

VIH Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Dora Edith Corzo León, Alexandra Martin-Onraët
Arciniegas, Alicia Piñeirúa Menéndez

*Corazón inflamado
por el frío resfriado,
tengo el corazón en llanto
por acostumbrarme tanto
a los surcos de tu piel.*

Gema Cuéllar

RESUMEN

El acceso universal a la terapia antirretroviral y la llegada de nuevos fármacos con mejor perfil de toxicidad y tolerancia han convertido a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un padecimiento crónico. En las personas que viven con este virus se ha observado una transición demográfica hacia una franca disminución de los eventos asociados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y a un aumento en la esperanza de vida, pero también un consecuente incremento en la incidencia de enfermedades no comunicables y múltiples comorbilidades.

Entre las enfermedades no comunicables, los eventos cardiovasculares se asocian con un aumento de las patologías tradicionalmente reconocidas como factores de riesgo cardiovascular, como diabetes, hipertensión, dislipidemia y tabaquismo. Aunado a esto, la infección por VIH por sí sola confiere un riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares relacionadas con el estado proinflamatorio y protrombótico ocasionado por la persistencia de activación inmune; además, la terapia antirretroviral incrementa el riesgo cardiovascular debido a sus efectos adversos. Finalmente, algunas coinfecciones encontradas con frecuencia en las personas infectadas incrementan el estado proinflamatorio crónico y protrombótico.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con VIH no difieren de la población general, aunque es más frecuente encontrar infartos agudos al miocardio por causas no ateroscleróticas en este último grupo. La identificación temprana de los principales factores de riesgo y su manejo resulta fundamental para prevenir complicaciones cardiovasculares. Para una adecuada prevención, se recomienda el uso de herramientas predictoras de riesgo como escrutinio en todos los pacientes con VIH.

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción y el acceso universal a la terapia antirretroviral (TARV) para controlar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha incrementado la esperanza de vida de las personas que viven con VIH (PVV). En el ámbito mundial se ha observado un fenómeno de transición demográfica conforme las PVV envejecen; en la actualidad, la infección por VIH es considerada un padecimiento crónico. En Latinoamérica, las PVV mayores de 50 años se han triplicado en los últimos 20 años¹ y representan un cuarto de la población que vive con VIH.²

En México, de acuerdo con cifras del Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/sida (Censida), alrededor de una quinta parte de las personas que acudían a los centros de atención para recibir TARV en 2018 tenía más de 50 años.³ El incremento de la esperanza de vida en esta población representa nuevos retos en la atención a la salud, que deberán ser considerados como parte fundamental del manejo integral de este grupo de pacientes. Entre estos retos se encuentran las comorbilidades no asociadas directamente con el VIH o enfermedades no comunicables, como las enfermedades cardiovasculares (ECV).

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con datos del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (Onusida) de 2020, en México se reportaron 340,000 PVV, aproximadamente. De estas, más de 55% recibía TARV y 90% se mantenía bajo un adecuado control virológico. Por añadidura, alrededor de 40% de las personas son diagnosticadas en un estadio avanzado de la enfermedad.⁴

Conforme a información publicada sobre la región, para 2015 más de 70% de PVV mayores de 50 años tenían al menos una enfermedad no comunicable, y el 50% dos o más. Entre los padecimientos no comunicables más frecuentes destacan dislipidemia (41%), sobrepeso u obesidad (25%), hipertensión (24%), diabetes (13%) y enfermedades psiquiátricas que, con excepción de estas últimas, condicionan un riesgo incrementado para ECV.^{2,3} Belaunzarán y colaboradores informaron que la ECV afecta prácticamente de igual forma a PVV diagnosticados con VIH después de los 50 años (prevalencia de 8%) que aquellos que fueron diagnosticados a edades más tempranas (prevalencia de 7%).²

Por otro lado, en México el 60% de la población general tiene al menos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (dislipidemia, sobrepeso u obesidad, hipertensión o diabetes).⁵ Previo a la pandemia por COVID-19, la ECV representaba la principal causa de muerte, junto con diabetes mellitus en población general mayor de 55 años.⁶

PATOGÉNESIS

La patogénesis de la enfermedad cardiovascular en las PVV comprende cuatro aspectos:

1. Factores de riesgo tradicionales
2. Factores de riesgo asociados con la infección por VIH
3. Factores de riesgo relacionados con la TARV
3. Factores de riesgo vinculados con coinfecciones

1. FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

Los principales factores de riesgo tradicionales relacionados con un aumento en el riesgo cardiovascular son: edad, hipertensión arterial (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia y tabaquismo.

En Latinoamérica, la prevalencia de estos factores de riesgo en PVV son similares entre poblaciones menores y mayores de 55 años. Para el caso de la dislipidemia es de 36 y 28%; hipertensión 17 y 18%; diabetes 11 y 12%, respectivamente.² El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo modificable en PVV e incrementa el riesgo de infarto al miocardio (IAM) en 78%. En un metaanálisis reciente, la prevalencia del consumo de tabaco fue mayor en PVV vs. población general (OR 1.68, IC 95%: 1.45-1.85).⁷ Estos datos podrían explicar parcialmente por qué las PVV tienen mayores tasas de enfermedades cardiopulmonares con dos veces más riesgo de IAM que los individuos VIH negativos, por lo que es fundamental modificar factores de riesgo como: actividad física, adecuaciones a la dieta, reducción del consumo de alcohol y suspensión del hábito de fumar en PVV.

2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA INFECCIÓN POR VIH

La infección por VIH representa, por sí misma, un factor de riesgo para ECV. En la cohorte suiza de VIH, se encontró que incluso las PVV con un adecuado control virológico tenían mayor riesgo de muerte a un año de haber presentado un IAM, luego de ajustar el análisis por edad, sexo, tabaquismo, HAS y DM2. La explicación fisiopatológica se basa en que, durante la infección por VIH, ocurre la activación de monocitos, macrófagos y plaquetas que llevan a un aumento del factor tisular y a la cascada de coagulación, con la consecuente formación de trombos.⁸ Además, la regulación deficiente de linfocitos T CD8+ se asocia con un mayor grosor de la capa media interna carotídea y mayor rigidez arterial.

Adicionalmente, se ha encontrado que las PVV padecen aterosclerosis subclínica, asociada con un mayor número de placas de ateroma no calcificadas. En estos casos, se incrementa el marcador CD163 y se asocia con activación de macrófagos.⁹ La progresión de la aterosclerosis subclínica ocurre más rápido en esta población vs. individuos sin VIH, lo que se demuestra mediante el mayor número de placas carotídeas nuevas en un periodo de seguimiento de dos a tres años entre ambos grupos. Dicha progresión es menor entre los pacientes con conteo de linfocitos T CD4+ mayores a 500 cels/mm³ y en control virológico;¹⁰ lo que destaca aún más la susceptibilidad de las personas con enfermedad por VIH avanzada.

Otro componente interesante son los altos niveles de productos metabólicos derivados de la microbiota, que se asocian con un mayor índice de placas coronarias evaluadas por tomografía. La hipótesis central se basa en que, a pesar del uso ininterrumpido de TARV y la exitosa supresión viral, las PVV tienen mayor permeabilidad intestinal y traslocación bacteriana, que favorece la inflamación sistémica crónica. Este estado proinflamatorio prolongado puede causar desmetilación del ADN e incremento en la expresión de microARN, lo que resulta en un estado proaterogénico mayor.

La hiperdesmetilación del ADN es un cambio epigenético que ocurre temprano en la infección aguda por VIH y que se observa en estadios crónicos incluso con el uso de TARV. Esta hiperdesmetilación es un factor asociado a la inflamación, dislipidemia, disglucemia y envejecimiento acelerado.¹¹ La activación inmune que se observa en PVV se caracteriza por la elevación de marcadores inflamatorios como la interleucina (IL) 6, la proteína C reactiva, el dímero D y el lipopolisacárido plasmático. Aunque estos marcadores disminuyen con el uso de TARV vs. la población que no la recibe; sin embargo, permanecen elevados en comparación con personas VIH negativas. Por tanto, la inflamación sistémica, la disfunción endotelial, el estado protrombótico y la inflamación vascular se traducen en aterosclerosis y EVC. Por otro lado, también se ha encontrado asociación con los niveles de lipopolisacárido plasmático, el cual es un reconocido marcador de activación inmune, traslocación bacteriana y riesgo de IAM.¹²

3. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA TARV

En la era preTARV, la dislipidemia en PVV se caracterizaba por el aumento en los niveles de triglicéridos, atribuido directamente al estado de inmunosupresión por VIH. La TARV ha incrementado notablemente la sobrevida de las PVV; sin embargo, el manejo crónico con estos medicamentos trae consigo efectos adversos, entre ellos múltiples alteraciones del perfil lipídico. La dislipidemia que ocurre durante el manejo con inhibidores tanto nucleósidos como no nucleósidos de transcriptasa reversa (INNTR) y los inhibidores de proteasa (IP) es bien conocida. Se ha observado que el uso de ritonavir, que usualmente acompaña a los IP como *booster* o reforzador, incrementa los lípidos en plasma, particularmente lopinavir/ritonavir. También se ha encontrado que el uso de estos fármacos se asocia con hipoalfalipoproteinemia (HDL).¹³

El uso de las primeras generaciones de IP (lopinavir, saquinavir) se asoció con dislipidemia y lipodistrofia. Los fármacos de nueva generación, atazanavir y darunavir reforzados con

ritonavir, fueron objeto de análisis dentro del estudio D:A:D para saber si su uso acumulado se asociaba con una mayor incidencia de ECV (infartos, eventos cerebrales, muerte súbita, enfermedad coronaria). En el estudio se encontró que la incidencia de ECV se incrementó 1.6 veces por cinco años de uso solamente en las PVV en tratamiento con darunavir. Ese incremento en la incidencia se mantuvo al controlar el análisis con otros factores de riesgo.¹⁴ Otro efecto observado con el uso de IP que podría elevar el riesgo cardiovascular es el aumento en la agregación plaquetaria. El estudio HIV-II-Pla mostró que, tanto CD62P (un marcador de factores protrombóticos y proteínas adhesivas a nivel plaquetario) como la expresión de PAC-1 (un marcador de cambios conformacionales en el receptor GIIb/IIIa) se encontraban aumentados en sujetos que recibían tratamiento basado en IP.¹⁵

En el caso de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, los más asociados con dislipidemia son la estavudina (que actualmente no se utiliza en México), la zidovulina y el abacavir. Por su parte, el uso de tenofovir disoproxil ha mostrado una influencia favorable sobre el perfil de lípidos, lo que se conoce como “efecto similar a estatina”. Desafortunadamente, la formulación de tenofovir alafenamida, que ha mostrado un mejor perfil en cuanto a seguridad renal y ósea, no mantiene este efecto sobre los lípidos observado con tenofovir disoproxil.

El uso de abacavir y su relación con la enfermedad cardiovascular ha sido ampliamente estudiado. En 2008, los primeros reportes del estudio D:A:D, una cohorte prospectiva de reportes de eventos adversos asociados con antirretrovirales, documentaron un aumento de 90% de riesgo de IAM en pacientes tratados con esquemas que incluían abacavir.¹⁶ Si se considera que este fármaco suele indicarse en pacientes con algún grado de afección renal y, por lo tanto, mayor riesgo cardiovascular basal, posteriores estudios observacionales no encontraron esta asociación luego de ajustar el análisis a disfunción renal y otras variables potencialmente confusoras. Sin embargo, a partir de ese mismo año comenzaron a realizarse cambios en las recomendaciones de las guías para evitar la prescripción de abacavir en personas con riesgo cardiovascular basal elevado.

Un nuevo análisis del D:A:D en 2016 arrojó que, a pesar de haberse suspendido el abacavir en las poblaciones con mayor riesgo cardiovascular, persistió un aumento del riesgo de IAM en hasta 98% de los pacientes que recibieron este fármaco,¹⁷ razón por la cual las guías americanas recomiendan actualmente evitar el uso de abacavir en personas con riesgo cardiovascular conocido.¹⁸ Adicional a estos efectos, abacavir también se ha identificado como un medicamento capaz de incrementar la activación plaquetaria y, de esta manera, contribuir al riesgo cardiovascular asociado con este fármaco en estudios fase I al reevaluar la función plaquetaria mediante agregometría y citometría de flujo, así como en modelos animales.¹⁹

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa también se han asociado con alteraciones en el perfil lipídico. En el caso de efavirenz, se ha identificado un incremento del colesterol total y de los triglicéridos; sin embargo, este efecto no ha sido tan marcado como en el caso de la rilpivirina.¹³

Los inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa (INSTIS), entre los que se encuentran raltegravir, dolutegravir, bictegravir, son los antirretrovirales más recientes uti-

lizados para el control de PVV; representan actualmente más de 80% de los esquemas de primera línea en países desarrollados y en vías de desarrollo, como México. Sin embargo, estudios recientes han relacionado estos fármacos con incrementos en el riesgo de desarrollar DM2, además de otros riesgos desde el punto de vista metabólico y del aumento de peso.

En un estudio estadounidense se evaluó el uso de TARV desde sus inicios, en 2007, hasta el año 2018. De 42,382 personas que iniciaron TARV durante ese periodo, se observó una posibilidad 31% mayor de desarrollar DM2 o hiperglicemia en aquellos que utilizaron INSTIS por sobre los que usaron otros esquemas de antirretrovirales. Al analizar individualmente el efecto de cada fármaco en el grupo, la asociación fue mayor para aquellos en tratamiento con elvitegravir y menor para aquellos con raltegravir.²⁰

Actualmente, la modificación del esquema antirretroviral en presencia de carga viral indetectable representa una oportunidad para atender las complicaciones metabólicas asociadas con el uso de TARV. Estos ajustes deberán realizarse de manera cuidadosa, evaluando las exposiciones previas a los fármacos y la historia de resistencia, intolerancia o interacciones con los medicamentos. Por ejemplo, el cambio de esquemas que contienen abacavir por otros con tenofovir disoproxil se ha asociado con mejoría en el perfil lipídico; el mismo efecto se observó en el estudio SWITCHMRK con aquellos pacientes que cambiaron de esquemas IP a raltegravir. En este último caso, además de la mejoría en el perfil lipídico, se observó un descenso en otros biomarcadores cardiovasculares; sin embargo, también se detectó un mayor riesgo de falla virológica, probablemente debido a una selección inapropiada de los sujetos de estudio.¹³

4. FACTORES DE RIESGO VINCULADOS CON COINFECCIONES

Una de las coinfecciones virales más frecuentes en PVV es la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). En las PVV con VHC existe un estado hiperinflamatorio asociado con un mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica y eventos cerebrovasculares, comparado con individuos no coinfectados. En un metaanálisis en el que se incluyeron cuatro estudios con un total de 33,723 pacientes, los individuos con coinfección VIH/VHC tuvieron 24 a 33% mayor riesgo de presentar una ECV vs. los individuos infectados sólo con VIH.²¹

Adicionalmente, algunos estudios han encontrado alteraciones miocárdicas (algunas subclínicas y únicamente identificables mediante estudios de imagen como resonancia magnética cardíaca) asociadas con estados de inmunosupresión avanzada. Estas alteraciones inflamatorias parecen relacionarse con la infección por VIH o por la presencia de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune como respuesta a la presencia de otros patógenos con tropismo por el tejido miocárdico. Dado que muchas de estas manifestaciones ocurren en sujetos jóvenes y, por tanto, tienen cursos subclínicos, aún se conoce poco de su evolución y repercusiones.²²

PRESENTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las entidades patológicas de la ECV no difieren de las observadas en individuos VIH negativos. Estos desenlaces clínicos son: enfermedad coronaria (especialmente infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST), enfermedad arterial periférica, falla cardíaca e hipertensión pulmonar.²³ Se han reportado dos tipos de infarto en PVV: el tipo 1, que ocurre debido a inestabilidad de la placa de ateroma (ruptura, trombosis), y el tipo 2, debido a causas no ateroscleróticas como espasmo, hipoxia, consumo de drogas o sepsis. El infarto tipo 2 es más común en PVV menores de 50 años, con conteos de linfocitos T CD4 >200 y carga viral (CV) >100,000,²⁴ en quienes la tasa de mortalidad es 2.5 veces mayor que en el infarto tipo 1.

Los factores de riesgo asociados con mayor mortalidad son: mayor CV, menor índice de masa corporal y menor tasa de filtrado glomerular.²³ También, al comparar los síndromes coronarios entre PVV y controles sin VIH, se encontró una diferencia en el número de vasos implicados. En cambio, la enfermedad trivascular en PVV es menos frecuente.²⁵ Por otra parte, la elevación de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, IL-6, fibrinógeno y dímero-D) equivalen a biomarcadores de ECV, y se asocian con eventos cardiovasculares fatales y no fatales, así como con una mayor tasa de mortalidad por todas las causas.

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Las herramientas de predicción de riesgo permiten identificar a los pacientes de alto riesgo y realizar intervenciones oportunas en el estilo de vida y medidas farmacológicas para disminuir los riesgos.²⁶ Existen varios modelos predictivos de riesgo cardiovascular que son utilizados en población general; de estos, pocos han sido evaluados en cohortes de PVV. Los más conocidos son los puntajes del estudio de Framingham, los de la Asociación Americana del Corazón (AHA), las PCE y el SCORE; sin embargo, se ha visto que subestiman el riesgo cardiovascular en PVV. Esto se debe, principalmente, a que la población de PVV suele ser diferente a las poblaciones en las que se desarrollan los modelos: personas de raza no blanca, más jóvenes, con más comorbilidades y prevalencias más altas de tabaquismo. Además, la inflamación y la actividad inmune, que desempeñan un papel importante en el riesgo cardiovascular de los PVV, no son tomadas en cuenta en los modelos predictores tradicionales.

El modelo de predicción D:A:D es un modelo específico para VIH, que incluye entre sus variables el conteo de linfocitos T CD4+, las distintas clases de retrovirales utilizadas (en específico abacavir, nucleósidos e inhibidores de proteasas); sin embargo, tiene un rendimiento similar a los otros modelos de predicción.²⁷ Por esta razón, la AHA recomendó en 2019 considerar el uso de un factor de 1.5/2 para PVV con viremia prolongada, coinfección con VHC o una cuenta baja de linfocitos T CD4+ al utilizar modelos como D:A:D, Framingham o PCE.

PREVENCIÓN Y MANEJO

CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

Al igual que en la población general, el apego a prácticas y a un estilo de vida más saludables es el primer paso en un paquete de acciones encaminadas a la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. Estos cambios incluyen la interrupción del tabaquismo, limitar el consumo de alcohol y realizar regularmente ejercicio, lo que mejora el perfil cardiometabólico y disminuye la inflamación.²³ Aunque el impacto no ha sido claramente identificado de forma específica para PVV, se recomienda también una dieta con un aporte adecuado de vegetales, fruta, granos y proteína, con una ingesta reducida en azúcares y carne roja.

PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA DE ENFERMEDAD CORONARIA EN VIH

Dentro de la prevención farmacológica, debe investigarse de rutina la presencia de DM2 y HAS, y tratar ambas enfermedades como en la población general. Sin embargo, es importante considerar que la metformina tiene ciertas restricciones con el uso de INSTIS (dolutegravir y bictegravir), pues se han observado aumentos de concentraciones máximas de metformina de más de 60% con el consecuente riesgo de acidosis láctica. Por esta razón se recomienda el ajuste de la dosis de metformina a una dosis máxima de 1 g al día cuando se administre junto con dolutegravir, mientras que en el caso de esquemas que incluyan bictegravir, el aumento de las concentraciones es menor, por lo que sólo se recomienda monitoreo en personas con lesión renal.²⁸

Por otro lado, las estatinas han demostrado reducir significativamente los eventos cardiovasculares en población general. Una de las limitaciones en el uso de estatinas en PVV eran las interacciones medicamentosas con TARV;²⁹ sin embargo, las nuevas opciones en antirretrovirales han mejorado las interacciones con las estatinas, lo que ha facilitado el uso de la combinación.³⁰

INICIO TEMPRANO DE LA TARV COMO ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DE ECV

En las PVV, algunas características son más frecuentes y específicas, por ejemplo, las manifestaciones ocurren a edades más tempranas en individuos con CV >100,000 copias/ml y conteos de linfocitos T CD4+ <200 cel/mm³. Por el contrario, entre las PVV en TARV crónico con medicamentos de nuevas generaciones y gracias a estrategias como las de *test and treat*, se ha encontrado que el IAM ocurre a las mismas edades que en individuos sin VIH, lo que en este contexto convierte a los factores de riesgo clásico para ECV en los más importantes en la prevención, una vez disminuido el riesgo en personas más jóvenes con TARV más temprana.

Debe enfatizarse que resulta fundamental el diagnóstico oportuno de infección por VIH, así como el inicio temprano de TARV en los casos en los que sea posible para prevenir tanto infecciones oportunistas, propias de la enfermedad avanzada, como otras complicaciones a largo plazo, entre las que se encuentra la ECV.

IDENTIFICACIÓN DE COINFECCIONES

Las PVV deben ser evaluadas de manera rutinaria para identificar coinfecciones y atenderlas de manera oportuna. De acuerdo con las recomendaciones tanto de las Guías de Tratamiento Antirretroviral del Censida,³ como con aquellas emitidas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS)¹⁸ y por la Sociedad Clínica Europea del Sida (EACS), debe realizarse un escrutinio periódico (anual) a las PVV para buscar infecciones, entre ellas el virus de la hepatitis B y C, tuberculosis latente y sífilis. En el caso de los pacientes que desarrollen miocarditis, particularmente si presentan conteo de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 cel/mm³, deberán considerarse otros patógenos como coxsackie virus, virus de Epstein Barr, citomegalovirus y parásitos como *Toxoplasma gondii* u hongos como *Histoplasma capsulatum* y *Criptococcus neoformans*.

FUENTES CONSULTADAS

- Caro-Vega Y, Belaunzarán-Zamudio PF, Crabtree-Ramírez Betal. Trends in proportion of older VIH-infected people in care in Latin America and the Caribbean: a growing challenge. *Epidemiol Infect.* 2018;146(10):1308-1311.
- Belaunzarán-Zamudio PF, Caro-Vega Y, Giganti MJ et al. Frequency of non-communicable diseases in people 50 years of age and older receiving HIV care in Latin America. *PLoS One.* 2020;15(6):e0233965.
- Ávila Funes JA, Belaunzarán Zamudio PF (eds.). Guía para la atención de las personas adultas mayores que viven con VIH. México: Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida (Censida), 2018.
- Censida. Boletín de Atención Integral a Personas con VIH. 2021. Tomado de <<https://www.gob.mx/censida/articulos/boletin-de-diagnostico-y-tratamiento-antirretroviral-censida>>, consultado el 12 de diciembre de 2022.
- Vintimilla R, Reyes M, Johnson L et al. Cardiovascular risk factors in Mexico and the United States: a comparative cross-sectional study between the HABLE and MHAS participants. *Gac Med Mex.* 2020;156(1):17-21.
- INEGI. Nota técnica. Estadística de defunciones registradas 2019. Tomado de <https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/mortalidad/doc/defunciones_registradas_2019_nota_tecnica.pdf>, consultado el 12 de diciembre de 2022.
- Johnston PI, Wright SW, Orr M et al. Worldwide relative smoking prevalence among people living with and without HIV. *AIDS.* 2021;35(6):957-970.
- Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet.* 2013;382(9903):1525-1533.
- Longenecker CT, Hoit BD. Imaging atherosclerosis in HIV: carotid intima-media thickness and beyond. *Transl Res.* 2012;159(3):127-139.
- Hanna DB, Post WS, Deal JA et al. HIV infection is associated with progression of subclinical carotid atherosclerosis. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):640-650.
- Ebner BF, Chueng T, Martinez CA. Epigenetics, HIV, and cardiovascular disease risk. *Curr Prob Cardiol.* 2021;46(3):100615.
- Pedersen KK, Pedersen M, Trøseid M et al. Microbial translocation in HIV infection is associated with dyslipidemia, insulin resistance, and risk of myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;64(5):425-433.
- 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.
- Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV.* 2018;5(6):e291-e300.
- Kann G, Owasil J, Kuczka K et al. Evaluation of platelet activation by HIV protease inhibitors – the HIV-PLA II Study. *HIV AIDS (Auckl).* 2021;13:789-800.
- Sabin CA, Worm S, Phillips AN, Lundgren JD. Abacavir and increased risk of myocardial infarction – Authors' reply. *Lancet.* 2008;372(9641):804-805.
- Sabin CA, Reiss P, Ryom L et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC Med.* 2016;31:14-61.
- DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. 2021. Tomado de <<https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>>, consultado el 12 de diciembre de 2022.

- 19.** Taylor KA, Smyth E, Rauzi F et al. Pharmacological impact of antiretroviral therapy on platelet function to investigate human immunodeficiency virus-associated cardiovascular risk. *Br J Pharmacol.* 2019;176(7):879-889.
- 20.** O'Halloran JA, Sahrman J, Parra-Rodríguez L et al. Integrase strand transfer inhibitors are associated with incident diabetes mellitus in people with HIV. *Clin Infect Dis.* 2022;ciac355.
- 21.** Osibogun O, Gounmoroti O, Michos ED et al. HIV/HCV coinfection and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2017;24(11):998-1004.
- 22.** Piñeirua-Menéndez A, Flores-Miranda R, Sánchez-Nava D et al. Myocardial inflammatory changes before and after antiretroviral therapy initiation in people with advanced human immunodeficiency virus disease. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(8):ofaa297.
- 23.** Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(2):e98-e124.
- 24.** Crane HM, Nance RM, Withney BM et al. Brief report: differences in types of myocardial infarctions among people aging with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;86(2):208-212.
- 25.** Moran CA, Southmayd G, Devireddy CM et al. Clinical and procedural characteristics of persons living with HIV presenting with acute coronary syndrome. *AIDS.* 2020;34(1):81-90.
- 26.** Achhra AC, Lyass A, Borowsky L et al. Assessing cardiovascular risk in people living with HIV: current tools and limitations. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2021;18(4):271-279.
- 27.** D:A:D study group; Sabin CA, Worm SW et al. 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(9622):1417-1426.
- 28.** Clinical Info HIV.gov. Medicamentos. Tomado de <<https://clinicalinfo.hiv.gov/es/drugs>>. Consultado el 12 de diciembre de 2022.
- 29.** Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, Lloyd-Jones DM. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. *Am J Cardiol.* 2015;112(12):1760-1766.
- 30.** Feinstein MJ, Nance RM, Delaney JAC et al. Mortality following myocardial infarction among HIV-infected persons: the Center for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems (CNICS). *BMC Med.* 2019;17(1):149.