles séricos de HDL al promover el catabolismo intracelular de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B-100 (55). Lo que conlleva a la formación de HDL por medio del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como VLDL o lipoproteínas de densidad intermedia (IDL); con lo que, una mayor actividad de la LPL aumentaría la síntesis del HDL (56-57). *Chen et al.* (58) reportaron que los efectos de DHA y EPA difieren en estudios de comparación directa. Es así, que la monoterapia con DHA se asocia con una mayor reducción de triglicéridos, y a un mayor aumento de HDL en contraste a la suplementación con EPA. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para dilucidar los mecanismos específicos y evaluar el potencial efecto benéfico de esta suplementación.

Por otro lado, aunque los estudios incluidos en la revisión no reportaron un efecto significativo de la suplementación sobre los componentes de glucosa, circunferencia abdominal y presión arterial en los pacientes con el VIH en TARGA, existe plausibilidad de su potencial efecto. Primero, se ha descrito que mejoran la sensibilidad a la insulina a través de los siguientes mecanismos: (1) Al aumentar la concentración circulante de adiponectina a través de la inhibición de los canales de adipocitos TRPC1/TRPC5, que son una clase principal de canales permeables al Ca^{2+} formados por proteínas de potencial receptor transitorio (TRP) (59). (2) Al reducir las citocinas inflamatorias (NF κ B, TNF- α , IL-1 e IL-6) junto con la mejora de la sensibilidad a la leptina (60). Segundo, en cuanto a la obesidad abdominal llevarían a una pérdida de peso a través de diferentes vías como el aumento de la oxidación de las grasas y el gasto energético, la inducción de apoptosis en los adipocitos, el aumento de la concentración sérica de leptina y la inducción de la expresión génica de las hormonas del tejido adiposo (61). Tercero, los ácidos grasos omega-3 podrían potencialmente disminuir la presión arterial al reducir la resistencia vascular sistémica a través de los cambios en la función endotelial (62). De igual forma, reducen la aterosclerosis generando efectos beneficiosos a nivel cardiovascular (63). A pesar de que podría existir plausibilidad biológica y fisiopatológica de la suplementación

sobre los componentes de glucosa, circunferencia abdominal y presión arterial, la evidencia aún no soporta ello.

La prevalencia del SM en pacientes con infección por el VIH varía del 8,4% al 47% en regiones en desarrollo (64) comparada con la población general que presenta una prevalencia del 20% al 25% (65). Los estudios sugieren que la prevalencia del SM es menor en esta población, pero que los pacientes tratados con TARGA tienen un mayor riesgo de complicaciones metabólicas (66). Se conoce que las alteraciones metabólicas en los pacientes con infección por el VIH tienen un origen multifactorial. El TARGA, específicamente el uso de inhibidores de proteasa sería un factor que tendría un efecto causal por vías metabólicas complejas que incluyen la inhibición de la activación de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides-1 (SREBP-1) en el hígado, la mayor formación de VLDL, la reducción de la actividad de la LPL, y los cambios en la movilización de las reservas de lípidos (67-69). No obstante, los trastornos metabólicos también pueden ocurrir con la ausencia de IP debido a la predisposición genética, el estilo de vida, y los perfiles hormonales e inmunológicos propios del paciente (70). Por ello, la importancia de que se amplíen más estudios en este tipo de población.

Los resultados obtenidos en nuestra síntesis cuantitativa respaldan los hallazgos previamente reportados en otras revisiones sobre pacientes con infección por VIH. La reducción significativa de los niveles de triglicéridos ha sido reportados previamente por: *Vieira et al.* (71) -77,55 mg/dL (IC95% -121,85 a -33,25; I^2 : 43,7%) con búsqueda hasta agosto del 2014; *Oliveira et al.* (72) observaron una reducción significativa de -80,34 mg/dL (IC95% -129,08 a -31,60; X^2 : 0,46) después de 16 semanas de tratamiento con la suplementación y *Stradling et al.* (73) reportaron una disminución significativa de -98,0 mg/dL (IC95% -138,94 a -59,29; I^2 : 5,0%). Como observamos, estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro metaanálisis, no obstante en nuestro caso efectuamos también la estimación del tamaño del efecto con el estadístico d de Cohen que permite un mejor control de la variabilidad entre los estudios (74), reportamos los eventos adversos que presentaron los pacientes de los artículos incluidos a la revisión y nuestra búsqueda es más reciente.

De igual forma, nuestro estudio demuestra que la suplementación con ácidos grasos omega-3 aumenta su eficacia en la reducción de los valores séricos de triglicéridos cuando se asocia a dieta y ejercicio. En la población general, la evidencia sugiere que la intervención dietética sumado a ejercicios reduce los niveles de triglicéridos en -10,5 mg/dL (75), y las pautas actuales del VIH también la recomiendan como tratamiento de primera línea para el manejo de la dislipidemia (27). Asimismo, *Stradling et al.* (73) demostraron un beneficio clínico de la intervención dietética para reducir los triglicéridos en -40,25 mg/dL (IC95% -74,38 a -6,13 mg/dL; I²: 30,0%) durante un período de tratamiento promedio de ocho meses en pacientes con VIH en TARGA. Sin embargo, los enfoques dietéticos actuales y los ejercicios pueden ser insuficientes por sí solos para abordar de manera independiente la dislipidemia por el VIH, por lo que su asociación al omega-3 incrementarían su efecto (38,42,48). El tipo de dieta más usada por los pacientes de los estudios incluidos es el de la indicada por la NCEP (15) (que enfatiza la reducción de grasas saturadas al 7% de las calorías totales), mientras que el ejercicio practicado es del tipo aeróbico (48). Así, nuestro hallazgo respalda la utilización de las intervenciones en el estilo de vida como una estrategia razonable para el manejo de los triglicéridos en la práctica clínica.

Nuestros resultados sugieren también una mayor eficacia de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en la reducción de los valores séricos de triglicéridos cuando se ingiere a una dosis >4 gr al día. Este hallazgo se condice con lo recomendado recientemente por la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés), la cual reporta que los ácidos grasos omega-3 - en presentación como EPA/DHA o solo EPA - a una dosis de 4 g/d, son clínicamente eficaces para reducir los niveles séricos de triglicéridos, después de abordarse las causas subyacentes e implementarse estrategias de dieta y estilo de vida, ya sea como monoterapia o como complemento de otras terapias (76). Es importante mencionar que los suplementos utilizados en los estudios incluidos en nuestro metaanálisis contuvieron EPA/DHA en un rango de dosis mínima de 1 gr (44) y un máximo de 9 gr al día (47). *Schuchardt et al.* (77) encontraron que la biodisponibilidad de EPA/DHA puede variar entre individuos debido a las diferencias fisiológicas, y por la ingesta de comidas en relación con los suplementos, lo que influiría en la cantidad de ácidos grasos bioactivos

realmente disponibles para ejercer su acción. Por lo que, se sugiere usar dosis altas de EPA/DHA al día para obtener un mejor resultado de la suplementación.

En lo que respecta a los niveles séricos de HDL, la combinación de estudios primarios no mostró un efecto significativo de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes con infección por el VIH en TARGA. Estos resultados son similares a los descritos por *Falco et al.* (78). De igual manera, otros autores que evaluaron la asociación entre la suplementación con ácidos grasos omega-3 y la dislipidemia reportaron que en sus estudios solo hallaron efecto significativo sobre los niveles de triglicéridos, más no en el de HDL (47-48). En el caso de los otros componentes del SM (glucosa sérica, circunferencia abdominal y presión arterial) los estudios individuales muestran que no existe un efecto significativo de la suplementación con ácidos grasos omega-3 entre los grupos de comparación de todos los estudios encontrados en la literatura (34,37,40,42,48).

Es importante resaltar que la terapia indicada para el SM en pacientes con el VIH en TARGA se basa principalmente en la modificación del estilo de vida (15). Así como el uso de medicamentos antihipertensivos, hipoglicemiantes e hipolipemiantes como estatinas y fibratos cuando es necesario (19). No obstante, se ha reportado que el uso de estos medicamentos; que adicional a la polifarmacia - el TARGA estándar se basa en la administración simultánea de tres fármacos distintos (5) - genera una mayor complejidad del manejo terapéutico, incrementa el riesgo de eventos adversos, reduce la adherencia al tratamiento y podría incrementar la falla terapéutica (21). Asimismo, el uso de fibratos y estatinas conllevan a una mayor frecuencia de eventos adversos graves reportados en estos pacientes (20).

Razonablemente, el omega-3 podría ser una alternativa a los tratamientos convencionales fundamentalmente en el manejo de la hipertrigliceridemia. Además, la mayoría de los artículos incluidos en esta revisión respaldan que la suplementación con ácidos grasos omega-3 produce generalmente en pocos pacientes eventos adversos de tipo leve, como son los desórdenes gastrointestinales (náuseas, diarrea y flatulencias) en comparación al grupo control de placebo. Solo el estudio de *Domingo et al.* (34) reportaron como evento

adverso grave en el grupo de suplementación un paciente con ictericia de grado III, pero relacionada con la utilización del Atazanavir. Por lo anterior, el uso de ácidos grasos omega-3 se considera una opción segura en pacientes con infección por el VIH en TARGA.

Nuestro estudio presenta limitaciones. En primer lugar, una de las principales es el sesgo de selección, por lo cual en nuestro estudio definimos con claridad los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos ingresados a la revisión. A pesar de ello, los artículos informaron los resultados con distintas escalas de medición, además algunos estudios utilizaron diferentes medidas de efecto (media y mediana), por lo que nos comunicarnos vía correo electrónico con los autores para obtener los datos completos. Sin embargo, no hubo respuesta de su parte. Asimismo, los estudios no especificaron el tipo de TARGA utilizado por los pacientes, ni el tiempo que llevaban con el tratamiento. Por lo que, no pudimos incluirlo en el análisis por subgrupos. En segundo lugar, el sesgo de publicación, originado por que algunos ensayos clínicos no llegaron a publicarse, lo observamos mediante el gráfico del embudo que evidenció un sesgo de publicación bajo. En tercer lugar, debido a que encontramos heterogeneidad estadística moderada (I^2 : 27,2%) para el desenlace de triglicéridos optamos por utilizar un análisis de efectos aleatorios y realizar un análisis por subgrupos. Además, encontramos que los estudios que evaluaron los componentes de glucosa sérica, circunferencia abdominal y presión arterial presentaron una alta heterogeneidad clínica y metodológica, por lo cual no pudimos realizar metaanálisis. Aunque, más allá de ello, la totalidad de los estudios que evaluaron estos desenlaces reportaron que no había efecto de la suplementación sobre los componentes estudiados.

A nuestro conocimiento, nuestra revisión sistemática y metaanálisis es una de las primeras en evaluar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre todos los componentes del SM en pacientes con el VIH en TARGA. Asimismo, tiene entre sus fortalezas la búsqueda reciente y exhaustiva de la literatura con una estrategia de búsqueda integral, que incluyó diversas bases de artículos, así como literatura gris para ser sensibles con la búsqueda. Es importante mencionar, que en nuestro estudio reportamos los eventos adversos evaluados en los artículos incluidos y estimados el tamaño del efecto en la

eficacia con medias estandarizadas y el estadístico Cohen-d, lo cual no fue realizado previamente en otras revisiones. Consideramos que nuestra revisión sistemática puede servir de base para el desarrollo de guías de práctica clínica relacionadas al manejo integral del paciente con infección por el VIH en TARGA, contribuir a la adecuada práctica de una medicina basada en la evidencia, y ser sustento para llevar a cabo las evaluaciones económicas en salud (EES) (79). Igualmente, ayudará al área de la salud pública al apoyar a la búsqueda de la opción terapéutica más adecuada para la población, y servirá como base para futuras investigaciones.

6 CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos muestran que la suplementación con ácidos grasos omega-3 es una alternativa eficaz y segura en la reducción de los niveles séricos de triglicéridos en pacientes con infección por el VIH en TARGA. El efecto benéfico es mayor si se asocia a dieta y ejercicio, y a una dosis >4 gr al día de omega-3. Por otro lado, no encontramos efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los niveles séricos de HDL en pacientes con infección por el VIH en TARGA. Los estudios relacionados a los otros componentes no reportaron un efecto significativo de la suplementación. Respecto a la seguridad, los estudios reportan en su mayoría el padecimiento de eventos adversos leves comparados con otros tratamientos instaurados.

Debido a que actualmente existen pocos estudios publicados relacionados al tema, y a que existe gran variabilidad entre ellos, consideramos que es importante realizar ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados con un mayor tamaño muestral. Ello favorecerá el mejor manejo de la población con infección por el VIH a diversos niveles.

7 FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katz IT, Ehrenkranz P, El-Sadr W. The Global HIV Epidemic: What Will It Take to Get to the Finish Line?. *JAMA*. 2018;319(11):1094-1095.
2. Frank T, Carter A, Jahagirdar D, Biehl M, Douwes-Schultz D, Larson S, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence and mortality of HIV, 1980-2017, and projections to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors (GBD) 2017 Study. *The Lancet HIV*. 2019;6:e831-859.
3. Bekker LG, Alleyne G, Baral S, et al. Advancing global health and strengthening the HIV response in the era of the Sustainable Development Goals: the International AIDS Society-Lancet Commission. *Lancet*. 2018;392(10144):312-358.
4. Piñeirúa A, Sierra-Madero J, Cahn P, et al. The HIV care continuum in Latin America: challenges and opportunities. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):833-839.
5. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. *Lancet*. 2018;392(10148):685-697.
6. Wolff MJ, Giganti MJ, Cortes CP, et al. A decade of HAART in Latin America: Long term outcomes among the first wave of HIV patients to receive combination therapy. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179769.
7. Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(8):516.e1-516.e18.
8. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med*. 2016;18(4):256-266.
9. Serrano-Villar S, Gutiérrez F, Miralles C, Berenguer J, Rivero A, Martínez E, Moreno S. HIV as a Chronic Disease: Evaluation and Management of Nonacquired Immune Deficiency Syndrome-Defining Conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:ofw097.

10. Da Cunha J, Maselli LM, Stern AC, Spada C, Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J Virol.* 2015 May 12;4(2):56-77.
11. Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(9):829-840.
12. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(3):189-230.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112(17): 2735–52.
14. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – A new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366: 1059–62.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285:2486–2497.
16. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 1999 [citado 3 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.
17. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215-225.
18. Brandão AD, da Silva JH, Mariane Oliveira Lima S, et al. Short and long term effect of treatment non-pharmacological and lifestyle in patients with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:16.
19. Rask Larsen J, Dima L, Correll CU, Manu P. The pharmacological management of metabolic syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(4):397-410.

20. Esmeijer K, Dekkers OM, de Fijter JW, Dekker FW, Hoogeveen EK. Effect of different types of statins on kidney function decline and proteinuria: a network meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9:16632.
21. Genberg BL, Lee Y, Rogers WH, Wilson IB. Four types of barriers to adherence of antiretroviral therapy are associated with decreased adherence over time. *AIDS Behav.* 2015;19(1):85-92.
22. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2):1.
23. Chang CH, Tseng PT, Chen NY, et al. Safety and tolerability of prescription omega-3 fatty acids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018;129:1-12.
24. Benes LB, Bassi NS, Kalot MA, Davidson MH. Evolution of Omega-3 Fatty Acid Therapy and Current and Future Role in the Management of Dyslipidemia. *Cardiol Clin.* 2018;36(2):277-285.
25. Pizzini A, Lunger L, Demetz E, Hilbe R, Weiss G, Ebenbichler C, Tancevski I. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Reverse Cholesterol Transport: A Review. *Nutrients.* 2017 Oct 6;9(10):1099.
26. Torris C, Smastuen MC, Molin M. Nutrients in Fish and Possible Associations with Cardiovascular Disease Risk Factors in Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2018;10(7):952.
27. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):551.
28. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, the PRISMA-P Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ Clinical Research Ed.* 2015;g7647.
29. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [Internet] [updated March 2011]. London: The Cochrane Collaboration; 2011 [citado 6 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>

30. Casado A, Prieto L, Alonso J. El tamaño del efecto de la diferencia entre dos medias: ¿estadísticamente significativo o clínicamente relevante?. Med Clin. 1999;584-588.
31. STATA Press. STATA META-ANALYSIS REFERENCE MANUAL RELEASE 16 [Internet]. Texas: StataCorp LLC; 2019 [citado 6 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.stata.com/bookstore/meta-analysis-reference-manual/>
32. Organización Mundial de la Salud (OMS). Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente [Internet]. Ginebra: WHO; 2009 [citado 6 de marzo de 2020]. Disponible en: www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf
33. European Medicines Agency (EMA). OMACOR® Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. [citado 19 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>
34. Domingo P, Fernández I, Gallego-Escuredo JM, Torres F, Gutierrez M, Mateo G, Villarroja J, et al. Effects of Docosahexanoic Acid on Metabolic and Fat Parameters in HIV-Infected Patients on CART: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Clinical Nutrition. 2018 Aug;37(4):1340-1347.
35. Amador-Licona N, Díaz-Murillo TA, Gabriel-Ortiz G, Pacheco-Moisés F, Pereyra-Nobara TA, Guízar-Mendoza JM, Barbosa-Sabanero G, et al. Omega 3 Fatty Acids Supplementation and Oxidative Stress in HIV-Seropositive Patients. A Clinical Trial. PLoS ONE. 2016;11(3).
36. Paranandi A, Asztalos B, Mangili A, Kuviri J, Gerrior J, Sheehan H, Skinner S, Tang A, y Wanke C. Short Communication: Effects of Omega-3 Fatty Acids on Triglycerides and High-Density Lipoprotein Subprofiles in HIV-Infected Persons with Hypertriglyceridemia. AIDS Research and Human Retroviruses. 2014; 30(8):800-805.
37. Oliveira JM., Rondó P, Yudkin J, Souza J, Pereira TN, Catalani AW, Picone CM, y Segurado AC. Effects of Fish Oil on Lipid Profile and Other Metabolic Outcomes in HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: A Randomized Placebo-Controlled Trial. International Journal of STD & AIDS. 2014;25(2):96-104.
38. Capili B, y Anastasi JK. Exploratory Study: Evaluating the Effects of Fish Oil and Controlled Diet to Reduce Triglyceride Levels in HIV. The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : JANAC. 2013;24(3):276-282.
39. Peters BS, Wierzbicki AS, Moyle G, Nair D, y Brockmeyer N. The Effect of a 12-Week Course of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Lipid Parameters in

- Hypertriglyceridemic Adult HIV-Infected Patients Undergoing HAART: A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(1):67-76.
40. Hileman CO, et al. Omega-3 fatty acids do not improve endothelial function in virologically suppressed HIV-infected men: a randomized placebo-controlled trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(7):649-55.
 41. Thusgaard M, Christensen JH, Morn B, Andersen TS, Vige R, Arildsen H, Schmidt EB, Nielsen H. Effect of fish oil (n-3 polyunsaturated fatty acids) on plasma lipids, lipoproteins and inflammatory markers in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(10):760-766.
 42. Woods MN, Wanke CA, Ling P, Hendricks KM, Tang AM, Knox TA, Andersson CE, Dong KR, Skinner SC, y Bistran BR. Effect of a Dietary Intervention and N-3 Fatty Acid Supplementation on Measures of Serum Lipid and Insulin Sensitivity in Persons with HIV. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(6):1566-78.
 43. Gerber JG, Kitch DW, Fichtenbaum CJ, Zackin RA, Charles S, Hogg E, Acosta EP, et al. Fish Oil and Fenofibrate for the Treatment of Hypertriglyceridemia in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy: Results of ACTG A5186. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2008;47(4):459-66.
 44. Baril JG, Kovacs CM, Trottier S, Roederer G, Martel AY, Ackad N, Koulis T, y Sampalis JS. Effectiveness and Tolerability of Oral Administration of Low-Dose Salmon Oil to HIV Patients with HAART-Associated Dyslipidemia. *HIV Clinical Trials*. 2007;8(6):400-411.
 45. De Truchis P, et al. Reduction in triglyceride level with N-3 polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy: a randomized prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(3):278-85.
 46. Metkus TS, et al. Omega-3 fatty acid therapy reduces triglycerides and interleukin-6 in hypertriglyceridemic HIV patients. *HIV Med*. 2013;14(9):530-9.
 47. Carter VM, Woolley I, Jolley D, Nyulasi I, Mijch A, y Dart A. A Randomised Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Hypertriglyceridemia in HIV-Infected Males on Highly Active Antiretroviral Therapy. *Sexual Health*. 2006;3:287-90.
 48. Wohl DA, Tien HC, Busby M, Cunningham C, Macintosh B, Napravnik S, Danan E, Donovan K, Hossenipour M, y Simpson RJ. Randomized Study of the Safety and Efficacy of Fish Oil (Omega-3 Fatty Acid) Supplementation with Dietary and

- Exercise Counseling for the Treatment of Antiretroviral Therapy-Associated Hypertriglyceridemia. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41:1498-504.
49. Backes J, Anzalone D, Hilleman D, Catini J. The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):118.
 50. Ide K, Koshizaka M, Tokuyama H, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids improve lipoprotein particle size and concentration in Japanese patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a pilot study. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):51.
 51. Deng X, Dong Q, Bridges D, Raghow R, Park EA, Elam MB. Docosahexaenoic acid inhibits proteolytic processing of sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) via activation of AMP-activated kinase. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(12):1521-1529.
 52. Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology - divergent pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(12):710-730.
 53. Bhatt-Wessel B, Jordan TW, Miller JH, Peng L. Role of DGAT enzymes in triacylglycerol metabolism. *Arch Biochem Biophys*. 2018;655:1-11.
 54. Klingel SL, Metherel AH, Irfan M, et al. EPA and DHA have divergent effects on serum triglycerides and lipogenesis, but similar effects on lipoprotein lipase activity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(6):1502-1509.
 55. Oscarsson J, Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: a review. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):149. Published 2017 Aug 10.
 56. Drouin G, Catheline D, Guillocheau E, et al. Comparative effects of dietary n-3 docosapentaenoic acid (DPA), DHA and EPA on plasma lipid parameters, oxidative status and fatty acid tissue composition. *J Nutr Biochem*. 2019;63:186-196.
 57. Crandell JR, Tartaglia C, Tartaglia J. Lipid effects of switching from prescription EPA+DHA (omega-3-acid ethyl esters) to prescription EPA only (icosapent ethyl) in dyslipidemic patients. *Postgrad Med*. 2016;128(8):859-864.
 58. Chen H, Deng G, Zhou Q, et al. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid versus α -linolenic acid supplementation on cardiometabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2020;11(3):1919-1932.

59. Bahreini M, Ramezani AH, Shishehbor F, Mansoori A. The Effect of Omega-3 on Circulating Adiponectin in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Can J Diabetes*. 2018;42(5):553-559.
60. Farimani AR, Hariri M, Azimi-Nezhad M, Borji A, Zarei S, Hooshmand E. The effect of n-3 PUFAs on circulating adiponectin and leptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018;55(7):641-652.
61. Payahoo L, Ostadrahimi A, Farrin N, Khaje-Bishak Y. Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Serum Leptin Levels, Appetite Sensations, and Intake of Energy and Macronutrients in Obese People: A Randomized Clinical Trial. *J Diet Suppl*. 2018;15(5):596-605.
62. Colussi G, Catena C, Novello M, Bertin N, Sechi LA. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(3):191-200.
63. Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Steg PG, Ketchum SB, Doyle RT, Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, et al. REDUCE-IT USA: results from the 3,146 patients randomized in the United States. *Circulation*. 2020;141:367–375.
64. Naidu S, Ponnampalvanar S, Kamaruzzaman SB, Kamarulzaman A. Prevalence of Metabolic Syndrome Among People Living with HIV in Developing Countries: A Systematic Review. *AIDS Patient Care STDS*. 2017;31(1):1-13.
65. Espósito RC, Medeiros PJ, Silva FS, Oliveira AG, Soares Aragão CF, Oliveira Rocha HA, Moreira SA, Farias Sales VS. Prevalence of the metabolic syndrome according to different criteria in the male population during the Blue November Campaign in Natal, RN, Northeastern Brazil. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:401-408.
66. Todowede OO, Sartorius B. Prevalence of metabolic syndrome, discrete or comorbid diabetes and hypertension in sub-Saharan Africa among people living with HIV versus HIV-negative populations: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016602.
67. Ji S, Xu Y, Han D, et al. Changes in Lipid Indices in HIV+ Cases on HAART. *Biomed Res Int*. 2019;2019:2870647.

68. Boshu DD, Dube L, Mega TA, Adare DA, Tesfaye MG, Eshetie TC. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among people living with human immunodeficiency virus (PLWHIV) Diabetol Metab Syndr. 2018;10:10.
69. Leyes P, Cofan M, González-Cordón A, et al. Increased cholesterol absorption rather than synthesis is involved in boosted protease inhibitor-associated hypercholesterolaemia. AIDS. 2018;32(10):1309-1316.
70. Willig AL, Overton ET. Metabolic Complications and Glucose Metabolism in HIV Infection: A Review of the Evidence. Curr HIV/AIDS Rep. 2016;13(5):289-296.
71. Vieira AD, y Mesquita da Silveira GR. Effectiveness of N-3 Fatty Acids in the Treatment of Hypertriglyceridemia in HIV/AIDS Patients: A Meta-Analysis. Ciência & Saúde Coletiva. 2017 Aug;22(8):2659-2669.
72. Oliveira JM, Rondó PH. Omega-3 fatty acids and hypertriglyceridemia in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. HIV Clin Trials. 2011 Sep-Oct;12(5):268-74.
73. Stradling C, Chen YF, Russell T, Connock M, Thomas GN, y Taheri S. The Effects of Dietary Intervention on HIV Dyslipidaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS One. 2012;7(6):e38121.
74. Goulet-Pelletier JC, Cousineau D. A review of effect sizes and their confidence intervals, part I: The Cohen's d family. The Quantitative Methods for Psychology. 2018;14(4):242-265.
75. Clifton PM. Diet, exercise and weight loss and dyslipidaemia. Pathology. 2019;51(2):222-226.
76. Skulas-Ray AC, Wilson PW, Harris W.S., Brinton E.A., Kris-Etherton P.M., Richter C.K., Jacobson T.A., Engler MB, Miller M, Robinson JG, et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: A science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2019;140:e673–e691.
77. Schuchardt JP, Hahn A. Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. Prostagland. Leukot. Essent. Fatty Acids. 2013;89:1–9.
78. Falco M, Castro A, Silveira E. Terapia nutricional nas alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV/aids. Rev. Saúde Pública. 2012;46(4):737-746.
79. Bolaños-Díaz R, Mezones-Holguín E, Gutiérrez-Aguado A, Málaga G. Los estudios de síntesis como base para las evaluaciones económicas: necesidad de la valoración de su calidad. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica, 2011;28(3):528-534.

Autor	País (año)	Población	Intervención	Control	Tiempo de duración del estudio	Desenlaces Primarios
-------	------------	-----------	--------------	---------	--------------------------------	----------------------

9. ANEXOS

Tabla 1: Descripción de los estudios incluidos

Domingo P. et al. (34)	España (2018)	> 18 años con VIH en TARGA. Triglicéridos > 197.7 mg/dL - < 494.3 mg/dL.	Suplementación con AGO3 (DHA) (4 g/d) n= 41	Placebo (Aceite de oliva). n= 43	48 semanas	Niveles de Triglicéridos. HDL. Circunferencia abdominal. Presión arterial Glucosa sérica
Amador-Licona N., et al. (35)	México (2016)	22 -55años con VIH en estadio A1, A2, B1 o B2 en TARGA. Triglicéridos > 200 mg/dL	Suplementación con AGO3 (2.4 g/d) n= 35	Placebo (Aceite de oliva). n= 35	24 semanas	Niveles de Triglicéridos.
Paranandi, et al. (36)	EE.UU (2014)	> 18 años con VIH en TARGA. Triglicéridos > 150 mg/dL	4 capsulas de Lovaza (EPA/DHA – 465/375 mg) (4 g/d) n= 17	Placebo /sin tratamiento Crossover n= 19	28 semanas (autor) 12 semanas (utilizado para esta revisión)	Niveles de Triglicéridos.
Oliveira J.M., et al. (37)	Brasil (2014)	> 18 años con VIH en TARGA. Triglicéridos > 150 mg/dL.	Aceite de pescado (EPA/DHA - 540/365 mg). (3 g/d) n= 31	Placebo (Aceite de soya). n= 35	24 semanas	Niveles de Triglicéridos. HDL. Circunferencia abdominal.
Capili, et al. (38)	EE.UU (2013)	> 18 años con VIH en TARGA. Triglicéridos > 150 mg/dL	Aceite de pescado (EPA/DHA – 2400/1600 mg) (4 g/d) + Dieta n= 8	Placebo + Dieta n= 10	16 semanas	Niveles de Triglicéridos.
Peters B.S., et al. (39)	Inglaterra (2012)	Adultos con VIH en TARGA Triglicéridos > 300 mg/dL	Suplementación con AGO3 (4 g/d) n= 23	Placebo n= 25	12 semanas	Niveles de Triglicéridos. HDL.
Hileman C. O., et al. (40)	EE.UU (2012)	> 18 años con VIH en TARGA. Triglicéridos > 200 mg/dL	Suplementación con AGO3 (EPA/DHA – 465/365 mg). (2 g/d) n= 18	Placebo. n= 17	24 semanas	Niveles de Triglicéridos. HDL. Glucosa sérica.
Thusgaard M., et al. (41)	Dinamarca (2009)	> 18 años con VIH en TARGA. Triglicéridos > 200 mg/dL	2 cápsulas de Omacor (EPA/DHA - 460/380 mg). (3.6 g/d) n= 25	Placebo (Aceite de maíz). n= 23	12 semanas	Niveles de Triglicéridos. HDL.
Woods M. N., et al. (42)	EE.UU (2009)	> 18 años con VIH en TARGA. Triglicéridos > 150 mg/dL.	Suplementación con AGO3 (EPA/DHA – 400/200 mg). (3 g/d) + Dieta (25% lípidos, fibra ≥ 40 g/d, bajo índice glicémico) n= 28	Placebo + Dieta regular. n= 26	13 semanas	Niveles de Triglicéridos. HDL. Glucosa sérica

Gerber J.G., et al. (43)	EE.UU (2008)	18 años VIH TARGA Triglicéridos > 400mg/dL.	Suplementación con AGO3 (EPA/DHA – 500/310 g). (6 g/d) n= 50	Fibratos n= 50	8 semanas	Niveles de Triglicéridos.
Baril J. G., et al. (44)	Canadá (2007)	>18años con VIH en TARGA. Triglicéridos > 300 mg/dL	Suplementación con AGO3 (EPA/DHA – 540/360 g). (1 g /d) n= 26	Sin tratamiento / Crossover n= 31	24 semanas (autor) 12 semanas (utilizado para esta revisión)	Niveles de Triglicéridos. HDL.
De Truchis P., et al. (45)	Francia (2007)	> 18 años con VIH en TARGA. Triglicéridos > 300 mg/dL	Maxepa (EPA/DHA - 1080/720 mg). (6 g/d) + Dieta. n= 58	Formula estándar. 2 latas/día (236 ml). n= 62	16 semanas	Niveles de Triglicéridos. HDL.
Metkus T. S., et al. (46)	EE.UU (2006)	> 18 años con VIH en TARGA. Triglicéridos > 200 mg/dL.	4 cápsulas de Lovaza (EPA/DHA - 465/365 mg). (3,6 g/d) n= 24	Placebo (Aceite de maíz) n= 24	08 semanas	Niveles de Triglicéridos.
Carter V. M., et al. (47)	Australia (2006)	> 18años con VIH en TARGA. Triglicéridos > 150 mg/dL N: 11	Suplementación con AGO3 (EPA/DHA - 180/120 mg). (9 g/d) n= 5	Placebo (Aceite de oliva). n= 6	14 semanas	Niveles de Triglicéridos.
Wohl D. A., et al. (48)	EE.UU (2005)	Adultos con VIH en TARGA. Triglicéridos > 300 mg/dL	Suplementación con AGO3 (EPA/DHA - 1750/1150 mg). (4g /d) + Dieta + Ejercicio. n= 26	Dieta + Ejercicio n= 26	16 semanas	Niveles de Triglicéridos. Glucosa sérica
VIH = Virus de la Inmunodeficiencia Humana; TARGA = Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad; AGO3 = Ácidos grasos omega 3; EPA = Ácido Eicosapentaenoico; DHA = Ácido Docosahexaenoico; AGO3 = Ácidos grasos omega 3; HDL = Lipoproteínas de alta densidad; d = día.; g = gramos; n = número de participantes, NR= No reportó						

Tabla 2: Descripción de los estudios incluidos

Tabla 2A: Descripción de los estudios incluidos en el metaanálisis para triglicéridos

Autor	Grupo (n)	Triglicéridos (mg/dL)	
		Basal	Post intervención
Paranandi A., et al. (36)	Lovaza (EPA/DHA) (17)	N.R	63.2 (86.9) { 12 semanas }
	Placebo (19)	N.R	335(314)
Oliveira J.M., et al. (37)	Aceite de pescado (31)	174.5 (85.6)	141.7 (59.7) { 24 semanas }
	Placebo (35)	185 (90.9)	158.6 (59)
Capili, et al. (38)	Dieta + Aceite de pescado (8)	281 (69)	169 (133) { 16 semanas }
	Dieta + Placebo (10)	256 (75)	289 (129)
Peters B.S., et al. (39)	AGO3 (23)	492.4 (212.5)	342.7 (168.2) { 12 semanas }
	Placebo (25)	379.1 (97.4)	426 (272.7)
Thusgaard M., et al. (41)	Omacor (EPA/DHA) (25)	148 (85)	134.62 (85.91) { 12 semanas }
	Placebo (23)	147 (88.5)	178.91 (170.94)
Baril J. G., et al. (42)	AGO3 (26)	478.3 (230.3)	380.8 (203.7) { 12 semanas }
	Placebo (31)	407.4 (168.3)	433.9 (212.5)
De Truchis P., et al. (45)	Maxepa (EPA/DHA) + Dieta (58)	N.R	340 (180) { 16 semanas }

	Placebo + Dieta (62)	N.R	480 (310)
Carter V. M., et al. (47)	AGO3 + Dieta (5)	N.R	306 (162) { 14 semanas }
	Placebo + Dieta (6)	N.R	503 (421)
Wohl D. A., et al. (48)	AGO3 + Dieta + Ejercicio (26)	461	306 (162) { 16 semanas }
	Dieta + Ejercicio (26)	502	503 (421)
N.R = No refiere; AGO3 = Ácidos grasos omega-3; HDL = Lipoproteínas de alta densidad; EPA = Ácido Eicosapentaenoico; DHA = Ácido Docosahexaenoico; (n) = número de participantes.			

Tabla 2B: Estudios no incluidos en el metaanálisis para triglicéridos

Autor	Grupo (n)	Triglicéridos (mg/dL)

		Basal	Post intervención
Domingo P. et al. (34)	AGO3 (41)	336 (272.1, 424.3)*	187.2 (121.62-266.5)* { 48 semanas }
	Placebo (43)	332 (266 – 399)*	261.6 (192.5 – 396.3)*
Woods M. N., et al. (42)	AGO3 + Dieta (28)	180 (141, 396)*	110 (76, 220)* { 13 semanas }
	Placebo + Dieta (26)	175 (135, 222)*	205 (146, 283)*
Gerber J.G., et al. (43)	AGO3 (50)	665 (402, 2980)*	362 (136, 1278)* { 08 semanas }
	Fibratos (50)	694.5 (401, 1922)*	338.5 (103, 1476)*
Metkus T. S., et al. (46)	Lovaza (EPA/DHA) (24)	327 (223, 463)*	NR { 08 semanas }
	Placebo (24)	298 (246,384)*	NR
N.R = No refiere; AGO3 = Ácidos grasos omega-3; (n) = número de participantes. * Valores expresados en mediana.			

Tabla 2C: Descripción de los estudios incluidos en el metaanálisis para HDL

Autor	Grupo (n)	HDL (mg/dL)

		Basal	Post intervención
Oliveira J.M., et al. (37)	Aceite de pescado (31)	45.6 (13.5)	43.2 (12.7) { 24 semanas }
	Placebo (35)	45.5 (11.2)	43.6 (11.2)
Peters B.S., et al. (39)	AGO3 (23)	37.1 (8.5)	37.1 (10) { 12 semanas }
	Placebo (25)	37.9 (10)	37.8 (10)
Thusgaard M., et al. (41)	Omacor (EPA/DHA) (25)	61.8 (21.2)	63.8 (24.36) { 12 semanas }
	Placebo (23)	58.39 (15)	56.84 (17.01)
Baril J. G., et al. (44)	AGO3 (26)	38.7 (7.7)	38.7 (11.6) { 12 semanas }
	Placebo (31)	34.8 (11.6)	34.8 (7.7)
De Truchis P., et al. (45)	Maxepa (EPA/DHA) + Dieta (58)	98 (23)	106 (26) { 16 semanas }
	Placebo + Dieta (62)	47 (20)	105 (27)
N.R = No refiere; AGO3 = Ácidos grasos omega-3; HDL = Lipoproteínas de alta densidad; EPA = Ácido Eicosapentaenoico; DHA = Ácido Docosahexaenoico; (n) = número de participantes.			

Tabla 2D: Estudios no incluidos en el metaanálisis para HDL

Autor	Grupo (n)	HDL (mg/dL)	
		Basal	Post intervención
Domingo P. et al. (34)	AGO (41)	37.06 (30.5, 44.4)*	37.8 (33.9, 46.7)* {48 semanas}
	Placebo (43)	38.6 (34.3, 44.0)*	40.9 (32.8, 49.4)*
N.R = No refiere; AGO3 = Ácidos grasos omega-3; HDL = Lipoproteínas de alta densidad; EPA = Ácido Eicosapentaenoico; DHA = Ácido Docosahexaenoico; (n) = número de participantes. * Valores expresados en mediana.			

Tabla 2E: Descripción de los estudios incluidos para glucosa

Autor	Grupo (N)	Glucosa sérica (mg/dL)	
		Basal	Post intervención
Domingo P. et al. (34)	AGO3 (41)	91.8 (86.4 – 100.8)*	95.4 (84.6 – 102.6)* { 48 semanas }
	Placebo (43)	90.0 (88.2 – 104.4)*	91.8 (88.2 – 99.0)*
Hileman C. O., et al. (40)	AGO3 (18)	N.R	N.R { 24 semanas }
	Placebo (17)	N.R	N.R
Woods M. N., et al. (42)	AGO3 + Dieta (28)	94 (84, 105)*	95 (88, 108)* { 13 semanas }
	Placebo + Dieta (26)	95 (86, 102)*	93 (89, 102)*
Wohl D. A., et al. (48)	AGO3 + Dieta + Ejercicio (26)	107	103 { 16 semanas }
	Ejercicio + Dieta (26)	100	107
N.R = No refiere; AGO3 = Ácidos grasos omega-3; (n) = número de participantes.			
* Valores expresados en mediana.			

Tabla 2F: Descripción de los estudios incluidos para circunferencia abdominal

Autor	Grupo (n)	Circunferencia abdominal (cm)	
		Basal	Post intervención
Domingo P. et al. (34)	AGO3 (41)	92.0 (88.7, 97.5)*	92.0 (89.0, 99.5)* {48 semanas}
	Placebo (43)	91.0 (86.5, 96.5)*	92.0 (86.2, 97.5)*
Oliveira J.M., et al. (37)	Aceite de pescado (31)	89.2 (10.2)	89.4 (9.5) {24 semanas}
	Placebo (35)	85.0 (10.8)	84.7 (11.1)
N.R = No refiere; AGO3 = Ácidos grasos omega-3; (n) = número de participantes ; cm=centímetros.			

Tabla 2G: Descripción de los estudios incluidos para presión arterial

Presión arterial (mmHg)					
Autor	Grupo (n)	Basal		Post intervención	
		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Domingo P. et al. (34)	AGO3 (41)	110 (110, 120)	70 (60,70)	120 (110, 120)*	70 (65,75)* { 48 semanas }
	Placebo (43)	120 (110,127)	75 (70,80)	120(120,128)*	75 (70,80)*
N.R = No refiere; AGO3 = Ácidos grasos omega-3; (n) = número de participantes; mmHg=milímetro de mercurio; PAS=Presión arterial sistólica; PAD= Presión arterial diastólica.					

Tabla 3: Descripción de los eventos adversos reportados en los estudios incluidos

Autor	Desenlace secundario	
	Grupo Intervención	Grupo Control
Domingo P. et al. (34)	Evento adverso leve n=13/41 (32%)	Evento adverso leve n=18/43 (42%)
Amador-Licona N., et al. (35)	NR	NR
Paranandi, et al. (36)	NR	NR
Oliveira J.M., et al. (37)	NR	NR
Capili, et al. (38)	Evento adverso leve n=2/8 (25%)	Evento adverso leve n=1/10 (10%)
Peters B.S., et al. (39)	Evento adverso leve n=12/23 (52%)	Evento adverso leve n=14/25 (56%)
Hileman C. O., et al. (40)	No se presentó ningún evento adverso	No se presentó ningún evento adverso
Thusgaard M., et al. (41)	No se presentó ningún evento adverso	No se presentó ningún evento adverso
Woods M. N., et al. (42)	NR	NR
Gerber J.G., et al. (43)	Evento adverso leve-moderado n=1/50 (2%)	Evento adverso leve n=3/50 (6%)
Baril J. G., et al. (44)	Evento adverso leve n=13/26 (50%)	NR
De Truchis P., et al. (45)	Evento adverso leve n=19/58 (33%)	Evento adverso leve n=27/62 (44%)
Metkus T. S., et al. (46)	Evento adverso leve n=4/24 (17%)	Evento adverso leve n=6/24 (25%)
Carter V. M., et al. (47)	NR	NR
Wohl D. A., et al. (48)	Evento adverso leve-moderado n=1/26 (4%)	NR

n = número de participantes, NR= No reportó.

Figura 1: Flujograma de artículos seleccionados.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Amador Ticona et al. 2016	?	?	?	?	?	+	?
Baril et al. 2007	+	?	?	?	+	+	+
Capili et al. 2013	+	+	+	+	+	+	?
Carter et al. 2006	+	?	+	+	+	+	+
De Truchis et al. 2007	?	?	+	+	+	+	?
Domingo et al. 2018	+	?	+	+	+	+	?
Gerber et al. 2008	+	?	?	?	?	+	+
Hileman et al. 2012	?	?	+	+	+	+	?
Metkus et al. 2006	+	+	+	+	+	+	?
Oliveira et al. 2014	+	?	?	+	+	+	?
Paranandi et al 2014	+	?	+	+	+	+	?
Peters et al. 2012	+	?	+	+	+	+	+
Thusgaard et al. 2009	+	?	+	+	+	+	?
Wohl et al. 2005	+	?	?	?	+	+	+
Woods et al. 2009	+	?	?	?	+	+	?

Figura 2: Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Figura 3A: Subgrupo 1 - Metaanálisis de medias estandarizadas (Cohen-d) de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los niveles basales de triglicéridos.

Figura 3B: Subgrupo 1 - Metaanálisis de medias no estandarizadas de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los niveles basales de triglicéridos.

Figura 4A: Subgrupo 2 - Metaanálisis de medias estandarizadas (Cohen-d) de la suplementación con ácidos grasos omega-3 según los niveles basales de triglicéridos.

Figura 5A: Subgrupo 3 - Metaanálisis de medias estandarizadas (Cohen-d) según la concentración de ácidos grasos omega-3 utilizada al día sobre los niveles basales de triglicéridos.

Figura 5B: Subgrupo 3 - Metaanálisis de medias no estandarizadas según la concentración de ácidos grasos omega-3 utilizada al día sobre los niveles basales de triglicéridos.

Figura 6: Gráfico de embudo para el metaanálisis global de triglicéridos.

Figura 7A: Metaanálisis de medias estandarizadas (Cohen-d) de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los niveles basales de HDL.

Figura 7B: Metaanálisis de medias no estandarizadas de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los niveles basales de HDL.

Figura 8: Gráfico de embudo para el metaanálisis global de HDL.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Estrategia de búsqueda de PUBMED

Elementos de búsqueda	Términos comunes	Términos controlados	#
POBLACIÓN	VIH/SIDA	<p>"HIV"[MH] OR "Human Immunodeficiency Virus"[MH] OR "Human Immunodeficiency Viruses"[MH] OR "Immunodeficiency Virus, Human"[MH] OR "Immunodeficiency Viruses, Human"[MH] OR "Virus, Human Immunodeficiency"[MH] OR "Viruses, Human Immunodeficiency"[MH] OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III"[MH] OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III"[MH] OR "LAV-HTLV-III"[MH] OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III"[MH] OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III"[MH] OR "Lymphadenopathy-Associated Virus"[MH] OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses"[MH] OR "Lymphadenopathy Associated Virus"[MH] OR "Virus, Lymphadenopathy-Associated"[MH] OR "Viruses, Lymphadenopathy-Associated"[MH] OR "Human T Lymphotropic Virus Type III"[MH] OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III"[MH] OR "AIDS Virus"[MH] OR "AIDS Viruses"[MH] OR "Virus, AIDS"[MH] OR "Viruses, AIDS"[MH] OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus"[MH] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus"[MH] OR "HTLV-III" [MH] OR "HIV-1"[MH] OR "Human immunodeficiency virus 1"[MH] OR "HIV-1"[MH] OR "Immunodeficiency Virus Type 1, Human"[MH] OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1"[MH] OR "HIV-2"[MH] OR "Immunodeficiency Virus Type 2, Human"[MH] OR "Human Immunodeficiency Virus Type 2"[MH] OR "Human immunodeficiency virus 2"[MH] OR "Human T-Lymphotropic Virus Type IV"[MH] OR "LAV-2"[MH] OR "HIV-II"[MH] OR "HTLV-IV"[MH] OR "Human T Lymphotropic Virus Type IV"[MH] OR "SBL-6669"[MH] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[MH] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[MH] OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome"[MH] OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome"[MH] OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome"[MH] OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndromes"[MH] OR "Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired"[MH] OR "Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired"[MH] OR "Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency"[MH] OR "Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency"[MH] OR "Immunodeficiency Syndrome, Acquired"[MH] OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes"[MH] OR "Immunodeficiency Syndromes, Acquired"[MH] OR "Syndrome, Acquired Immunodeficiency"[MH] OR "Syndromes, Acquired Immunodeficiency"[MH] OR "AIDS"[MH]</p>	#1

TARGA	"Antiretroviral Therapy, Highly Active"[MH] OR "Highly Active Antiretroviral Therapy"[MH] OR "HAART"[MH] OR "Anti-HIV Agents"[MH] OR "Agents, Anti-HIV"[MH] OR "Anti HIV Agents"[MH] OR "Anti-AIDS Agents"[MH] OR "Agents, Anti- AIDS"[MH] OR "Anti AIDS Agents"[MH] OR "Anti- HIV Drugs"[MH] OR "Anti HIV Drugs"[MH] OR "Drugs, Anti-HIV"[MH] OR "AIDS Drugs"[MH] OR "Drugs, AIDS"[MH] OR "Anti-AIDS Drugs"[MH] OR "Anti AIDS Drug"[MH] OR "Drugs, Anti-AIDS"[MH] OR "Drug Therapy, Combination"[MH] OR "Combination Chemotherapy"[MH] OR "Drug Polytherapy"[MH] OR "Drug Polytherapies"[MH] OR "Polytherapies, Drug"[MH] OR "Polytherapy, Drug"[MH] OR "Therapy, Combination Drug"[MH] OR "Combination Drug Therapy"[MH] OR "Combination Drug Therapies"[MH] OR "Drug Therapies, Combination"[MH] OR "Therapies, Combination Drug"[MH]	#2
INTEGRACIÓN	#1 AND #2	#3
SÍNDROME METABÓLICO	"Metabolic Syndrome"[MH] OR "Metabolic Syndromes"[MH] OR "Syndrome, Metabolic"[MH] OR " Syndromes, Metabolic"[MH] OR "Metabolic Syndrome X"[MH] OR " Syndrome X, Metabolic"[MH] OR "Insulin Resistance Syndrome X"[MH] OR " Syndrome X, Insulin Resistance"[MH] OR "Metabolic X Syndrome"[MH] OR "Syndrome, Metabolic X"[MH] OR "X Syndrome, Metabolic"[MH] OR "Dysmetabolic Syndrome X"[MH] OR "Syndrome X, Dysmetabolic"[MH] OR "Metabolic Cardiovascular Syndrome"[MH] OR "Cardiovascular Syndrome, Metabolic"[MH] OR "Cardiovascular Syndromes, Metabolic"[MH] OR "Syndrome, Metabolic Cardiovascular"[MH]	#4
DISLIPIDEMIAS	"Dyslipidemias"[MH] OR "Dyslipidemias"[MH] OR "Dyslipidemia"[MH] OR "Dyslipoproteinemias"[MH] OR "Dyslipoproteinemia"[MH] OR "Hyperlipidemias"[MH] OR "Hyperlipemias"[MH] OR "Hyperlipemia"[MH] OR "Lipidemia"[MH] OR "Lipidemias"[MH] OR "Lipemia"[MH] OR "Lipemias"[MH] OR "Hypertriglyceridemia"[MH] OR "Hypertriglyceridemia"[MH] OR "Hypertriglyceridemias"[MH] OR "Triglycerides"[MH] OR "Triacylglycerol"[MH] OR "Triacylglycerols"[MH] OR "Lipoproteins, HDL"[MH] OR "Lipoproteins, HDL"[MH] OR "HDL Lipoproteins"[MH] OR "Heavy Lipoproteins"[MH] OR "Lipoproteins, Heavy"[MH] OR "High-Density Lipoproteins"[MH] OR "High Density Lipoproteins"[MH] OR "Lipoproteins, High- Density"[MH] OR "alpha-Lipoproteins"[MH] OR "alpha Lipoproteins"[MH] OR "alpha-1 Lipoprotein"[MH] OR "Cholesterol, HDL"[MH] OR "HDL Cholesterol"[MH] OR "alpha-Lipoprotein Cholesterol"[MH] OR "alpha Lipoprotein Cholesterol"[MH] OR "Cholesterol, alpha- Lipoprotein"[MH] OR "High Density Lipoprotein Cholesterol"[MH] OR "Cholesterol, HDL2"[MH] OR "HDL2 Cholesterol"[MH] OR "HDL(2) Cholesterol"[MH] OR "Cholesterol, HDL3"[MH] OR "HDL3 Cholesterol"[MH] OR "HDL(3) Cholesterol"[MH] OR "High-Density Lipoproteins, Pre- beta"[MH] OR "High Density Lipoproteins, Pre	#5

	<p>beta"[MH] OR "Lipoproteins, Pre-beta High-Density"[MH] OR "Pre-beta High-Density Lipoproteins"[MH] OR "PreBeta-HDL"[MH] OR "PreBeta HDL"[MH] OR "Pre-beta HDL"[MH] OR "HDL, Pre-beta"[MH] OR "Pre beta HDL"[MH] OR "Pre-beta High-Density Lipoprotein"[MH] OR "High-Density Lipoprotein, Pre-beta"[MH] OR "Pre beta High Density Lipoprotein"[MH] OR "Lipoprotein, Pre-beta HDL"[MH] OR "HDL Lipoprotein, Pre-beta"[MH] OR "Lipoprotein, Pre beta HDL"[MH] OR "Pre-beta HDL Lipoprotein"[MH] OR "Nascent HDL"[MH] OR "HDL, Nascent"[MH] OR "High-Density Lipoprotein, Pre-beta1"[MH] OR "High Density Lipoprotein, Pre beta1"[MH] OR "Pre-beta1 High-Density Lipoprotein"[MH] OR "Pre beta1 High Density Lipoprotein"[MH] OR "Pre-beta1 HDL"[MH] OR "HDL, Pre-beta1"[MH] OR "Pre beta1 HDL"[MH]</p>	
HIPERTENSIÓN	<p>"Hypertension"[Mesh] OR "High Blood Pressure"[MH] OR "High Blood Pressures"[MH] OR "Blood Pressure, High"[MH] OR "Blood Pressures, High"[MH] OR "Vascular Resistance"[MH] OR "Resistance, Vascular"[MH] OR "Peripheral Resistance, Total"[MH] OR "Systemic Vascular Resistance"[MH] OR "Peripheral Resistance"[MH] OR "Blood Pressure"[MH] OR "Diastolic Pressure*"[MH] OR "Pulse Pressure"[MH] OR "Systolic Pressure*"[MH]</p>	#6
OBESIDAD	<p>"Obesity, Abdominal"[MH] OR "Abdominal Obesity"[MH] OR "Abdominal Obesities"[MH] OR "Obesities, Abdominal"[MH] OR "Central Obesity"[MH] OR "Central Obesities"[MH] OR "Obesities, Central"[MH] OR "Obesity, Central"[MH] OR "Obesity, Visceral"[MH] OR "Obesities, Visceral"[MH] OR "Visceral Obesity"[MH] OR "Visceral Obesities"[MH] OR "Anthropometry"[MH] OR "Body Fat Distribution"[MH] OR "Distribution, Body Fat" [MH] OR "Fat Distribution, Body" [MH] OR "Body Fat Patterning" [MH] OR "Fat Patterning, Body" [MH] OR "Patterning, Body Fat" [MH] OR "Waist Circumference"[MH] OR "Waist Circumferences"[MH] OR "Circumference, Waist"[MH] OR "Circumferences, Waist"[MH] OR "Lipid Accumulation Product"[MH] OR "Accumulation Product, Lipid"[MH] OR "Accumulation Products, Lipid"[MH] OR "Lipid Accumulation Products"[MH] OR "Product, Lipid Accumulation"[MH] OR "Products, Lipid Accumulation"[MH] OR "Body Size"[MH] OR "Body Sizes"[MH] OR "Size, Body"[MH] OR "Sizes, Body"[MH] OR "Body Constitution"[MH] OR "Body Constitutions"[MH] OR "Constitution, Body"[MH] OR "Constitutions, Body"[MH] OR "Body Weights and Measures"[MH] OR "Body Measure"[MH] OR "Body Measures"[MH] OR "Measure, Body"[MH] OR "Measures, Body"[MH] OR "Body Mass Index"[MH] OR "Index, Body Mass"[MH] OR "Index, Quetelet"[MH] OR "Quetelet Index"[MH] OR "Quetelets Index"[MH]</p>	#7
HIPERGLICEMIA	<p>"Hyperglycemia"[MH] OR "Postprandial Hyperglycemia*"[MH] OR "Hyperglycemia, postprandial"[MH] OR "Glucose"[MH] OR "Glucose"[MH] OR "D-Glucose"[MH] OR "D Glucose"[MH] OR "Dextrose"[MH] OR "Anhydrous</p>	#8

	Dextrose"[MH] OR "L-Glucose"[MH] OR "L Glucose"[MH] OR "Glucose Monohydrate"[MH] OR "Blood Glucose"[MH] OR "Glucose, Blood"[MH] OR "Blood Sugar"[MH] OR "Diabetes Mellitus"[MH] OR "Glucose Intolerance"[MH] OR "Impaired Glucose Tolerance*"[MH] OR "Insulin Resistance"[MH]	
INTEGRACIÓN	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	#9
INTERVENCIÓN	<p>ACIDOS OMEGA-3</p> <p>"Fatty Acids, Omega-3"[MH] OR "Omega 3"[MH] OR "Omega 3 Fatty Acids"[MH] OR "Omega-3 Fatty Acids"[MH] OR "n-3 Fatty Acid"[MH] OR "n-3 Fatty Acids"[MH] OR "n 3 Fatty Acid"[MH] OR "n 3 Fatty Acids"[MH] OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid"[MH] OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid"[MH] OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid"[MH] OR "PUFA, n3"[MH] OR "n-3 PUFA"[MH] OR "n 3 PUFA"[MH] OR "n3 PUFA"[MH] OR "n3 Oils"[MH] OR "n-3 Oils"[MH] OR "n 3 Oils"[MH] OR "n3 Fatty Acid"[MH] OR "Fatty Acids"[MH] OR "Fatty Acids"[MH] OR "Acids, Fatty"[MH] OR "Fatty Acids, Esterified"[MH] OR "Acids, Esterified Fatty"[MH] OR "Esterified Fatty Acids"[MH] OR "Fatty Acids, Saturated"[MH] OR "Acids, Saturated Fatty"[MH] OR "Saturated Fatty Acids"[MH] OR "Aliphatic Acids"[MH] OR "Acids, Aliphatic"[MH] OR "Fish Oils"[MH] OR "Fish Oils"[MH] OR "Oils, Fish"[MH] OR "Fish Oil"[MH] OR "Oil, Fish"[MH] OR "Fish Liver Oils"[MH] OR "Liver Oils, Fish"[MH] OR "Oils, Fish Liver"[MH]</p> <p>Ácido alfa-linolénico (ALA)</p> <p>Ácido docosapentaenoico (DPA)</p> <p>Ácido docosahexaenoico (DHA)</p> <p>Ácido estearidónico (SDA)</p> <p>Ácido eicosatetraenoico (ETA)</p> <p>Ácido eicosapentaenoico (EPA)</p>	<p>#10</p> <p>#11</p> <p>#12</p> <p>#13</p> <p>#14</p> <p>#15</p> <p>#16</p>
INTEGRACIÓN	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	#17
INTEGRACIÓN	#3 AND #9 AND #17	#18

Elementos de búsqueda	Términos comunes	Términos controlados y términos libres	#
POBLACIÓN	VIH/SIDA	'immunodeficiency associated virus' OR 'immunodeficiency viruses, primate' OR 'lav' OR 'lymphadenopathy associated retrovirus' OR 'virus, lymphadenopathy associated' OR 'human immunodeficiency virus' OR 'human immunodeficiency virus 1' OR 'human immunodeficiency virus 2'	#1
	TARGA	'highly active antiretroviral therapy-induced' OR 'highly active antiretroviral therapy' OR 'haart' OR 'antiretroviral therapy, highly active' OR 'highly active antiretroviral therapy' OR 'drug therapy-induced' OR 'drug therapy' OR 'drug therapy' OR 'drug treatment' OR 'medicament therapy' OR 'medicament treatment' OR 'medication' OR 'medicinal therapy' OR 'medicinal treatment' OR 'pharmaceutical therapy' OR 'pharmaceutical treatment' OR 'pharmaco-therapy' OR 'pharmaco-treatment' OR 'pharmacological therapy' OR 'pharmacological treatment' OR 'pharmacotherapy' OR 'pharmacotreatment' OR 'therapeutic uses' OR 'therapy, drug' OR 'therapy, pharmacological' OR 'treatment, drug' OR 'treatment, pharmacological' OR 'highly active antiretroviral therapy-induced' OR 'highly active antiretroviral therapy' OR 'haart' OR 'antiretroviral therapy, highly active' OR 'highly active antiretroviral therapy'	#2
	INTEGRACIÓN	#1 AND #2	#3
	SÍNDROME METABÓLICO	'metabolic syndrome x-induced' OR 'metabolic syndrome x' OR 'insulin resistance syndrome' OR 'metabolic syndrome' OR 'metabolic syndrome x' OR 'syndrome x, metabolic'	#4
	DISLIPIDEMIAS	'dyslipidemia-induced' OR 'dyslipidemia' OR 'dyslipaemia' OR 'dyslipemia' OR 'dyslipidaemia' OR 'dyslipidaemias' OR 'dyslipidemia' OR 'dyslipidemias' OR 'lipidaemia, dys' OR 'lipidemia, dys' OR 'hyperlipidemia-induced' OR 'hyperlipidemia' OR 'hyperlipaemia' OR 'hyperlipemia' OR 'hyperlipidaemia' OR 'hyperlipidaemia type ii' OR 'hyperlipidaemia type iii' OR 'hyperlipidaemia type v' OR 'hyperlipidaemias' OR 'hyperlipidemia' OR 'hyperlipidemia type ii' OR 'hyperlipidemia type v' OR 'hyperlipidemias' OR 'hyperlipidemic' OR 'lipaemia' OR 'lipemia' OR 'lipidaemia' OR 'lipidemia' OR 'hypertriglyceridemia- induced' OR 'hypertriglyceridemia' OR 'hypertriglyceridaemia' OR 'hypertriglyceridemia' OR 'idiopathic familial hypertriglyceridaemia' OR 'idiopathic familial hypertriglyceridemia' OR 'mckusick 14575' OR 'triglyceride storage disease' OR 'triglyceridemia' OR 'triacylglycerol-induced' OR 'triacylglycerol' OR 'triglyceride' OR 'high density lipoprotein-induced' OR 'high density lipoprotein' OR 'hdl' OR 'alpha 7 lipoprotein' OR 'alpha lipoprotein' OR 'high density lipoprotein' OR 'high density lipoprotein phospholipid' OR 'lipoprotein, alpha' OR 'lipoprotein, high density' OR 'lipoproteins, hdl' OR 'pre alpha lipoprotein' OR 'very high density lipoprotein' OR 'hypercholesterolemia-induced' OR	#5

		'hypercholesterolemia' OR 'cholesteremia' OR 'cholesterinemia' OR 'cholesterolemia' OR 'hypercholesteremia' OR 'hypercholesterinaemia' OR 'hypercholesterinemia' OR 'hypercholesterolaemia' OR 'hypercholesterolemia'	
	HIPERTENSIÓN	'hypertension-induced' OR 'hypertension' OR 'htn (hypertension)' OR 'acute hypertension' OR 'arterial hypertension' OR 'blood pressure, high' OR 'cardiovascular hypertension' OR 'controlled hypertension' OR 'endocrine hypertension' OR 'high blood pressure' OR 'high renin hypertension' OR 'hypertension' OR 'hypertensive disease' OR 'hypertensive effect' OR 'hypertensive response' OR 'neurogenic hypertension' OR 'preexistent hypertension' OR 'refractory hypertension' OR 'salt high blood pressure' OR 'salt hypertension' OR 'secondary hypertension' OR 'systemic hypertension' OR 'elevated blood pressure-induced' OR 'elevated blood pressure' OR 'blood pressure, increased' OR 'elevated blood pressure' OR 'increased blood pressure'	#6
	OBESIDAD	'abdominal obesity-induced' OR 'abdominal obesity' OR 'abdominal adiposity' OR 'abdominal obesity' OR 'obesity, abdominal' OR 'waist circumference- induced':de,ab,ti OR 'waist circumference' OR 'waist circumference' OR 'waist size' OR 'body size-induced' OR 'body size' OR 'body size' OR 'body constitution- induced' OR 'body constitution' OR 'body condition' OR 'body constitution' OR 'anthropometry-induced' OR 'antropometry' OR 'body measurement' OR 'body mass- induced' OR 'body mass' OR 'bmi (body mass index)' OR 'quetelet index' OR 'body ban mass' OR 'body mass' OR 'body mass index' OR 'bmi chart-induced' OR 'bmi chart' OR 'bmi chart' OR 'body mass index chart'	#7
	HIPERGLICEMIA	'hyperglycemia-induced' OR 'hyperglycemia' OR 'glucose blood level, elevated' OR 'glycemia, hyper' OR 'hyperglucemia' OR 'hyperglycaemia' OR 'hyperglycemia' OR 'hyperglycemic syndrome' OR 'glucose blood level-induced' OR 'glucose blood level' OR 'blood glucose' OR 'blood glucose level' OR 'blood serum glucose' OR 'blood sugar' OR 'blood sugar level' OR 'glucosaemia' OR 'glucose blood level' OR 'glucose, blood' OR 'glucose, plasma' OR 'glucosemia' OR 'glycaemia' OR 'glycemia' OR 'normoglycaemia' OR 'normoglycemia' OR 'plasma glucose' OR 'postprandial glycaemia' OR 'postprandial glycemia' OR 'serum glucose' OR 'serum sugar' OR 'insulin resistance-induced' OR 'insulin resistance' OR 'insulin resistance' OR 'resistance, insuline' OR 'glucose intolerance-induced' OR 'glucose intolerance' OR 'glucose intolerance'	#8
	INTEGRACIÓN	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	#9
INTERVENCIÓN	ACIDOS OMEGA-3	'omega 3 fatty acid-induced' OR 'omega 3 fatty acid' OR 'bilantin omega' OR 'conchol 36' OR 'eicosa e' OR 'eicosapen' OR 'epaisdin' OR 'epanova' OR 'fatty acids, omega 3' OR 'fatty acids, omega-3' OR 'n 3 fatty acid' OR 'n 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega 3' OR 'omega 3 carboxylic acid' OR 'omega 3 carboxylic acids' OR 'omega 3 fatty acid' OR 'omega 3 feingold' OR 'omega 3 plus' OR 'omega 3 polyunsaturated fatty acid'	#10

	OR 'omega forte' OR 'omega-3-carboxylic acids' OR 'omega3 polyunsaturated fatty acid' OR 'sakana' OR 'sanhelios omega 3' OR 'fatty acid-induced' OR 'fatty acid' OR 'ffa' OR 'fatty acid' OR 'fatty acid, free' OR 'fatty acids' OR 'fatty acids, nonesterified' OR 'free fatty acid' OR ' ' OR 'non esterified fatty acid' OR 'nonesterified fatty acid' OR 'nonesterized fatty acid' OR 'phosphatide fatty acid' OR 'phospholipid fatty acid' OR 'triglyceride fatty acid' OR 'unesterified fatty acid' OR 'fish oil-induced' OR 'fish oil' OR 'ameu' OR 'efamed' OR 'epax' OR 'epax 5000' OR 'feniko' OR 'fish oil' OR 'fish oils' OR 'himega' OR 'k 85' OR 'k 85 fish oil preparation' OR 'lachs 550' OR 'lipitac' OR 'maxepa' OR 'olemar' OR 'optimepa' OR 'pikaso' OR 'promega' OR 'super epa' OR 'superepa' OR 'tuna oil'	
Ácido alfa-linolénico (ALA)	'linolenic acid-induced' OR 'linolenic acid' OR '9, 12, 15 octadecatrienoic acid' OR 'alpha linolenic acid' OR 'alpha-linolenic acid' OR 'delta9, 12, 15 octadecatrienoic acid' OR 'linolenate' OR 'linolenic acid' OR 'linolenic acids'	#11
Ácido docosapentaenoico (DPA)	'docosapentaenoic acid-induced' OR 'docosapentaenoic acid' OR 'docosapentaenoic acid'	#12
Ácido docosahexaenoico (DHA)	'docosahexaenoic acid-induced' OR 'docosahexaenoic acid' OR 'dhasco' OR 'docosahexaenoate' OR 'docosahexaenoic acid' OR 'docosahexaenoic acids' OR 'docosahexenoic acid'	#13
Ácido estearidónico (SDA)	'stearidonic acid-induced' OR 'stearidonic acid' OR '6, 9, 12, 15 octadecatetraenoic acid' OR 'stearidonic acid'	#14
Ácido eicosatetraenoico (ETA)	'icosatetraenoic acid-induced' OR 'icosatetraenoic acid' OR 'eicosatetraenoate' OR 'eicosatetraenoic acid' OR 'icosatetraenoic acid'	#15
Ácido eicosapentaenoico (EPA)	'icosapentaenoic acid-induced' OR 'icosapentaenoic acid' OR '5, 8, 11, 14, 17 eicosapentaenoic acid' OR '5, 8, 11, 14, 17 icosapentaenoic acid' OR '5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoic acid' OR 'eicosa 5, 8, 11, 14, 17 pentaene carboxylic acid' OR 'eicosa 5, 8, 11, 14, 17 pentaenoic acid' OR 'eicosapentaenoate' OR 'eicosapentaenoic acid' OR 'eicosapentaenoic acid' OR 'eicosa 5, 8, 11, 14, 17 pentaenoic acid' OR 'icosapent' OR 'icosapentaenoate' OR 'icosapentaenoic acid' OR 'omega 3 eicosapentaenoic acid'	#16
INTEGRACIÓN	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	#17
INTEGRACIÓN	#3 AND #9 AND #17	#18

Elementos de búsqueda	Términos comunes	Términos controlados y términos libres	#
POBLACIÓN	VIH/SIDA	TS=("HIV" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "LAV-HTLV-III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus" OR "HTLV-III" OR "HIV-1" OR "Human immunodeficiency virus 1" OR "HIV-I" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1" OR "HIV-2" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 2" OR "Human immunodeficiency virus 2" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type IV" OR "LAV-2" OR "HIV-II" OR "HTLV-IV" OR "Human T Lymphotropic Virus Type IV" OR "SBL-6669" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndromes" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "AIDS")	#1
	TARGA	TS=("Highly Active Antiretroviral Therapy " OR "HAART" OR "Anti-HIV Agents" OR "Anti HIV Agents" OR "Anti-AIDS Agents" OR "Anti AIDS Agents" OR "Anti-HIV Drugs" OR "Anti HIV Drugs" OR "AIDS Drugs" OR "Anti-AIDS Drugs" OR "Anti AIDS Drug" OR "Combination Drug Therapy" OR "Combination Chemotherapy" OR "Drug Polytherapy" OR "Drug Polytherapies" OR "Combination Drug Therapies")	#2
	INTEGRACIÓN	#1 AND #2	#3
	SÍNDROME METABÓLICO	TS=("Metabolic Syndrome" OR "Metabolic Syndromes" OR "Metabolic Syndrome X" OR "Insulin Resistance Syndrome X" OR "Metabolic X Syndrome" OR "Dysmetabolic Syndrome X" OR "Metabolic Cardiovascular Syndrome")	#4
	DISLIPIDEMIAS	TS=("Dyslipidemias" OR "Dyslipidemia" OR "Dyslipoproteinemias" OR "Dyslipoproteinemia" OR "Hyperlipidemias" OR "Hyperlipemias" OR "Hyperlipemia" OR "Lipidemia" OR "Lipidemias" OR "Lipemia" OR "Lipemias" OR "Hypertriglyceridemia" OR "Hypertriglyceridemia" OR "Hypertriglyceridemias" OR "Triglycerides" OR "Triacylglycerol" OR "Triacylglycerols" OR "HDL Lipoproteins" OR "Heavy Lipoproteins" OR "High-Density Lipoproteins" OR "High Density Lipoproteins" OR "alpha-Lipoproteins" OR "alpha Lipoproteins" OR "alpha-1 Lipoprotein" OR "HDL Cholesterol" OR "alpha-Lipoprotein Cholesterol" OR "alpha Lipoprotein Cholesterol" OR "High Density	#5

		Lipoprotein Cholesterol" OR "HDL2 Cholesterol" OR "HDL(2) Cholesterol" OR "HDL3 Cholesterol" OR "HDL(3) Cholesterol" OR "Pre-beta High-Density Lipoproteins" OR "PreBeta-HDL" OR "PreBeta HDL" OR "Pre-beta HDL" OR "Pre beta HDL" OR "Pre-beta High-Density Lipoprotein" OR "Pre beta High Density Lipoprotein" OR "Pre-beta HDL Lipoprotein" OR "Nascent HDL" OR "Pre-beta1 High-Density Lipoprotein" OR "Pre beta1 High Density Lipoprotein" OR "Pre-beta1 HDL" OR "Pre beta1 HDL")	
	HIPERTENSIÓN	TS=("Hypertension" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures" OR "Vascular Resistance" OR "Systemic Vascular Resistance" OR "Peripheral Resistance" OR "Blood Pressure" OR "Diastolic Pressure*" OR "Pulse Pressure" OR "Systolic Pressure")	#6
	OBESIDAD	TS=("Abdominal Obesity" OR "Abdominal Obesitys" OR "Central Obesity" OR "Central Obesitys" OR "Visceral Obesity" OR "Visceral Obesitys" OR "Anthropometry" OR "Body Fat Distribution" OR "Body Fat Patterning" OR "Waist Circumference" OR "Waist Circumferences" OR "Lipid Accumulation Product" OR "Lipid Accumulation Products" OR "Body Size" OR "Body Sizes" OR "Body Constitution" OR "Body Constitutions" OR "Body Weights and Measures" OR "Body Measure" OR "Body Measures" OR "Body Mass Index" OR "Quetelet Index" OR "Quetelets Index")	#7
	HIPERGLICEMIA	TS = ("Hyperglycemia" OR "Postprandial Hyperglycemia" OR "Hyperglycemia, postprandial" OR "Glucose" OR "D-Glucose" OR "D Glucose" OR "Dextrose" OR "Anhydrous Dextrose" OR "L-Glucose" OR "L Glucose" OR "Glucose Monohydrate" OR "Blood Glucose" OR "Glucose, Blood" OR "Blood Sugar" OR "Diabetes Mellitus" OR "Glucose Intolerance" OR "Impaired Glucose Tolerance" OR "Insulin Resistance")	#8
	INTEGRACIÓN	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	#9
INTERVENCIÓN	ACIDOS OMEGA-3	TS=("Omega 3" OR "Omega 3 Fatty Acids" OR "Omega-3 Fatty Acids" OR "n-3 Fatty Acid" OR "n-3 Fatty Acids" OR "n 3 Fatty Acid" OR "n 3 Fatty Acids" OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n 3 PUFA" OR "n3 PUFA" OR "n3 Oils" OR "n-3 Oils" OR "n 3 Oils" OR "n3 Fatty Acid" OR "Fatty Acids" OR "Esterified Fatty Acids" OR "Saturated Fatty Acids" OR "Aliphatic Acids" OR "Fish Oils" OR "Fish Oil" OR "Fish Liver Oils")	#10
	Ácido alfa-linolénico (ALA)	TS=("alpha-Linolenic Acid" OR "alpha Linolenic Acid" OR "Linolenate")	#11
	Ácido docosapentaenoico (DPA)	TS=("docosapentaenoic acid")	#12
	Ácido docosahexaenoico (DHA)	TS=("docosahexaenoic acid")	#13
	Ácido estearidónico (SDA)	TS=("stearidonic acid")	#14
	Ácido eicosatetraenoico (ETA)	TS=("eicosatetraenoic acid")	#15

Ácido eicosapentaenoico (EPA)	TS=("Eicosapentaenoic Acid" OR "omega-3-Eicosapentaenoic Acid" OR "Timnodonic Acid")	#16
INTEGRACIÓN	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	#17
INTEGRACIÓN	#3 AND #9 AND #17	#18

Estrategia de búsqueda de SCOPUS

Elementos de búsqueda	Términos comunes	Términos controlados y términos libres	#
POBLACIÓN	VIH/SIDA	TITLE-ABS-KEY("HIV" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "LAV-HTLV-III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus" OR "HTLV-III" OR "HIV-1" OR "Human immunodeficiency virus 1" OR "HIV-I" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1" OR "HIV-2" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 2" OR "Human immunodeficiency virus 2" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type IV" OR "LAV-2" OR "HIV-II" OR "HTLV-IV" OR "Human T Lymphotropic Virus Type IV" OR "SBL-6669" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndromes" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "AIDS")	#1
	TARGA	TITLE-ABS-KEY("Highly Active Antiretroviral Therapy " OR "HAART" OR "Anti-HIV Agents" OR "Anti HIV Agents" OR "Anti-AIDS Agents" OR "Anti AIDS Agents" OR "Anti-HIV Drugs" OR "Anti HIV Drugs" OR "AIDS Drugs" OR "Anti-AIDS Drugs" OR "Anti AIDS Drug" OR "Combination Drug Therapy" OR "Combination Chemotherapy" OR "Drug Polytherapy" OR "Drug Polytherapies" OR "Combination Drug Therapies")	#2
	INTEGRACIÓN	#1 AND #2	#3
	SÍNDROME METABÓLICO	TITLE-ABS-KEY("Metabolic Syndrome" OR "Metabolic Syndromes" OR "Metabolic Syndrome X" OR "Insulin Resistance Syndrome X" OR "Metabolic X Syndrome" OR "Dysmetabolic Syndrome X" OR "Metabolic Cardiovascular Syndrome")	#4
	DISLIPIDEMIAS	TITLE-ABS-KEY("Dyslipidemias" OR "Dyslipidemia" OR "Dyslipoproteinemias" OR "Dyslipoproteinemia" OR "Hyperlipidemias" OR "Hyperlipemias" OR "Hyperlipemia" OR "Lipidemia" OR "Lipidemias" OR "Lipemia" OR "Lipemias" OR "Hypertriglyceridemia" OR "Hypertriglyceridemia" OR "Hypertriglyceridemias" OR "Triglycerides" OR "Triacylglycerol" OR "Triacylglycerols" OR "HDL Lipoproteins" OR "Heavy	#5

		<p>Lipoproteins" OR "High-Density Lipoproteins" OR "High Density Lipoproteins" OR "alpha-Lipoproteins" OR "alpha Lipoproteins" OR "alpha-1 Lipoprotein" OR "HDL Cholesterol" OR "alpha-Lipoprotein Cholesterol" OR "alpha Lipoprotein Cholesterol" OR "High Density Lipoprotein Cholesterol" OR "HDL2 Cholesterol" OR "HDL(2) Cholesterol" OR "HDL3 Cholesterol" OR "HDL(3) Cholesterol" OR "Pre-beta High-Density Lipoproteins" OR "PreBeta-HDL" OR "PreBeta HDL" OR "Pre-beta HDL" OR "Pre beta HDL" OR "Pre-beta High-Density Lipoprotein" OR "Pre beta High Density Lipoprotein" OR "Pre-beta HDL Lipoprotein" OR "Nascent HDL" OR "Pre-beta1 High-Density Lipoprotein" OR "Pre beta1 High Density Lipoprotein" OR "Pre-beta1 HDL" OR "Pre beta1 HDL")</p>	
	HIPERTENSIÓN	<p>TITLE-ABS-KEY("Hypertension" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures" OR "Vascular Resistance" OR "Systemic Vascular Resistance" OR "Peripheral Resistance" OR "Blood Pressure" OR "Diastolic Pressure*" OR "Pulse Pressure" OR "Systolic Pressure")</p>	#6
	OBESIDAD	<p>TITLE-ABS-KEY("Abdominal Obesity" OR "Abdominal Obesities" OR "Central Obesity" OR "Central Obesities" OR "Visceral Obesity" OR "Visceral Obesities" OR "Anthropometry" OR "Body Fat Distribution" OR "Body Fat Patterning" OR "Waist Circumference" OR "Waist Circumferences" OR "Lipid Accumulation Product" OR "Lipid Accumulation Products" OR "Body Size" OR "Body Sizes" OR "Body Constitution" OR "Body Constitutions" OR "Body Weights and Measures" OR "Body Measure" OR "Body Measures" OR "Body Mass Index" OR "Quetelet Index" OR "Quetelets Index")</p>	#7
	HIPERGLICEMIA	<p>TITLE-ABS-KEY("Hyperglycemia" OR "Postprandial Hyperglycemia" OR "Hyperglycemia, postprandial" OR "Glucose" OR "D-Glucose" OR "D Glucose" OR "Dextrose" OR "Anhydrous Dextrose" OR "L-Glucose" OR "L Glucose" OR "Glucose Monohydrate" OR "Blood Glucose" OR "Glucose, Blood" OR "Blood Sugar" OR "Diabetes Mellitus" OR "Glucose Intolerance" OR "Impaired Glucose Tolerance" OR "Insulin Resistance")</p>	#8
	INTEGRACIÓN	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	#9
INTERVENCIÓN	ACIDOS OMEGA-3	<p>TITLE-ABS-KEY("Omega 3" OR "Omega 3 Fatty Acids" OR "Omega-3 Fatty Acids" OR "n-3 Fatty Acid" OR "n-3 Fatty Acids" OR "n 3 Fatty Acid" OR "n 3 Fatty Acids" OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n 3 PUFA" OR "n3 PUFA" OR "n3 Oils" OR "n-3 Oils" OR "n 3 Oils" OR "n3 Fatty Acid" OR "Fatty Acids" OR "Esterified Fatty Acids" OR "Saturated Fatty Acids" OR "Aliphatic Acids" OR "Fish Oils" OR "Fish Oil" OR "Fish Liver Oils")</p>	#10

Ácido alfa-linolénico (ALA)	TITLE-ABS-KEY("alpha-Linolenic Acid" OR "alpha Linolenic Acid" OR "Linolenate")	#11
Ácido docosapentaenoico (DPA)	TITLE-ABS-KEY("docosapentaenoic acid")	#12
Ácido docosahexaenoico (DHA)	TITLE-ABS-KEY("docosahexaenoic acid")	#13
Ácido estearidónico (SDA)	TITLE-ABS-KEY("stearidonic acid")	#14
Ácido eicosatetraenoico (ETA)	TITLE-ABS-KEY("eicosatetraenoic acid")	#15
Ácido eicosapentaenoico (EPA)	TITLE-ABS-KEY("Eicosapentaenoic Acid" OR "omega-3-Eicosapentaenoic Acid" OR "Timnodonic Acid")	#16
INTEGRACIÓN	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	#17
INTEGRACIÓN	#3 AND #9 AND #17	#18

Elementos de búsqueda	Términos comunes	Términos controlados y términos libres	#
POBLACIÓN	VIH/SIDA	HIV OR HIV-1 OR HIV-2	#1
	TARGA	Antiretroviral Therapy, Highly Active	#2
	INTEGRACIÓN	#1 AND #2	#3
	SÍNDROME METABÓLICO	Metabolic Syndrome X OR Insulin resistance	#4
	DISLIPIDEMIAS	Dyslipidemias OR Hyperlipidemias OR Hypertriglyceridemia	#5
	HIPERTENSIÓN	Hypertension	#6
	OBESIDAD	Waist Circumference OR Body Constitution OR Body Mass Index	#7
	HIPERGLICEMIA	Glucose OR Blood Glucose	#8
	INTEGRACIÓN	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	#9
INTERVENCIÓN	ACIDOS OMEGA-3	Fatty Acids, Omega-3	#10
	Ácido alfa-linolénico (ALA)	alpha-Linolenic Acid	#11
	Ácido docosahexaenoico (DHA)	docosahexaenoic acids	#12
	Ácido eicosapentaenoico (EPA)	Eicosapentaenoic Acid	#13
	INTEGRACIÓN	#10 OR #11 OR #12 OR #13	#14
	INTEGRACIÓN	#3 AND #9 AND #14	#15

Terminos controlados y términos libres

tw:((tw:((("HIV" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "Human T Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III" OR "LAV-HTLV-III" OR "Human T-Cell Leukemia Virus Type III" OR "Human T Cell Leukemia Virus Type III" OR "Lymphadenopathy-Associated Virus" OR "Lymphadenopathy-Associated Viruses" OR "Lymphadenopathy Associated Virus" OR "Human T Lymphotropic Virus Type III" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type III" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus" OR "HTLV-III" OR "HIV-1" OR "Human immunodeficiency virus 1" OR "HIV-I" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 1" OR "HIV-2" OR "Human Immunodeficiency Virus Type 2" OR "Human immunodeficiency virus 2" OR "Human T-Lymphotropic Virus Type IV" OR "LAV-2" OR "HIV-II" OR "HTLV-IV" OR "Human T Lymphotropic Virus Type IV" OR "SBL-6669" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno-Deficiency Syndromes" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "AIDS") AND ("Highly Active Antiretroviral Therapy " OR "HAART" OR "Anti-HIV Agents" OR "Anti HIV Agents" OR "Anti-AIDS Agents" OR "Anti AIDS Agents" OR "Anti-HIV Drugs" OR "Anti HIV Drugs" OR "AIDS Drugs" OR "Anti-AIDS Drugs" OR "Anti AIDS Drug" OR "Combination Drug Therapy" OR "Combination Chemotherapy" OR "Drug Polytherapy" OR "Drug Polytherapies" OR "Combination Drug Therapies")))) AND (tw:((("Metabolic Syndrome" OR "Metabolic Syndromes" OR "Metabolic Syndrome X" OR "Insulin Resistance Syndrome X" OR "Metabolic X Syndrome" OR "Dysmetabolic Syndrome X" OR "Metabolic Cardiovascular Syndrome") OR ("Dyslipidemias" OR "Dyslipidemia" OR "Dyslipoproteinemias" OR "Dyslipoproteinemia" OR "Hyperlipidemias" OR "Hyperlipemias" OR "Hyperlipemia" OR "Lipidemia" OR "Lipidemias" OR "Lipemia" OR "Lipemias" OR "Hypertriglyceridemia" OR "Hypertriglyceridemia" OR "Hypertriglyceridemias" OR "Triglycerides" OR "Triacylglycerol" OR "Triacylglycerols" OR "HDL Lipoproteins" OR "Heavy Lipoproteins" OR "High-Density Lipoproteins" OR "High Density Lipoproteins" OR "alpha-Lipoproteins" OR "alpha Lipoproteins" OR "alpha-1 Lipoprotein" OR "HDL Cholesterol" OR "alpha-Lipoprotein Cholesterol" OR "alpha Lipoprotein Cholesterol" OR "High Density Lipoprotein Cholesterol" OR "HDL2 Cholesterol" OR "HDL(2) Cholesterol" OR "HDL3 Cholesterol" OR "HDL(3) Cholesterol" OR "Pre-beta High-Density Lipoproteins" OR "PreBeta-HDL" OR "PreBeta HDL" OR "Pre-beta HDL" OR "Pre beta HDL" OR "Pre-beta High-Density Lipoprotein" OR "Pre beta High Density Lipoprotein" OR "Pre-beta HDL Lipoprotein" OR "Nascent HDL" OR "Pre-beta1 High-Density Lipoprotein" OR "Pre beta1 High Density Lipoprotein" OR "Pre-beta1 HDL" OR "Pre beta1 HDL") OR ("Hypertension" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures" OR "Vascular Resistance" OR "Systemic Vascular Resistance" OR "Peripheral Resistance" OR "Blood Pressure" OR "Diastolic Pressure*" OR "Pulse Pressure" OR "Systolic Pressure") OR ("Abdominal Obesity" OR "Abdominal Obesities" OR "Central Obesity" OR "Central Obesities" OR "Visceral Obesity" OR "Visceral Obesities" OR "Anthropometry" OR "Body Fat Distribution" OR "Body Fat Patterning" OR "Waist Circumference" OR "Waist Circumferences" OR "Lipid Accumulation Product" OR "Lipid Accumulation Products" OR "Body Size" OR "Body Sizes" OR "Body Constitution" OR "Body Constitutions" OR "Body Weights and Measures" OR "Body Measure" OR "Body Measures" OR "Body Mass Index" OR "Quetelet Index" OR "Quetelets Index") OR ("Hyperglycemia" OR "Postprandial Hyperglycemia" OR "Hyperglycemia, postprandial" OR "Glucose" OR "D-Glucose" OR "D Glucose" OR "Dextrose" OR "Anhydrous Dextrose" OR "L-Glucose" OR "L Glucose" OR "Glucose Monohydrate" OR "Blood Glucose" OR "Glucose, Blood" OR "Blood Sugar" OR "Diabetes Mellitus" OR "Glucose Intolerance" OR "Impaired Glucose Tolerance" OR "Insulin Resistance")))) AND (tw:((("Omega 3" OR "Omega 3 Fatty Acids" OR "Omega-3 Fatty Acids" OR "n-3 Fatty Acid" OR "n-3 Fatty Acids" OR "n 3 Fatty Acid" OR "n 3 Fatty Acids" OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid" OR "n 3 PUFA" OR "n3 PUFA" OR "n3 Oils" OR "n-3 Oils" OR "n 3 Oils" OR "n3 Fatty Acid" OR "Fatty Acids" OR "Esterified Fatty Acids" OR "Saturated Fatty Acids" OR "Aliphatic Acids" OR "Fish Oils" OR "Fish Oil" OR "Fish Liver Oils") OR ("alpha-Linolenic Acid" OR "alpha Linolenic Acid" OR "Linolenate") OR ("docosapentaenoic acid") OR ("docosahexaenoic acid") OR ("stearidonic acid") OR ("eicosatetraenoic acid") OR ("Eicosapentaenoic Acid" OR "omega-3-Eicosapentaenoic Acid" OR "Timnodonic Acid"))))

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
---------------	---	----------------	--------------------

TITLE			-
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	-
ABSTRACT			IV
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	IV
INTRODUCTION			1
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	1-3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4
METHODS			5
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	5
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	6
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	53-67
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	7
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	7
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	7
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	7
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	8
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	8

Lista de Chequeo PRISMA

Section/to pic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	7
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	8
RESULTS			10
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	10
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	10
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	15
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	10-12
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	10-12
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	15
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	10-12
DISCUSSION			16
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	16-21
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	22
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	22
FUNDING			22
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	22