

Editorial

VIH y cardiopatía: ¿qué deben saber los cardiólogos?



HIV and Heart Disease: What Cardiologists Should Know

Franck Boccard^{a,b,*} y Ariel Cohen^a^a Service de Cardiologie, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris 06 - Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, Paris, Francia^b INSERM, UMR_S 938, Université Pierre et Marie Curie, Paris, Francia

Historia del artículo:

On-line el 21 de agosto de 2016

EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha extendido a todos los rincones del planeta y ha sido una de las infecciones más mortíferas del pasado siglo. Se estima que hoy en el mundo hay aproximadamente 34 millones de personas que viven con el VIH, un 90% de ellas en países en desarrollo.

En 2014, se diagnosticó en España a 113.509 personas que vivían con el VIH, de las que 104.769 (92,3%) recibían terapia antirretroviral (TAR)¹. Ese mismo año se notificó un nuevo diagnóstico de VIH a 3.366 personas, lo cual resulta en una tasa de diagnóstico del VIH de 7,25/100.000 personas/año. Presentada de otro modo, esta tasa significa que ese año se hicieron cada día 10 nuevos diagnósticos del VIH. En 2014, la mayor parte de los nuevos diagnósticos de VIH se hicieron a varones (84,7%). La mediana de edad al diagnóstico fue 35 años, aunque las personas de 50 años o más supusieron el 13,4% de los nuevos diagnósticos. La vía de transmisión sexual fue la registrada con más frecuencia y se dio en el 80% de las transmisiones: el 54% en homosexuales y el 26% en heterosexuales. Casi la mitad de los nuevos diagnósticos (46,2%) se realizaron con retraso en la detección, especialmente en consumidores de drogas por inyección (75%) y varones heterosexuales (58,6%). Esto mostró un aumento sustancial con la edad, de tal manera que el retraso era mayor en los individuos de edad $\geq$ 50 años. Las proporciones de nuevos diagnósticos en personas nacidas fuera de España han disminuido del 40% en 2009 al 32,2% en 2014. Las regiones de origen más frecuentes fueron Latinoamérica y el África subsahariana (figura)¹.

En España, el VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida) fueron causa de 56.829 muertes entre 1981 y 2013, el 81,0% varones y el 19,0% mujeres. El número de muertes alcanzó un máximo de 5.857 en 1995. Desde entonces, el número de muertes ha mostrado una reducción sustancial, con una disminución del 54% entre 2003 y 2013².

En 2013 hubo en España un total de 390.419 muertes, de las que 750 se debieron a VIH/sida (1,9/1.000 pacientes/año)². Según los

datos de la Red de Investigación de Sida de España, la tasa de mortalidad total entre las personas que viven con el VIH fue 6,8 (intervalo de confianza del 95%, 5,9-7,9) veces superior a la de la población general de iguales edad y sexo³.

RIESGO CARDIOVASCULAR

La TAR es muy efectiva para controlar la infección por VIH y, por consiguiente, ha revolucionado el pronóstico y ha aumentado drásticamente la supervivencia de las personas que viven con el VIH. Sin embargo, dado que las poblaciones infectadas por el VIH que reciben TAR viven sustancialmente más tiempo, están cada vez más expuestas a nuevos problemas de salud emergentes, en especial enfermedades crónicas. Las complicaciones cardiovasculares son actualmente una causa principal de morbilidad y mortalidad en la población infectada por el VIH, sobre todo en los países desarrollados (mortalidad, 6-15%)⁴.

Las poblaciones que viven con el VIH tienen el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular que la población general. Numerosos estudios resaltan la existencia de diferencias relevantes en los perfiles de riesgo cardiovascular de los pacientes con VIH. Muchos grupos han descrito que los factores de riesgo tradicionales, en especial el tabaquismo y la diabetes mellitus, son más prevalentes en las poblaciones infectadas por el VIH en los países desarrollados⁵.

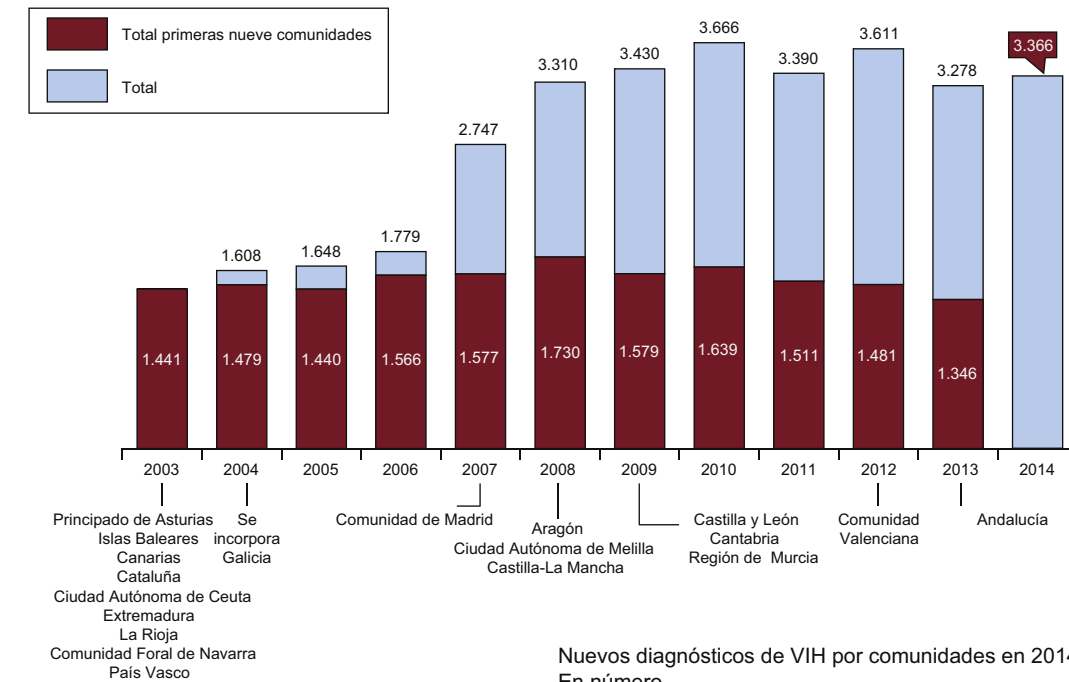
VIH y lípidos

Tanto la infección por VIH como su tratamiento se asocian a anomalías lipídicas. Antes de que se introdujera la TAR, varios estudios observaron que los individuos infectados por el VIH tenían altas concentraciones plasmáticas de triglicéridos y ácidos grasos libres, aunque presentaban una reducción del colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad⁶. Además, los inhibidores de la proteasa (IP) de primera generación, así como los ITINAN (inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos) producían un aumento sustancial del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. El riesgo cardiovascular de los pacientes con VIH se asociaba de manera independiente con cifras inferiores de partículas de lipoproteínas de alta densidad pequeñas y grandes.

* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, Saint Antoine Hospital, University Paris 6, AP-HP, 184 rue du Faubourg St. Antoine, 75012 Paris, Francia. Correo electrónico: franck.boccard@aphp.fr (F. Boccard).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

Casos nuevos diagnosticados cada año en España
No todas las regiones participaron en el registro desde su constitución



Nuevos diagnósticos de VIH por comunidades en 2014
En número

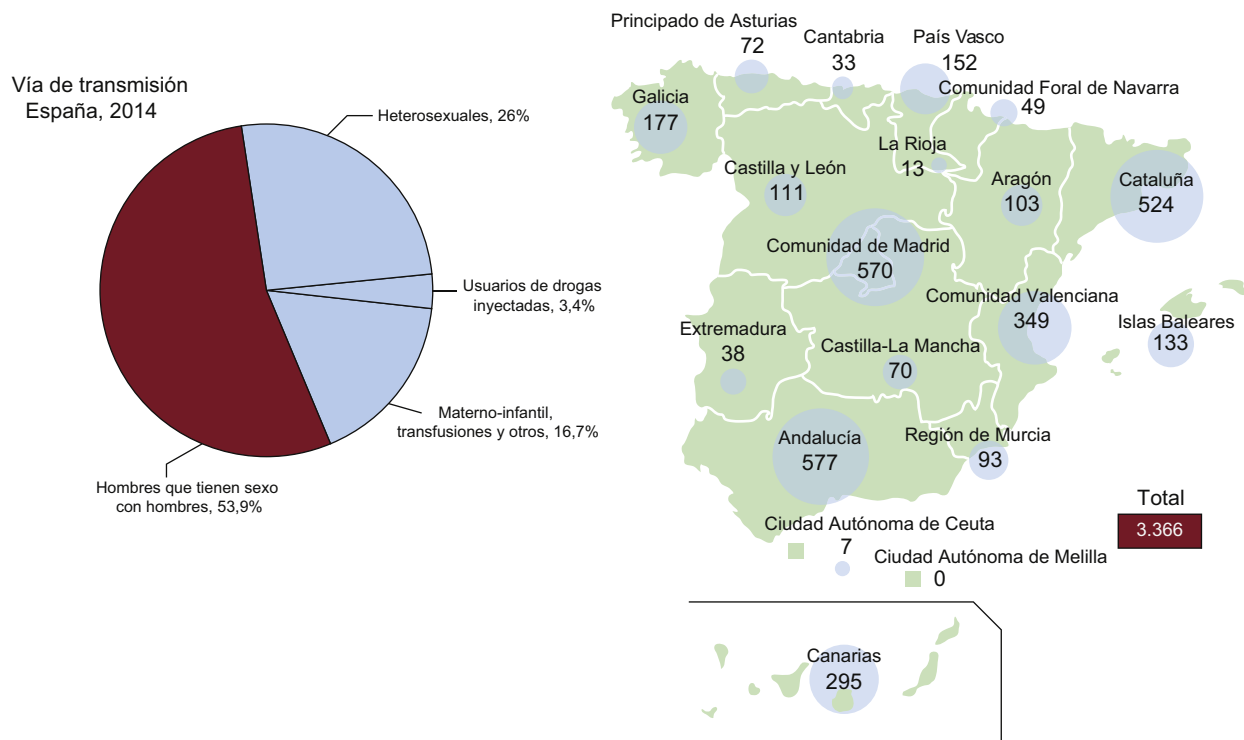


Figura. Incidencia del VIH en España a lo largo del tiempo (datos del Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad de España^{1,2}). VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VIH y glucosa

Las anomalías de la homeostasis de la glucosa también son frecuentes en los individuos infectados por el VIH. Los artículos iniciales indicaban que los varones infectados por el VIH y sintomáticos que estaban clínicamente estables y participaron en estudios de *clamp* euglucémico tenían unas tasas de aclaramiento de la insulina superiores y un aumento de la sensibilidad a

la insulina en los tejidos periféricos, en comparación con los de un grupo de control no infectado. El aumento de la captación de glucosa no mediada por la insulina en los pacientes con VIH se ha explicado por el aumento de la utilización no oxidativa de la glucosa. La producción de glucosa por el hígado tiende a aumentar, pero el ciclo de la glucosa no se modifica. Aunque hay muchos estudios que relacionan el uso de los IP de primera generación con la aparición de resistencia a la insulina, también hay evidencia que

indica que la resistencia a la insulina puede tener también un componente asociado al propio VIH⁷.

VIH e hipertensión arterial

Por lo que respecta a la hipertensión arterial, algunos estudios iniciales indicaban una relación entre la TAR basada en IP y la presión arterial elevada. Estudios más recientes y de mayor tamaño, como el *Data Collection of Adverse events of Anti-HIV Drugs* (D:A:D), han observado que hay otros factores que explican esta relación, como la edad, la raza y los aumentos del índice de masa corporal que se dan sobre todo tras el inicio de la TAR⁸. Otro estudio indicó la existencia de relación entre la duración de la TAR y la presión arterial elevada. Una TAR prolongada, definida por una duración de entre 2 y 5 años en el estudio *Multicenter AIDS Cohort Study*, mostró asociación independiente con la aparición de hipertensión, mientras que una TAR < 2 años no presentó esta asociación⁹. Recientemente, nuestro grupo ha observado que el valor mínimo de las células CD4 (< 200/ μ l) se asoció a un aumento de la rigidez aórtica en los individuos infectados por el VIH después de un seguimiento a largo plazo (> 7 años), lo cual confirma la existencia de una asociación compleja entre la enfermedad vascular y los factores relacionados con el VIH¹⁰, entre ellos la TAR, la inmunodeficiencia, la activación inmunitaria crónica y la inflamación de bajo grado.

La infección por el VIH puede contribuir a que se produzca hipertensión arterial de manera directa a través de una activación inmunitaria indirectamente a través de la inflamación que causa disfunciones de las células endoteliales y de músculo liso vascular. La activación inmunitaria crónica y la multiplicación del virus pueden dar lugar a una activación permanente de las células T, que puede verse afectada por la reactivación de otros virus como, por ejemplo, el citomegalovirus. Además, la TAR y el VIH pueden conducir también a una inflamación crónica, y ambos tienen una interacción compleja con factores de la coagulación. De hecho, se han observado mayores grados de inflamación aórtica en los individuos infectados por el VIH que personas con el mismo perfil de riesgo cardiovascular pero no infectados. Las mayores concentraciones de interleucina 6, proteína C reactiva de alta sensibilidad y dímero-D se asociaron a un aumento de la mortalidad por todas las causas y predijeron la enfermedad cardiovascular de manera independiente de los demás factores de riesgo⁴.

ENFERMEDAD CORONARIA

Numerosos estudios indican que el aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en seropositivos para el VIH probablemente se asocie con el VIH, la TAR y la carga de comorbilidades, incluidos los factores de riesgo tradicionales. Los pacientes con VIH tienen un aumento del 50% de IAM y más eventos adversos cardíacos después del alta. La incidencia de IAM es de 3,5/1.000 pacientes/año⁸. Los posibles mecanismos pueden

consistir en inflamación, caída del recuento de células CD4, alteraciones de la coagulación, dislipemia, deterioro de la elasticidad arterial y disfunción endotelial¹¹. La terapia anti-retroviral se asocia a alteraciones metabólicas y a una distribución anormal de la grasa, las cuales están relacionadas a su vez con la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus y la dislipemia. Aunque el VIH y la TAR se asocian al riesgo de IAM, los resultados del estudio SMART¹² ponen de manifiesto que la supresión viral continua del VIH proporciona un riesgo de enfermedad cardiovascular menor que la interrupción de la medicación, lo cual indica que el virus puede desempeñar un papel directo.

El espectro de la enfermedad coronaria (EC) es similar en los pacientes con y sin infección por el VIH. En los estudios publicados, el paciente «típico» es un varón joven (edad < 50 años), con un tiempo de presencia del VIH conocida largo (> 8 años), que toma una TAR, que generalmente incluye un IP (> 59%), fumador (> 45%) y con dislipemia (17-58%). En estos estudios, la forma de presentación más frecuente de la EC es el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (29-64%), seguido del IAM sin elevación del ST (20-48%) y la angina inestable (18-46%)¹¹. El pronóstico de los pacientes infectados por el VIH durante la fase aguda del IAM no ha diferido del de los no infectados en varios estudios¹³. En el estudio PACS-HIV¹⁴, los episodios coronarios agudos recurrentes fueron sustancialmente más frecuentes en los pacientes con infección por el VIH que en los no infectados (*hazard ratio* = 6,5; intervalo de confianza del 95%, 1,7-23,9) en el seguimiento a 1 año. El tratamiento de la EC, tanto estable como inestable, no difiere entre los individuos con infección por el VIH y la población general. Los cardiólogos deben tener presentes varias posibles interacciones farmacológicas, en especial con los fármacos antiagregantes plaquetarios, las estatinas y los antirretrovirales (tabla). El ticagrelor no debe usarse con los IP, que pueden inhibir la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), ya que ello podría hacer que aumentaran el área bajo la curva (AUC) del ticagrelor y, por lo tanto, el riesgo de hemorragia¹⁵. Por lo que respecta al prasugrel, una dosis única de 100 mg de ritonavir (el IP que se prescribe con más frecuencia) redujo el AUC del prasugrel en voluntarios sanos (-38%). La monografía del producto indica que no se prevé que los inhibidores de CYP3A tengan un efecto significativo en la farmacocinética del metabolito activo¹⁵. Esto puede deberse a la capacidad de otros múltiples CYP de formar el metabolito activo del prasugrel. En consecuencia, el prasugrel podría utilizarse para los pacientes tratados al mismo tiempo con IP. Se prevé una ligera interacción farmacológica entre el clopidogrel y los IP. El efavirenz y la etravirina son ITINAN que podrían reducir la actividad del clopidogrel, lo cual apunta al uso concomitante de prasugrel o ticagrelor con este fármaco. No se han observado interacciones entre la nevirapina y la rilpivirina ni ninguno de los inhibidores de P2Y₁₂. El ticagrelor o el prasugrel deben administrarse junto con etravirina. El cobicistat se combina a menudo con los nuevos inhibidores de la integrasa y es un inhibidor potente del CYP3A4, por lo que se prefiere el uso del prasugrel (riesgo de disminución de la actividad con el clopidogrel y riesgo de hemorragia con el ticagrelor). Por último, los nuevos inhibidores de la integrasa

Tabla

Interacciones entre fármacos antitrombóticos y la terapia antirretroviral

Fármacos antitrombóticos	Terapia antirretroviral
Clopidogrel	Ligera interacción con los IP y cobicistat (disminución de la eficacia del clopidogrel) e interacción con efavirenz y etravirina. Ausencia de interacciones con otros ITINAN, antiintegrasa o maraviroc
Ticagrelor	Contraindicado con los IP (riesgo de hemorragia)
Prasugrel	Uso posible con los IP
Nuevos anticoagulantes orales	Contraindicados con los IP excepto en el caso del dabigatrán (ligera disminución del AUC en voluntarios sanos)
Warfarina	Precaución con los IP (disminución de las concentraciones plasmáticas de warfarina)

AUC: área bajo la curva; IP: inhibidores de la proteasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

(raltegravir, elvitegravir, dolutegravir) y el maraviroc (inhibidores de CCR5) no tienen interacciones farmacológicas potenciales con ninguno de los inhibidores de P2Y₁₂. El uso con los IP de las estatinas que tienen interferencias potentes con el CYP3A4 (lovastatina y simvastatina) está contraindicado. Los ITINAN tienden a reducir la actividad de las estatinas y el darunavir aumenta el AUC de la pravastatina. La atorvastatina y la rosuvastatina a dosis bajas son las estatinas de elección para la prevención secundaria.

OTRAS AFECCIONES CARDIACAS

Las manifestaciones cardiovasculares del VIH se han modificado tras la introducción de la TAR. Por un lado, la TAR ha modificado de manera significativa el curso de la enfermedad producida por el VIH, ha prolongado la supervivencia y ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con infección por el VIH. Por otro lado, los datos iniciales plantean preocupaciones respecto a que la TAR pueda asociarse a un aumento de las enfermedades arteriales periféricas y coronarias. Sin embargo, este tratamiento se ha asociado también a una disminución de otras enfermedades cardiacas como las pericárdicas, las miocárdicas y las valvulares¹⁶.

ENFERMEDAD PERICÁRDICA

La enfermedad pericárdica fue la manifestación cardiaca más frecuente en los individuos con infección por el VIH en la era previa a la TAR. Continúa siendo un problema importante en los países en desarrollo, sobre todo del África subsahariana, con una etiología predominantemente de tuberculosis. La pericarditis y el derrame pericárdico pueden ser idiopáticos o tener relación con infecciones oportunistas, como la tuberculosis, y cánceres, sobre todo el linfoma y el sarcoma de Kaposi¹⁶.

ENFERMEDAD MIOCÁRDICA

La enfermedad miocárdica se manifiesta de 3 formas distintas en los pacientes con VIH: miocarditis focal, signos ecocardiográficos de deterioro de la función ventricular y miocardiopatía clínica¹⁷. En la era previa a la TAR, los estudios de autopsias revelaron que la prevalencia de la enfermedad miocárdica oscilaba entre el 9 y el 52%, con una media del 33%, y era en su mayor parte asintomática. Se observaba miocardiopatía dilatada en un 10–20% de los estudios ecocardiográficos anteriores a la aparición de la TAR. Se han propuesto varias explicaciones para la afección miocárdica durante la infección por el VIH, entre ellas las siguientes: un proceso autoinmunitario inducido por una infección, infección miocárdica directa u otras infecciones oportunistas, TAR, caquexia, déficit de selenio, citocinas proinflamatorias, etc. En los países desarrollados se ha asistido a una notable reducción de la enfermedad miocárdica tras la introducción de la TAR. Sin embargo, en el África subsahariana, las enfermedades miocárdicas continúan siendo la principal causa de hospitalización en unidades de cuidados intensivos cardiacos (> 40%)¹⁸.

VALVULOPATÍAS CARDIACAS

El VIH es de por sí un factor de riesgo de endocarditis infecciosa en los consumidores de drogas inyectables, pero no en quienes no las consumen. En la era previa a la TAR, la prevalencia de la endocarditis infecciosa oscilaba entre el 6 y el 34% y afectaba predominante al corazón derecho. Se han descrito casos de endocarditis trombotica no bacteriana en relación con una

inmunosupresión profunda y síndrome de emaciación. El sarcoma de Kaposi y el linfoma no hodgkiniano de tipo B podrían confundirse con una endocarditis infecciosa en la ecocardiografía, y se debe pensar en esta posibilidad en los casos de endocarditis atípica con hemocultivos negativos e inmunosupresión¹⁶.

HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación infrecuente del VIH, pero tiene mayor prevalencia en las poblaciones infectadas por el VIH que en la población general. Esta complicación se observa en 1 de cada 200 pacientes infectados por el VIH y es un predictor independiente de la mortalidad. La fisiopatología de la HP asociada al VIH es compleja, y parece que las proteínas del virus tienen en ella un papel importante. Hay otros factores que pueden contribuir también, como la coinfección por otros microorganismos, la inflamación sistémica asociada al VIH, los trombos microvasculares o las embolias pulmonares. La forma de presentación clínica y el diagnóstico de la HP asociada al VIH son similares a los de las demás formas de HP¹⁶.

TUMORES

El sarcoma de Kaposi puede afectar al miocardio y/o el pericardio y causar derrame pleural y taponamiento cardiaco en algunos pacientes. En la era previa a la TAR, la incidencia de estos tumores oscilaba entre el 12 y el 28% y hoy son una complicación rara. El linfoma no hodgkiniano puede aparecer como linfoma cardiaco primario, que causa insuficiencia cardiaca, síndrome de vena cava superior, bloqueo auriculoventricular u obstrucción mecánica del flujo sanguíneo¹⁶.

ARRITMIAS

La afección cardiovascular en los infectados por el VIH puede adoptar la forma de anomalías inespecíficas del electrocardiograma. Se observan arritmias, a veces en relación con una invasión tumoral o una miocardiopatía, pero en ocasiones secundarias a los fármacos terapéuticos. La fibrilación auricular es muy poco frecuente en las poblaciones con infección por el VIH, debido a que se trata de pacientes que no son de edad avanzada. Los marcadores de la gravedad de la enfermedad producida por el VIH, es decir, el recuento de células CD4 bajo y la alta carga viral, se han asociado de manera independiente con la aparición de fibrilación auricular¹⁹. Se han descrito casos de prolongación del QT y de *torsade de pointes* en pacientes con infección por el VIH, incluso en ausencia de medicación antirretroviral. Sin embargo, se ha observado que la pentamidina (de manera directa o secundaria a su efecto hipomagnesémico) o administrada con IP puede causar un síndrome de QT largo mediante el bloqueo de los canales del gen *éter-à-go-go* (HERG)¹⁶. La disfunción ventricular izquierda sistólica y diastólica, en especial en los pacientes con infección por el VIH con alta carga viral, se ha asociado a muerte súbita cardiaca²⁰.

MANEJO DE LOS FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La prevención de las enfermedades cardiovasculares ha pasado a ser hoy una parte fundamental del tratamiento habitual de los individuos con infección por el VIH. Se debe reducir los factores de riesgo cardiovascular siempre que sea posible. Las estrategias actuales para reducir el riesgo de EC incluyen la instauración temprana de pautas de TAR que tengan los mínimos efectos

metabólicos posibles y un tratamiento cuidadoso de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales mediante tratamientos médicos y no médicos. Las estrategias futuras de prevención de la EC para los infectados por el VIH pueden implicar el uso de paradigmas de predicción del riesgo cardiovascular ajustados a la presencia del VIH y la administración junto con la TAR de tratamientos que puedan reducir la activación inmunitaria proaterogénica específica para el VIH. Actualmente se están llevando a cabo múltiples ensayos para evaluar los efectos beneficiosos que aporta la modulación del sistema inmunitario y del riesgo vascular asociado empleando metotrexato, canakinumab (anticuerpo monoclonal interleucina-1 β), tocilizumab (anticuerpo monoclonal para la interleucina 6), probióticos, etc.

Dada la elevada prevalencia de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tradicionales en las poblaciones con infección por el VIH, la principal prioridad ha pasado a ser asegurar el tratamiento de la dislipemia y la hipertensión y proporcionar asesoramiento respecto a los cambios de conducta, como dejar de fumar y reducir o abandonar el consumo de drogas ilegales. El tratamiento de estos factores de riesgo cardiovascular puede hacerse según las guías establecidas para personas no infectadas²¹, con unas pocas excepciones debidas a posibles interacciones farmacológicas mortales (ya comentadas en relación con los antiagregantes plaquetarios y las estatinas). Los fármacos antihipertensivos y en especial los antagonistas del calcio dihidropiridínicos pueden interaccionar con los IP y deben administrarse a dosis bajas. El ácido acetilsalicílico para la prevención primaria se debe prescribir a los pacientes de riesgo elevado (p. ej., con una puntuación de riesgo de Framingham $\geq$ 20% e hipertensión controlada), tal como se recomienda para la población general.

CONCLUSIONES

La enfermedad cardiovascular asociada al VIH tiene su origen en una compleja red de interacciones de factores asociados al virus, el huésped y la TAR. El tratamiento apropiado puede basarse en un equilibrio entre los riesgos y beneficios de cada uno y en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados. En los próximos años, tanto el riesgo como la prevalencia de la enfermedad cardiovascular asociada al VIH continuarán aumentando debido al envejecimiento de esta población específica. Por consiguiente, ahora es preciso fortalecer las medidas preventivas destinadas a atenuar el riesgo cardiovascular.

Recientemente, los estudios realizados han mostrado una disminución de la incidencia del infarto de miocardio en comparación con la población general, posiblemente debido al empleo de mejores estrategias preventivas en estas poblaciones con infección por el VIH. La instauración temprana de una TAR podría reducir las complicaciones cardiovasculares, pero esto es algo que está aún pendiente de demostración. Los nuevos fármacos antirretrovirales tienen menos efectos en los trastornos metabólicos y, por lo tanto, es probable que conlleven menos riesgo cardiovascular. Sin embargo, los beneficios masivos que proporcionan todos los fármacos antirretrovirales en relación con el VIH deben situarse en la perspectiva adecuada, puesto que compensan en gran parte el riesgo cardiovascular. En los países desarrollados, la elección de la combinación de fármacos antihipertensivos hoy debe ser individualizada para cada paciente y reflejar la adherencia del paciente, el tratamiento, su riesgo cardiovascular y las comorbilidades⁴. Una coordinación óptima de la asistencia entre cardiólogos y especialistas en el VIH es de capital importancia para el tratamiento crónico de la enfermedad del VIH y para mejorar en mayor medida el pronóstico de las personas infectadas por el VIH.

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a Mabel Nuernberg, MSc, por su ayuda editorial.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España. Actualización 30 de junio de 2015. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH. Registro nacional de casos de SIDA. Madrid: Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2015 [citado 25 May 2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf
2. Mortalidad por VIH/SIDA en España. Año 2013. Evolución 1981–2013. Madrid: Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2015 [citado 25 May 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadXVIH2013.pdf>
3. Hernando V, Alejos B, Monge S, Berenguer J, Anta L, Vinuesa D, et al. CoRIS cohort. All-cause mortality in the cohorts of the Spanish AIDS Research Network (RIS) compared with the general population: 1997–2010. *BMC Infect Dis.* 2013;13:382.
4. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35:1373–81.
5. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2506–12.
6. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA.* 2003;289:2978–82.
7. Dube MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1467–75.
8. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, D'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003;17:1179–93.
9. Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS.* 2005;19:953–60.
10. Maia-Leite LH, Catez E, Boyd A, Haddour N, Curjol A, Lang S, et al. Aortic stiffness is influenced by past profound immunodeficiency in HIV-infected individuals: results from EVAS-HIV (Evaluation of aortic stiffness in HIV-infected individuals). *J Hypertens.* 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000957>
11. Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, et al. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:511–23.
12. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al; The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283–96.
13. D'Ascenzo F, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Omedè P, Sciuto F, et al. Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis investigating adverse event rates and the role of antiretroviral therapy. *Eur Heart J.* 2012;33:875–80.
14. Boccara F, Mary-Krause M, Teiger E, Lang S, Lim P, Wahbi K, et al. Prognosis of Acute Coronary Syndrome in HIV-infected patients (PACS) Investigators. *Eur Heart J.* 2011;32:41–50.
15. Egan G, Hughes CA, Ackman ML. Drug interactions between antiplatelet or novel oral anticoagulant medications and antiretroviral medications. *Ann Pharmacother.* 2014;48:734–40.
16. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation.* 2002;106:1420–5.
17. Remick J, Georgiopolou V, Marti C, Oforokun I, Kalogeropoulos A, Lewis W, et al. Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathophysiology, treatment, and future research. *Circulation.* 2014;129:1781–9.
18. Thienemann F, Sliwa K, Rockstroh JK. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective. *Eur Heart J.* 2013;34:3538–46.
19. Hsu JC, Li Y, Marcus GM, Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C, et al. Atrial fibrillation and atrial flutter in human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and association with markers of HIV disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2288–95.
20. Tseng ZH, Secemsky EA, Dowdy D, Vittinghoff E, Moyers B, Wong JK, et al. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1891–6.
21. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegría Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al; Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease. Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology Position Statement on Dyslipidemia Management. Differences Between the European and American Guidelines. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:913–9.