

Artículo de revisión

Cardiopatía isquémica en el VIH: profundizando en el conocimiento del riesgo cardiovascular

Sergio Raposeiras-Roubín^{a,*} y Virginia Triant^b^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España^b Massachusetts General Hospital Divisions of General Internal Medicine and Infectious Diseases and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 11 de noviembre de 2016

Palabras clave:

VIH
Enfermedad cardiovascular
Infarto de miocardio

Keywords:

HIV
Cardiovascular disease
Myocardial infarction

RESUMEN

Aunque la incidencia de las enfermedades cardiovasculares asociadas clásicamente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha disminuido de forma considerable con la terapia antirretroviral, el riesgo cardiovascular, y en especial el de cardiopatía isquémica, es más elevado en los pacientes con infección por VIH que en los individuos no infectados. Esto se debe a la interacción de factores dependientes del paciente con factores dependientes del virus, así como factores asociados a la terapia antirretroviral. Con el aumento de la esperanza de vida y la cronicidad de la infección por el VIH, la enfermedad cardiovascular ha pasado a ser una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con VIH. En los países desarrollados, la manifestación cardiovascular más frecuente del VIH es la cardiopatía isquémica. En la actualidad, no es infrecuente encontrar pacientes con VIH que tienen un síndrome coronario agudo y, dada la importancia de las interacciones farmacocinéticas de los fármacos antirretrovirales, es importante conocer qué tratamientos cardiovasculares son seguros en este grupo de pacientes. El enfoque ideal sería tratar de mitigar el riesgo cardiovascular en los pacientes con VIH mediante el empleo de medidas de prevención primaria específicas. Todas estas cuestiones se abordan en esta revisión que tiene como objetivo ser útil al cardiólogo clínico que afronta el tratamiento de pacientes con VIH que presentan cardiopatía isquémica o tienen un riesgo cardiovascular elevado en la práctica clínica diaria.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ischemic Heart Disease in HIV: An In-depth Look at Cardiovascular Risk

ABSTRACT

Although the incidence of cardiovascular diseases classically associated with human immunodeficiency virus (HIV) has decreased considerably with antiretroviral therapy, cardiovascular risk, and especially ischemic heart disease, are higher in HIV-infected patients than in uninfected individuals. This is due to the interaction of patient-dependent factors with virus-dependent factors, as well as factors associated with antiretroviral therapy. With increasing of life expectancy and the chronicity of HIV infection, cardiovascular disease has emerged as an important cause of morbidity and mortality in HIV patients. In developed countries, the most common cardiovascular manifestation of HIV is ischemic heart disease. Currently, it is not uncommon to find HIV patients with acute coronary syndrome and, given the important pharmacokinetic interactions of antiretroviral drugs, it is important to know which cardiovascular treatments are safe in this group of patients. The ideal approach would be to mitigate the cardiovascular risk in HIV patients with specific primary prevention measures. All these issues are discussed in this review, which aims to aid clinical cardiologists faced with HIV patients with ischemic heart disease or with high cardiovascular risk in daily clinical practice.

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

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Estrada de Clara Campoamor 341, 36312 Vigo, Pontevedra, España. Correo electrónico: raposeiras26@hotmail.com (S. Raposeiras-Roubín).

Abreviaturas

CV: cardiovascular
 DM: diabetes mellitus
 IAM: infarto agudo de miocardio
 Sida: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
 TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

El problema de las enfermedades cardíacas asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha abordado de una forma general en el artículo de Boccaro y Cohen¹ publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. Estos autores resaltan el aumento del riesgo cardiovascular (CV) existente en la población con VIH en comparación con el de la población general. En esta revisión, presentamos una revisión detallada de los mecanismos y la evaluación adecuada del riesgo CV en los pacientes con VIH, haciendo especial hincapié en las interacciones farmacológicas de la terapia antirretroviral con la medicación utilizada en la prevención CV primaria y secundaria, aspecto este que consideramos esencial en el control del riesgo CV de los pacientes con VIH.

LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR COMO CAUSA DE MUERTE EN LOS PACIENTES CON VIH

La infección por VIH y el estadio más avanzado de dicha infección, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), tienen repercusiones sanitarias y sociales a nivel mundial y continúan planteando un verdadero reto al sistema de salud². Los datos de Naciones Unidas ponen de manifiesto que en la actualidad hay más de 35 millones de personas en todo el mundo que viven con el VIH; en España se diagnostican cada día 10 nuevos casos³.

La era del VIH se inició oficialmente el 5 de junio de 1981 cuando el *Center for Disease Control and Prevention* de los Estados Unidos convocó una conferencia de prensa en la que se presentaron 5 casos de neumonía causados por *Pneumocystis carinii* (denominado actualmente *Pneumocystis jirovecii*). En los meses siguientes se hallaron varios casos de sarcoma de Kaposi. Aunque los médicos estaban familiarizados tanto con la neumonía por *P. carinii* como con el sarcoma de Kaposi, la aparición conjunta de ambas entidades en varios pacientes fue un hecho que llamó la atención. La mayoría de los pacientes eran varones homosexuales sexualmente activos, muchos de los cuales tenían también otras enfermedades crónicas que más tarde se identificaron como infecciones oportunistas. Los análisis de sangre indicaron que estos pacientes no tenían un número suficiente de un tipo de células sanguíneas denominadas linfocitos T CD4. La mayor parte de estos pacientes fallecían en el plazo de pocos meses. La era de la terapia antirretroviral se inició 5 años después, con el primer ensayo clínico llevado a cabo con zidovudina en 1986. Posteriormente se desarrollaron nuevos fármacos antirretrovirales, pero durante los 10 primeros años este tratamiento antirretroviral resultó ineficaz. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se instauró en 1996. Antes de la introducción del TARGA, la mortalidad era de 20 casos por 100.000 personas al año. Tras la introducción del TARGA, se redujo a 2 casos por 100.000 personas al año⁴.

Según lo indicado por el estudio *Data Collection on Adverse Effect of Anti-HIV Drugs* (DAD)⁵, en el que se incluyó a pacientes con infección por VIH tratados con TARGA entre marzo de 1999 y febrero de 2011 en diferentes continentes, las causas de muerte más frecuentes en los pacientes con VIH (figura 1) eran el sida,

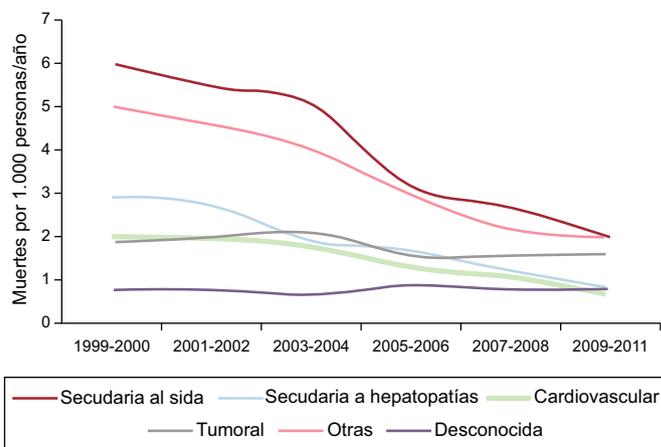


Figura 1. Cambios en las causas de mortalidad en los pacientes con infección por el VIH (datos del estudio DAD). Sida: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

seguido del cáncer, la hepatopatía y en cuarto lugar, las enfermedades CV (11% de la mortalidad total). En este grupo de pacientes, el infarto agudo de miocardio (IAM) suponía un 54,5% de la mortalidad CV. En dicho estudio, la mortalidad, en especial la mortalidad asociada al sida, se redujo de forma progresiva, debido principalmente al uso generalizado de una terapia antirretroviral de eficacia creciente en los países desarrollados. Con el empleo del TARGA, la esperanza de vida ha aumentado considerablemente, hasta el punto de que se aproxima a la de la población general. La mortalidad CV se redujo también significativamente en los pacientes con VIH durante el periodo de realización del estudio DAD, con una reducción de más del 65% entre 1999 y 2011. Aunque las muertes por causas CV disminuyeron también durante este intervalo de tiempo en la población general, la reducción fue aún mayor en los pacientes con VIH. Esta disminución no se explica solo por el TARGA en sí; es consecuencia también del aumento de uso de los exámenes de detección sistemática y del control temprano de los factores de riesgo CV, así como del aumento de las medidas preventivas a lo largo del periodo de estudio (p. ej., dejar de fumar, dieta, ejercicio, tratamiento hipolipemiente), que condujeron a una reducción de la incidencia de la enfermedad CV. Por tanto, en los países desarrollados, la morbilidad y la mortalidad en los pacientes infectados por VIH han dejado de depender exclusivamente de las manifestaciones características del sida (como las enfermedades oportunistas), tal cual ocurría en los primeros años, y en cambio, la enfermedad CV ha pasado a ser una causa importante de muerte⁶.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON VIH

El riesgo CV aumenta en los pacientes infectados por VIH. Dicho riesgo se debe a lo siguiente: a) factores intrínsecos del paciente, como la mayor prevalencia de los factores clásicos de riesgo CV, b) factores asociados al propio VIH, como la activación inmunitaria, la inflamación y la inmunodeficiencia, y c) factores asociados a la terapia antirretroviral, principalmente por sus alteraciones metabólicas (figura 2)⁷.

Contribución del paciente

Factores no modificables

- La edad se asocia a una disfunción orgánica progresiva. Con la mayor esperanza de vida y la cronicidad de la infección, los pacientes con VIH tienen una mayor propensión a desarrollar

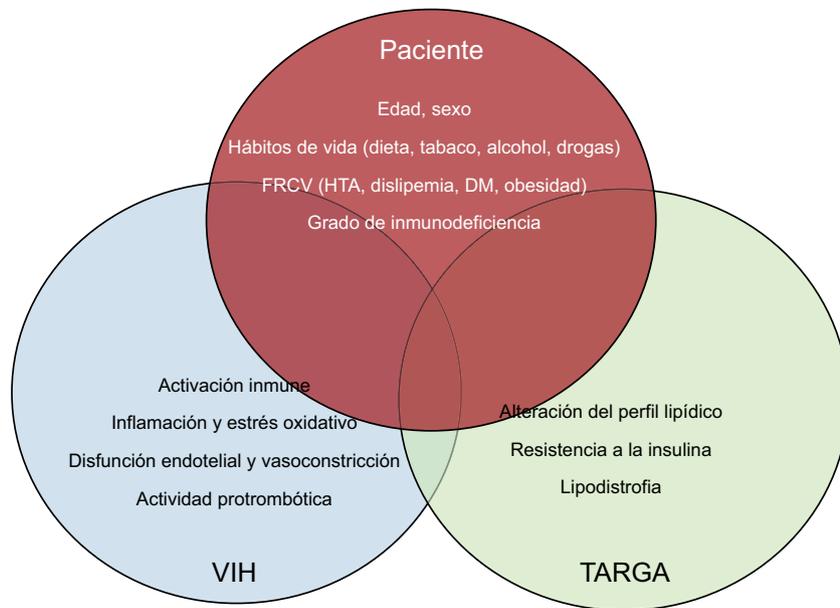


Figura 2. Interacción entre las características de los pacientes, la infección por VIH y la terapia antirretroviral en la aparición de la enfermedad cardiovascular. DM: diabetes mellitus; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

enfermedad CV, que anteriormente se veía limitada por su esperanza de vida más corta como consecuencia de la infección en sí por VIH.

- Se ha demostrado que el sexo masculino se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad CV, debido principalmente al efecto protector de los estrógenos durante el periodo de fertilidad de la mujer. Dado que la infección por VIH es más frecuente en los varones, esto conlleva un aumento del riesgo CV en comparación con el de la población general.

Factores modificables

- El consumo de drogas, cuya incidencia es mayor en los pacientes con VIH que en la población general, se ha asociado a un aumento del riesgo de enfermedad CV.
- Los pacientes infectados por VIH tienen unos valores de presión arterial superiores a los de la población general. Se cree que esto se debe en gran parte al efecto del propio VIH, así como a la terapia antirretroviral, aunque por el momento no se ha identificado ningún fármaco antirretroviral como agente causal.
- La incidencia de la dislipemia está también aumentada en los pacientes infectados por el VIH, principalmente en relación con el TARGA. Estas cuestiones se comentan con mayor detalle en los apartados siguientes.
- La incidencia de la resistencia a la insulina y de la diabetes mellitus (DM) ha aumentado también en los pacientes con exposición al TARGA.
- Los pacientes con VIH presentan cambios en la distribución de la grasa corporal, debido en parte a todas las anomalías metabólicas antes mencionadas. La lipodistrofia, que consiste en una acumulación anormal de la grasa corporal, con un predominio a nivel abdominal y visceral y pérdida de la grasa de las mejillas y las extremidades, es característica de los pacientes con VIH y se produce de forma secundaria al empleo de algunos fármacos antirretrovirales; su presencia se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad CV.

Así pues, los pacientes con VIH muestran una prevalencia superior de los factores de riesgo CV tradicionales⁸. Uno de los

subanálisis del estudio DAD investigó el papel de los factores de riesgo CV tradicionales en los pacientes con VIH que presentaban un IAM y recibían tratamiento con TARGA. La edad, el sexo masculino, el tabaquismo, la hipertensión, la DM, la dislipemia y el hecho de tener una puntuación de Framingham de moderada a alta se asociaron a un aumento del riesgo de IAM en los pacientes con VIH, en comparación con la población general⁹.

Contribución de la infección por VIH

Tras ajustar por los factores de riesgo CV tradicionales, los pacientes con infección por VIH presentan un riesgo de enfermedad CV un 50% superior al de las personas no infectadas¹⁰. Este riesgo aumenta notablemente si el número de células CD4 es más bajo. El papel que desempeña el VIH en la enfermedad CV depende de varios factores:

- En primer lugar, la replicación viral estimula la activación inmunitaria. Se ha propuesto que el aumento de los valores de linfocitos activados CD4 y CD8 se asocia a un mayor grado de disfunción endotelial y un aumento de la tasa de eventos aterotrombóticos. Sin embargo, varios estudios relacionados con esta cuestión han mostrado resultados poco homogéneos. Por lo que respecta a la inmunidad innata, recientemente se ha observado una relación entre la activación de los monocitos/macrófagos y la aterosclerosis medida con el grosor de íntima-media de la arteria carótida^{11,12}.
- En un estudio reciente se observó una asociación entre la infección por citomegalovirus en pacientes con VIH asintomáticos y el aumento de la aterosclerosis y la enfermedad CV subclínica. Se obtuvieron resultados similares respecto a la infección por el virus herpes simple tipo 2 y también con la infección por el virus de la hepatitis C¹³.
- El VIH fomenta la vasoconstricción, la inflamación y la disfunción endotelial a través de la proteína TAT. Así pues, el VIH fomenta el depósito de lípidos y la formación de la placa aterosclerótica¹⁴.
- Por último, la cuestión que tal vez sea más llamativa es que la inflamación secundaria a la infección desempeña un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis. La inflamación

Tabla 1
Biomarcadores en pacientes con VIH sin terapia antirretroviral y su papel en la aterosclerosis

VIH y aterogénesis	Mecanismo	Biomarcadores
Efectos directos	Inflamación	↑ IL-6
		↑ TNF- α
		↑ MCP-1
		↑ PCR-us
		↑ IL-10
	Disfunción endotelial	↓ Adiponectina
		↑ VCAM-1
		↑ ICAM-1
		↑ Factor von Willebrand
		↑ 7,8-dihidro-8-oxoguanina en las células CD4+
Estrés oxidativo	↓ Actividad de ADN glucosilasa	
	↑ Valores de peroxidasa en suero	
	Dímero D	
Efectos indirectos	Coagulación	↑ t-PAI-1
		↑ t-PA
	Actividad inmunitaria	↑ Células CD8+/HLA-DR+/CD38+
		↑ Expresión del receptor de TNF- α 2
	Dislipemia	↑ HDL
		↑ Triglicéridos

HDL: lipoproteínas de alta densidad; HLA-DR: antígeno leucocitario humano-relacionado con antígeno D; ICAM: molécula de adhesión intercelular; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimioatrayente monocitaria-1; PCR-us: proteína C reactiva de alta sensibilidad; TNF: factor de necrosis tumoral; t-PA: activador de plasminógeno tisular; t-PAI-1: inhibidor de activador de plasminógeno de tipo tisular 1; VCAM: molécula de adhesión celular vascular.

afecta a las células endoteliales y fomenta un estado de hipercoagulabilidad que conduce a la aterosclerosis y la rotura de las placas¹⁵.

En la [tabla 1](#) se resumen los diferentes biomarcadores en los que se han observado alteraciones en ensayos clínicos de pacientes con VIH y sin tratamiento antirretroviral. El VIH causa una desregulación de la coagulación, con un aumento de los marcadores de la fibrinólisis, como el dímero D o el factor von Willebrand¹⁶. En este sentido, se ha observado que el TARGA reduce el grado de inflamación y la activación inmunitaria. Sin embargo, ambos procesos persisten en un nivel más elevado en los pacientes con VIH que en la población general y, por consiguiente, el riesgo CV sigue siendo también más alto¹⁷.

Contribución de la terapia antirretroviral

La terapia antirretroviral se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad CV en los pacientes con VIH, si bien el mecanismo no se conoce todavía por completo. Cada fármaco antirretroviral difiere de los demás en la forma en que contribuye a incrementar el riesgo CV, principalmente al causar trastornos lipídicos y metabólicos, como la resistencia a la insulina ([figura 3](#))^{18,19}.

En la actualidad, existen en España 6 grupos terapéuticos de fármacos antirretrovirales, con mecanismos de acción diferentes, lo que a veces permite combinarlos para potenciar sus acciones terapéuticas. Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos (ITIAN) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) retardan la acción de la enzima transcriptasa inversa, que es la enzima utilizada por el VIH para

cambiar su ARN en ADN viral e impiden la creación de nuevo material genético; de esta forma, el VIH no es capaz de controlar el centro de mando de la célula CD4. Los inhibidores de la proteasa (IP) impiden el ensamblaje de nuevos virus, mediante la inhibición de la enzima proteasa empleada por el VIH para cortar y ensamblar nuevas partículas virales. Aunque haya nuevas partículas virales, estas no pueden ensamblarse de la forma correcta y el virus defectuoso no es capaz de infectar otras células. Los inhibidores de fusión actúan en la primera etapa del ciclo de replicación del VIH bloqueando el VIH en una fase del ciclo de vida del virus

Impacto metabólico de los fármacos antirretrovirales			
Menos	Más		
	ITINAN	ITIAN	IP
	Neviparina	Lamivudina Emtricitabina Abacavir Tenofovir	Fosamprenavir
	Efavirenz	Zidovudina	Atazanavir Saquinavir
		Didanosina	Darunavir
Más		Estavudina	Indinavir Tripanavir Ritonavir

Figura 3. Repercusiones metabólicas de los fármacos antirretrovirales. IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

Tabla 2
Fármacos antirretrovirales y su riesgo cardiovascular

<i>Inhibidores de la proteasa</i>	
Atazanavir	Dislipemia, disminución de la filtración glomerular
Darunavir	Dislipemia
Fosamprenavir	Dislipemia
Indinavir	Dislipemia, diabetes mellitus
Lopinavir	Dislipemia, disminución de la filtración glomerular
Saquinavir	Dislipemia
Tipranavir	Dislipemia, hemorragia intracranial
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos</i>	
Efavirenz	Dislipemia
Etravirina	
Neviparina	
Rilpivirina	Disminución de la filtración glomerular
<i>Inhibidores de CCR5</i>	
Maraviroc	Cardiopatía isquémica
<i>Inhibidores de la integrasa</i>	
Dolutegravir	Disminución de la filtración glomerular
Elvitegravir	Disminución de la filtración glomerular
Raltegravir	
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos</i>	
Abacavir	Cardiopatía isquémica
Estavudina	Dislipemia
Didanosina	Cardiopatía isquémica, dislipemia
Emtricitabina	
Lamivudina	
Tenofovir	Disminución de la filtración glomerular
Zidovudina	Dislipemia
<i>Inhibidores de fusión</i>	
Enfuvirtida	
<i>Potenciadores</i>	
Cobicistat	Disminución de la filtración glomerular
Ritonavir	Disminución de la filtración glomerular

completamente diferente de la de los demás fármacos. Esto es muy importante para el tratamiento de las personas que han desarrollado una resistencia a otros fármacos o no los toleran.

En la **tabla 2** se resumen los principales fármacos empleados en el TARGA, junto con sus efectos adversos metabólicos y CV más frecuentes²⁰. El tratamiento preferido suele ser una combinación de 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (generalmente tenofovir y emtricitabina, aunque también es frecuente la asociación de abacavir y lamivudina) con un inhibidor de la integrasa (p. ej., dolutegravir o elvitegravir potenciados con cobicistat), o un IP (p. ej., darunavir o ritonavir), o un ITINAN (p. ej., rilpivirina o efavirenz), aunque hay otras combinaciones que pueden usarse como alternativa²¹.

Aunque el TARGA no es capaz de erradicar la infección por el VIH, mantiene la supresión de la replicación viral, restableciendo y preservando el estado inmunitario mediante el aumento del número de linfocitos CD4. De esta forma, el TARGA reduce la morbilidad y la mortalidad asociadas al VIH, así como otras comorbilidades, y mejora la calidad de vida. La administración de TARGA se recomienda actualmente para todos los pacientes con infección por el VIH, con independencia de los valores de CD4, si bien la calidad de la evidencia existente al respecto difiere según cuál sea el recuento de células CD4. El estudio SMART puso de manifiesto que la terapia antirretroviral debe prescribirse de forma indefinida, excepto en el caso de que se produzcan determinados incidentes^{22,23}.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Según lo indicado por las guías de práctica más recientes de la *European Society of AIDS*²¹, se recomienda una monitorización anual centrada en los factores de riesgo CV tradicionales (hipertensión, DM, dislipemia), con una evaluación de los cambios de la composición corporal y también realizando un electrocardiograma. Es imprescindible evaluar el riesgo CV en el momento del diagnóstico de la infección por VIH y antes de la introducción del TARGA. Para la evaluación del riesgo CV no está indicada una ecocardiografía de forma sistemática en pacientes con VIH asintomáticos. Además, se recomienda la evaluación del riesgo CV con la puntuación de Framingham en todos los varones de edad superior a 40 años y en las mujeres de más de 50 años sin enfermedad CV. Aunque la utilidad de la puntuación de Framingham en los pacientes con VIH es subóptima debido a que tiende a infravalorar el riesgo de enfermedad CV, su empleo es razonable como primera evaluación del riesgo CV. Existe una calculadora de riesgo *online* que permite estimar el riesgo CV con la puntuación de Framingham, así como con la puntuación EuroSIDA y la puntuación de riesgo del DAD, que puede consultarse en la página web de farmacovigilancia del VIH^{24,25}. En todos los pacientes con un riesgo CV elevado (> 20%), se recomienda un ajuste del TARGA (p. ej., contemplar la posible sustitución de zidovudina o abacavir por tenofovir, o el uso de un tratamiento sin ITINAN), además de una adherencia estricta a los objetivos terapéuticos CV^{20,26,27}, con las intervenciones de estilo de vida apropiadas (**tabla 3**).

En la **figura 4** se muestra un esquema para la prevención de la enfermedad CV. El tratamiento farmacológico para el control de los factores CV tradicionales se reserva para determinados subgrupos en los que los posibles beneficios superan los efectos adversos. En algunas personas se obtiene un efecto beneficioso con el empleo de varias intervenciones combinadas. Por cada 10 mmHg de reducción de la presión sistólica, por cada 39 mg/dl (1 mmol/l) de reducción del colesterol total y por el uso de ácido acetilsalicílico, el riesgo de cardiopatía isquémica se reduce en un 20-25% con cada intervención, y este efecto es aditivo^{28,29}. Los estudios observacionales sugieren que dejar de fumar reduce el riesgo de cardiopatía isquémica en aproximadamente un 50%, y este efecto es aditivo también respecto al de otras intervenciones³⁰.

La incidencia de la DM es 4 veces superior en los pacientes con VIH en comparación con la población general³¹. Dado el aumento de riesgo de resistencia a la insulina, se recomienda la determinación de la glucohemoglobina al inicio del TARGA, y entre 4 y

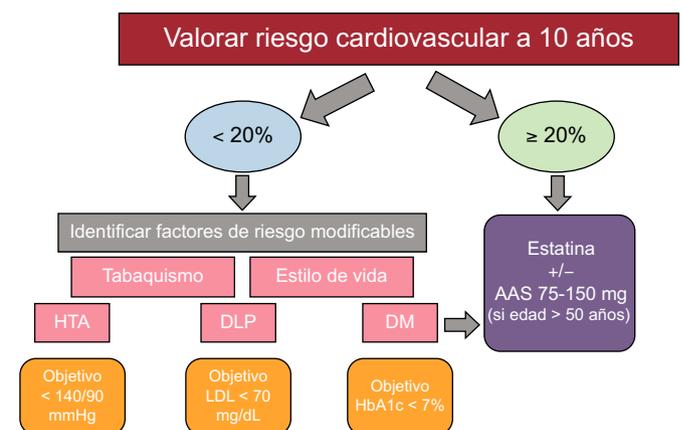


Figura 4. Prevención de la enfermedad cardiovascular. AAS: ácido acetilsalicílico; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HbA1c: glucosilhemoglobina; HTA: hipertensión arterial; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 3

Intervenciones de estilo de vida en pacientes con VIH

Asesoramiento alimentario	<ul style="list-style-type: none"> • La intervención alimentaria no debe interferir en las necesidades de alimentación requeridas para una absorción adecuada de los fármacos antirretrovirales • Mantener un consumo calórico equilibrado con el gasto energético • Limitar el consumo de grasas saturadas, colesterol y carbohidratos refinados • Reducir el consumo total de grasas a < 30% y el colesterol de la dieta a < 300 mg/d • Recomendar el consumo de verduras, frutas y cereales y leguminosas con fibra • Reducir el consumo de bebidas y alimentos con azúcares añadidos • Elegir y preparar alimentos con poca sal o sin sal. El objetivo es consumir < 1.500 mg de sodio al día • Recomendar el consumo de pescado, aves (sin piel) y carne magra • Contemplar una consulta a un dietista y llevar un diario de consumo de alimento y bebida de 1 semana para detectar calorías «ocultas» • Evitar las comilonas («dieta yo-yo») • En las personas con emaciación y dislipemia asociadas al VIH, abordar primero la emaciación y considerar la remisión a un dietista • A las personas con un sobrepeso evidente se les debe recomendar una reducción de peso. No se recomiendan las dietas de hambre (posible disminución de los mecanismos de defensa inmunitarios). Debe abordarse la desnutrición si se observa su presencia • El consumo de alcohol debe limitarse a no más de 1 bebida al día en las mujeres y 2 bebidas al día en los varones (< 20-40 g/día). • En concreto, en las personas con hepatopatía, problemas de adherencia, aumento insuficiente de las células CD4, tumores, tuberculosis previa, diarrea y otros trastornos asociados a un consumo elevado de alcohol, debe recomendarse una reducción o abandono total del consumo de alcohol
Fomento del ejercicio	<ul style="list-style-type: none"> • Fomentar un estilo de vida activo para prevenir y tratar la obesidad, la hipertensión y la diabetes • Recomendar una actividad física de nivel moderado y autocontrolada (p. ej., subir escaleras, ir en bicicleta o caminando al trabajo, ciclismo, natación, senderismo) • Recomendar un ejercicio regular, de intensidad moderada, más que un ejercicio enérgico • Alcanzar una buena forma cardiovascular (p. ej., caminar diariamente 30 min a paso ligero > 5 días a la semana) • Mantener la fuerza muscular y la flexibilidad articular

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

12 semanas después del inicio de un nuevo tratamiento, así como cada 3-6 meses con un TARGA estable. Es importante señalar que los valores de glucohemoglobina en los pacientes infectados por el VIH que reciben una terapia antirretroviral, en especial con abacavir, tienden a infravalorar la diabetes tipo 2. Además, el estado prediabético es importante también, puesto que tanto la intolerancia a la glucosa como el deterioro de la glucosa basal en ayunas aumentan la morbilidad y la mortalidad CV y elevan el riesgo de presentar DM en entre 4 y 6 veces. A estas personas se les debe recomendar un cambio de estilo de vida y se deben evaluar y tratar sus factores de riesgo CV. Para el tratamiento, se recomienda el mismo algoritmo terapéutico que para la población sin VIH, y la primera opción recomendada para el tratamiento farmacológico es el empleo de metformina (es importante tener presente que puede agravar la lipodistrofia). La insulina es el tratamiento de elección cuando no hay respuesta a otros fármacos antidiabéticos. Las demás opciones terapéuticas se plantean como último paso terapéutico ya que no hay ensayos clínicos en pacientes infectados por el VIH.

Tanto el virus VIH como su tratamiento pueden inducir una dislipemia, con un aumento de la frecuencia de patrones con valores bajos de lipoproteínas de alta densidad y altos de lipoproteínas de baja densidad, de colesterol total y de triglicéridos. El TARGA interfiere en la acción de los fármacos hipolipemiantes, en especial las estatinas, y ambos tratamientos son metabolizados por el citocromo P450 (excepto la pravastatina)³². Hasta el momento no se dispone de ensayos clínicos que hayan demostrado una reducción de los eventos CV con los fármacos hipolipemiantes en pacientes infectados por el VIH y, por consiguiente, sus indicaciones son las mismas que en los pacientes no infectados y se basan en un cálculo del riesgo CV global. En estudios pequeños se ha evidenciado que la atorvastatina a una dosis de 40 mg reduce el volumen de placa no calcificada, mientras que la rosuvastatina a una dosis de 10 mg reduce el índice de íntima-media carotídeo. Así pues, las estatinas son el tratamiento de elección, puesto que son seguras y eficaces (excepto la simvastatina y la lovastatina debido a su riesgo de toxicidad superior con los IP), y deben prescribirse a todas las personas con una enfermedad vascular establecida y/o con DM o un riesgo elevado de enfermedad CV, con independencia de los valores de lípidos existentes. El fármaco de elección es la atorvastatina, dado

su perfil de eficacia, su tolerabilidad, la experiencia existente con su uso y el precio. En la actualidad se está realizando un ensayo clínico (RETRIEVE: *Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV*), que tiene como objetivo incluir en la aleatorización a 6.500 pacientes con VIH y sin enfermedad CV, para comparar una estatina con un placebo, con objeto de analizar detalladamente la utilidad de las estatinas en la prevención primaria en pacientes infectados por el VIH. La ezetimiba puede usarse en pacientes infectados por el VIH que no toleran las estatinas, o puede añadirse a una estatina cuando las reducciones obtenidas de las lipoproteínas de baja densidad son insuficientes a pesar del empleo de la dosis máxima tolerada de la estatina. Los fibratos (gemfibrozilo y fenofibrato) pueden usarse para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dl) que es refractaria a la dieta, así como en las personas con antecedentes de pancreatitis asociada a ella. La combinación de estatinas y fibratos no se recomienda ya que favorece sistemáticamente la toxicidad de ambos fármacos. En los pacientes con múltiples factores de riesgo CV, recomendamos iniciar un TARGA con fármacos que tengan un buen perfil metabólico. En los pacientes que ya están siendo tratados con un TARGA y desarrollan trastornos metabólicos o presentan un empeoramiento del riesgo CV, se recomienda evaluar un cambio de los fármacos antirretrovirales, incluso antes de iniciar un tratamiento hipolipemiente, siempre que no se comprometa su efectividad.

Se ha descrito la presencia de hipertensión en más del 28% de los pacientes infectados por el VIH, con una tasa que aumenta a medida que avanza la edad en esta población³³. El abordaje terapéutico y los objetivos del tratamiento son los mismos que en la población general. El umbral de presión arterial es < 140/90 mmHg y < 130/80 mmHg se considera apropiado en los pacientes diabéticos. Por lo que respecta al tratamiento, los fármacos de elección parecen ser los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, debido a su perfil de seguridad y sus efectos beneficiosos metabólicos (en especial en los pacientes prediabéticos y diabéticos). Los antagonistas de receptores de angiotensina II pueden usarse también de forma segura (en especial el valsartán, el candesartán y el olmesartán). Con los antagonistas del calcio, se necesitan ajustes de dosis y vigilar los posibles efectos adversos, dadas sus posibles interacciones. Los bloqueadores beta, en especial el atenolol, son seguros, mientras que hay poca información sobre



Figura 5. Fármacos que se deben tener en cuenta en los pacientes con un SCA. AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCA: síndrome coronario agudo. *No recomendado el uso de ivabradina o ranolazina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa.

las interacciones farmacológicas de los diuréticos, en especial con los IP, aunque parecen ser seguros.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Los pacientes con infección por VIH tienen un riesgo CV superior al de la población general, con un aumento de 1,5-2 veces en el riesgo de IAM y a una edad más temprana³⁴. En el estudio DAD, la frecuencia de los IAM aumentó de 0,27 por 1.000 personas por año en los individuos de entre 25 y 30 años, a 16,99 por 1.000 personas por año en los de edad superior a 70 años³⁵. Se ha propuesto que los cambios inmunológicos que se producen en los pacientes con VIH son similares a los que se dan con la edad (disminución del número de células CD4), lo que sugiere que el virus causa un envejecimiento prematuro del sistema inmunitario, un proceso denomi-

nado inmunosenescencia. La tasa de incidencia de IAM fue de 0,43 casos por 1.000 personas/años en los individuos con unos antecedentes de infección por VIH de 5 años o menos, de 0,86 casos por 1.000 personas/años en los que tenían unos antecedentes de 5 a 10 años de infección por VIH, de 1,06 casos por 1.000 personas/años en los que tenían antecedentes de 10 a 15 años, y de 2,65 casos por 1.000 personas/años en los que habían vivido con el VIH durante más de 15 años. Una posible explicación es la exposición a los fármacos antirretrovirales^{36,37}. El estudio HOPS puso de manifiesto una asociación entre el tratamiento con IP y la aparición de un IAM, que se mantenía inalterada tras introducir un ajuste respecto a otros factores de riesgo CV³⁸. Por otra parte, el riesgo de IAM aumentaba significativamente cuando los recuentos de células CD4 disminuían a menos de 100 µl. Después de introducir un ajuste respecto a la edad, la exposición a fármacos

Tabla 4
Interacción de los fármacos antirretrovirales con los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes

Fármacos	IP				ITINAN				iCCR5		INI		ITIAN				
	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Ácido acetilsalicílico	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	*	=
Clopidogrel	-	-	-	-	+	-	+	=	=	=	-	=	=	=	=	=	=
Prasugrel	-	-	-	-	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Ticagrelor	+	+	+	+	-	-	-	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Heparina sódica	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Enoxaparina	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Fondaparinaux	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Acenocumarol	-	-	-	-	=	=	=	=	=	=	-	=	=	=	=	=	=
Warfarina	+/-	-	-	-	+/-	-	+/-	=	=	=	-	=	=	=	=	=	=
Dabigatrán	+	+	+	+	=	=	=	+	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Rivaroxabán	+	+	+	+	-	-	-	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Apixabán	+	+	+	+	-	-	-	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Edoxabán	+	+	+	+	=	=	=	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=

3TC: lamivudina; ABC: abacavir. ATV/r: atazanavir potenciado con ritonavir; DRV/c: darunavir potenciado con cobicistat; DRV/r: darunavir potenciado con ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; ETV: etravirina; EVG/c: elvitegravir potenciado con cobicistat; FTC: emtricitabina; iCCR5: inhibidor de receptor de coquimiocina 5; INI: inhibidores de la integrasa; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; LPV/r: lopinavir potenciado con ritonavir; MVC: maraviroc; NVP: nevirapina.

Código de colores: el rojo indica que no se recomienda la combinación de los fármacos, el naranja indica que el fármaco se recomienda con un ajuste de la dosis, el amarillo indica la existencia de una interacción débil que no requiere ajuste de la dosis, y el verde indica una ausencia de interacción. Esta tabla se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

- Indica una posible disminución del fármaco de la primera columna.
- + Indica un posible aumento del fármaco de la primera columna.
- +/- Indica un posible aumento o disminución del fármaco de la primera columna (no predecible).
- = Ausencia de interacción significativa.
- * Nefrototoxicidad.

Tabla 5

Interacción de los fármacos antirretrovirales con otros fármacos cardiovasculares

Fármacos	IP				ITINAN				iCCR5		INI		ITIAN				
	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Atenolol	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Bisoprolol	+	+	+	+	-	-	-	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Carvedilol	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	=	=	=	=	+	=	=	=	=	↑	=
Metoprolol	+	+	+	+	=	=	=	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Diltiazem	+	+	+	+	-	↑	-	↑	↑	=	+	=	=	=	=	↑	=
Verapamilo	+	+	+	+	-	-	-	↑	↑	=	+	=	=	=	=	↑	=
Amlodipino	+	+	+	+	-	-	-	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Lecarnidipino	+	+	+	+	-	-	-	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
IECA	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Valsartán	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Irbesartán	-	-	-	-	+	+	=	=	=	=	-	=	=	=	=	=	=
Losartán	-	-	-	-	+	+	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Nitratos	-	-	-	-	+	+	+	=	+	=	-	=	=	=	=	=	=
Ranolazina	+	+	+	+	-	-	-	+	↑	=	+	=	=	=	=	↑	=
Ivabradina	+	+	+	+	-	-	-	+	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Furosemida	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	↑	=
Espironolactona	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Amiodarona	+	+	+	+	=	=	=	=	=	=	+	=	=	=	=	+	=
Flecainida	+	+	+	+	=	-	=	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV/r: atazanavir potenciado con ritonavir; DRV/c: darunavir potenciado con cobicistat; DRV/r: darunavir potenciado con ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; ETV: etravirina; EVG/c: elvitegravir potenciado con cobicistat; FTC: emtricitabina; iCCR5: inhibidor de receptor de coquimiocina 5; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INI: inhibidores de la integrasa; INI: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; LPV/r: lopinavir potenciado con ritonavir; MVC: maraviroc; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudina.

Código de colores: el rojo indica que no se recomienda la combinación de los fármacos, el naranja indica que el fármaco se recomienda con un ajuste de la dosis, el amarillo indica la existencia de una interacción débil que no requiere ajuste de la dosis, y el verde indica una ausencia de interacción. Esta tabla se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

- Indica una posible disminución del fármaco de la primera columna.

+ Indica un posible aumento del fármaco de la primera columna.

+/- Indica un posible aumento o disminución del fármaco de la primera columna (no predecible).

↑ Indica un posible aumento de los valores plasmáticos del fármaco antirretroviral.

= Ausencia de interacción significativa.

Tabla 6

Interacción de los fármacos antirretrovirales con los fármacos hipolipemiantes

Fármacos	IP				ITINAN				iCCR5		INI		ITIAN				
	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Atorvastatina	+	+	+	+	-	-	-	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Fluvastatina	=	=	=	=	+	+	=	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Lovastatina	+	+	+	+	-	-	-	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Pitavastatina	+	+	+	+	=	=	=	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Pravastatina	=	+	+	=	-	=	=	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Rosuvastatina	+	+	+	+	=	=	=	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Simvastatina	+	+	+	+	-	-	-	=	=	=	+	=	=	=	=	=	=
Fenofibrato	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Gemfibrozilo	-	-	-	-	=	=	=	=	=	↑	=	↑	=	=	=	=	=
Ezetimiba	+	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV/r: atazanavir potenciado con ritonavir; DRV/c: darunavir potenciado con cobicistat; DRV/r: darunavir potenciado con ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; ETV: etravirina; EVG/c: elvitegravir potenciado con cobicistat; FTC: emtricitabina; iCCR5: inhibidor de receptor de coquimiocina 5; INI: inhibidores de la integrasa; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; LPV/r: lopinavir potenciado con ritonavir; MVC: maraviroc; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudina.

Código de colores: el rojo indica que no se recomienda la combinación de los fármacos, el naranja indica que el fármaco se recomienda con un ajuste de la dosis, el amarillo indica la existencia de una interacción débil que no requiere ajuste de la dosis, y el verde indica una ausencia de interacción. Esta tabla se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

- Indica una posible disminución del fármaco de la primera columna.

+ Indica un posible aumento del fármaco de la primera columna.

↑ Indica un posible aumento de los valores plasmáticos del fármaco antirretroviral.

= Ausencia de interacción significativa.

antirretrovirales, el valor mínimo del recuento de células CD4 y los valores actuales de células CD4, se observó que unos antecedentes de 10 años de infección por el VIH aumentaban el riesgo de IAM de la misma forma que un aumento de edad de 10 años, por lo que un individuo de 40 años que se hubiera infectado a la edad de 30 años tenía un riesgo de IAM similar al de una persona de 50 años sin infección por VIH. Así pues, los médicos deben tener en cuenta el momento en el que se ha producido la infección por el VIH como un factor de riesgo CV independiente, y deben fomentar un estilo de vida saludable desde la perspectiva CV (p. ej., control del peso, dieta saludable para el corazón, ejercicio, dejar de fumar) en los pacientes con infección por VIH de larga evolución.

Con objeto de comparar el pronóstico de los pacientes con VIH tras sufrir un IAM con el de los pacientes sin infección por el virus, un equipo de investigadores de Estados Unidos evaluó la mortalidad asociada a IAM en un grupo de pacientes entre los años 1997 y 2006, utilizando los datos de la *Nationwide Inpatient Sample*³⁹. Los pacientes infectados por el VIH fueron de una edad significativamente inferior (48 y 54 años, respectivamente; $p < 0,001$) y mostraron una menor probabilidad de que se realizara una angiografía coronaria (48 frente a 63%). Después de un ajuste de los resultados en cuanto a edad, sexo, origen étnico, comorbilidades, tipo de hospital y número de intervenciones hospitalarias practicadas a los participantes, el riesgo de muerte en el hospital por IAM fue un 38% superior en el grupo con infección por VIH (*odds ratio* = 1,38; intervalo de confianza del 95%, 1,01–1,87; $p = 0,04$). En consecuencia, durante la hospitalización debida a un IAM, la mortalidad de los pacientes con VIH es superior a la de la población general, y ello debe ser tenido en cuenta por los médicos que tratan a pacientes con VIH hospitalizados por esta causa. Además, la mortalidad no solo es superior durante el periodo de hospitalización, sino también durante todo el seguimiento, con tasas más elevadas de reestenosis del *stent*, así como un mayor número de reingresos por causas CV, según se ha evidenciado en el registro de Francia, cuyos resultados de comparar a 608 pacientes infectados por el VIH con IAM con 1.216 pacientes no infectados se publicaron en el año 2013⁴⁰.

En consecuencia, dado que la enfermedad coronaria aterosclerótica se produce de manera más temprana y tiene un peor pronóstico en los pacientes con VIH, debemos centrar nuestros esfuerzos en un tratamiento más agresivo de estos pacientes, tanto desde el punto de vista de las medidas intervencionistas, como por lo que respecta al tratamiento médico. Así pues, en los pacientes infectados por el VIH que presentan un IAM debe realizarse de forma temprana una angiografía coronaria y una revascularización percutánea, con el empleo de *stents* farmacocinéticos de nueva generación. Por lo que respecta al tratamiento antiagregante, debe administrarse un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble, con clopidogrel o prasugrel (debe usarse este último fármaco en los pacientes con un riesgo de hemorragia bajo, edad < 75 años, peso > 60 kg y sin antecedentes de ictus previo). El ticagrelor tiene importantes interacciones con los IP. Se debe tratar a estos pacientes con bloqueadores beta (atenolol como fármaco de primera elección) y estatinas potentes (atorvastatina 40 mg o rosuvastatina 10–20 mg), así como con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y eplerenona, según haya o no indicación. Por lo que respecta a las medicaciones antianginosas, el uso de nitratos es seguro, pero no deben indicarse fármacos como la ranolazina y la ivabradina en pacientes tratados con IP (figura 5).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hay un número considerable de pacientes con infección por VIH a los que se trata con varias medicaciones, además de los fármacos

antirretrovirales. Las interacciones de los fármacos antirretrovirales entre sí o con otros medicamentos pueden tener repercusiones clínicas importantes. Las interacciones más significativas suelen ser farmacocinéticas (y dan lugar a un cambio de la concentración), sobre todo las que afectan al metabolismo. En la tabla 4, la tabla 5 y la tabla 6 se muestran las interacciones más frecuentes de los fármacos CV con la terapia antirretroviral, utilizando un código de colores: el rojo indica que no se recomienda la combinación de los fármacos, el naranja indica que el fármaco se recomienda con un ajuste de la dosis, el amarillo indica la existencia de una interacción débil que no requiere ajuste de la dosis, y el verde indica una ausencia de interacción. Antes de prescribir un tratamiento CV a un paciente con infección por el VIH, es necesario asegurarse de que no hay interacciones relevantes con el TARGA, con objeto de elegir el tratamiento que tenga el mejor perfil de efectividad/seguridad.

Otro aspecto a tener en cuenta es la elevada prevalencia de la coinfección de VIH y virus de la hepatitis C, ya que ambos virus tienen vías de transmisión comunes. En consecuencia, dado que a menudo se administran conjuntamente tratamientos para ambas entidades en estos pacientes, y puesto que recientemente se han comercializado nuevos tratamientos para la hepatitis C, es esencial tener en cuenta las posibles interacciones entre el TARGA y estos nuevos fármacos⁴¹.

CONCLUSIONES

En la actualidad, la enfermedad CV más frecuente asociada al VIH en los países desarrollados con acceso a la terapia antirretroviral es la cardiopatía isquémica. Los pacientes con VIH tienen un perfil cardiovascular más desfavorable como consecuencia de la propia infección y del tratamiento antirretroviral, y su pronóstico es también menos favorable que el de los pacientes no infectados. Además, cuando se tratan pacientes con VIH que presentan cardiopatía isquémica, los médicos deben estar familiarizados con las interacciones farmacológicas existentes entre la terapia antirretroviral y los fármacos antitrombóticos, así como con aquellos tratamientos utilizados para controlar el riesgo cardiovascular.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Boccaro F, Cohen A. HIV and Heart Disease: What Cardiologists Should Know. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:1126–30.
- Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, Rono K, Maganga L, Nitayaphan S, et al; RV 217 Study Team. Prospective study of acute HIV-1 infection in adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med.* 2016;374:2120–30.
- Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología/Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2015 [consultado 9 Sept 2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf.
- Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al; INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015;373:795–807.
- Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al; D:A:D Study Group. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014;384:241–8.
- Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35:1373–81.
- Boccaro 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.

8. Worm SW, De Wit S, Weber R, Sabin CA, Reiss P, El-Sadr W, et al. Diabetes mellitus, preexisting coronary heart disease, and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients infected with human immunodeficiency virus: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIVDrugs (D:A:D Study). *Circulation*. 2009;119:805–11.
9. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al; DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17:1179–93.
10. Triant VA. Epidemiology of coronary heart disease in patients with human immunodeficiency virus. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15 Suppl 1:S1–8.
11. Pereyra F, Lo J, Triant VA, Wei J, Buzon MJ, Fitch KV, et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS*. 2012;26:2409–12.
12. Triant VA. HIV infection and coronary heart disease: an intersection of epidemics. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl 3:S355–61.
13. Triant VA. Cardiovascular disease and HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013;10:199–206.
14. McDonough KH, Doumen C, Giaimo M, Prakash O. Effects of the HIV-1 protein Tat on myocardial function and response to endotoxin. *Cardiovasc Toxicol*. 2010;10:250–8.
15. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:268–73.
16. Santos JL, Cruz I, Martín Herrero F, Albarrán C, González Matas JM, Martín Luengo C. Recurrent coronary thrombosis, factor V Leiden, primary antiphospholipid syndrome and HIV. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:997–9.
17. Triant VA, Josephson F, Rochester CG, Althoff KN, Marcus K, Munk R, et al. Adverse outcome analyses of observational data: assessing cardiovascular risk in HIV disease. *Clin Infect Dis*. 2012;54:408–13.
18. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al; Working Group 2. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation*. 2008;118:e29–35.
19. Dubé MP, Lipshultz SE, Fichtenbaum CJ, Greenberg R, Schecter AD, Fisher SD; Working Group 3. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy on the heart and vasculature. *Circulation*. 2008;118:e36–40.
20. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr W, et al; DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723–35.
21. European AIDS Clinical Society. Guidelines version 8.0. October 2015 [consultado 5 Sept 2016]. Disponible en: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.0-english-revised_20160610.pdf.
22. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al; Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283–96.
23. Okulicz JF, Le TD, Agan BK, Camargo JF, Landrum ML, Wright E, et al. Influence of the timing of antiretroviral therapy on the potential for normalization of immune status in human immunodeficiency virus 1-infected individuals. *JAMA Intern Med*. 2015;175:88–99.
24. The HIV pharmacovigilance. Risk assessment tool system [consultado 5 Sept 2016]. Disponible en: <http://www.chip.dk/Tools>.
25. Schambelan M, Wilson PW, Yarasheski KE, Cade WT, Dávila-Román VG, D'Agostino Sr RB, et al; Working Group 5. Development of appropriate coronary heart disease risk prediction models in HIV-infected patients. *Circulation*. 2008;118:e48–53.
26. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dubé MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008;118:198–210.
27. Stein JH, Hadigan CM, Brown TT, Chadwick E, Feinberg J, Friis-Møller N, et al; Working Group 6. Prevention strategies for cardiovascular disease in HIV-infected patients. *Circulation*. 2008;118:e54–60.
28. Grunfeld C, Kotler DP, Arnett DK, Falutz JM, Haffner SM, Hruz P, et al; Working Group 1. Contribution of metabolic and anthropometric abnormalities to cardiovascular disease risk factors. *Circulation*. 2008;118:e20–8.
29. Suchindran S, Regan S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Aspirin use for primary and secondary prevention in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected patients. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1. ofu076.
30. Regan S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Determinants of smoking and quitting in HIV-Infected Individuals. *PLoS One*. 2016;11:e0153103.
31. Nou E, Lo J, Hadigan C, Grinspoon SK. Pathophysiology and management of cardiovascular disease in patients with HIV. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:598–610.
32. Mitka M. Exploring statins to decrease HIV-related heart disease risk. *JAMA*. 2015;314:657–9.
33. De Socio GV, Ricci E, Maggi P, Parruti G, Pucci G, Di Biagio A, et al; CISAI Study Group. Prevalence, awareness, treatment, and control rate of hypertension in HIV-infected patients: the HIV-HY study. *Am J Hypertens*. 2014;27:222–8.
34. Mallon PW. Getting to the heart of HIV and myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173:622–3.
35. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al; D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417–26.
36. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Gerstoft J, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV*. 2015;2:e288–98.
37. Quiros-Roldan E, Raffetti E, Focà E, Brianese N, Ferraresi A, Parainfo G, et al. Incidence of cardiovascular events in HIV-positive patients compared to general population over the last decade: a population-based study from 2000 to 2012. *AIDS Care*. 2016;20:1–8.
38. Palella Jr FJ, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Novak RM, D'Aquila RT; HOPS Investigators. Factors associated with mortality among persistently viraemic triple-antiretroviral-class-experienced patients receiving antiretroviral therapy in the HIV Outpatient Study (HOPS). *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2826–34.
39. Okeke NL, Hicks CB, McKellar MS, Fowler Jr VG, Federspiel JJ. History of AIDS in HIV-infected patients is associated with higher in-hospital mortality following admission for acute myocardial infarction and stroke. *J Infect Dis*. 2016;213:1955–61.
40. Lorgis L, Cottenet J, Molins G, Benzenine E, Zeller M, Aube H, et al. Outcomes after acute myocardial infarction in HIV-infected patients: analysis of data from a French nationwide hospital medical information database. *Circulation*. 2013;127:1767–74.
41. HIV Drug Interactions. HIV Drug interaction checker [consultado 5 Sept 2016]. Disponible en: <http://www.hiv-druginteractions.org>.