



# Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



## ORIGINAL

### Riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con infección VIH en tratamiento antirretroviral



V. Estrada<sup>a,\*</sup>, P. Domingo<sup>b</sup>, I. Suarez-Lozano<sup>c</sup>, F. Gutiérrez<sup>d</sup>, H. Knobel<sup>e</sup>, R. Palacios<sup>f</sup>, Antela<sup>g</sup>, J.R. Blanco<sup>h</sup> y E. Refoyo<sup>i</sup>

<sup>a</sup> Hospital Clínico San Carlos-IdiSSC, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Hospital Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Hospital Infanta Elena, Huelva, España

<sup>d</sup> Hospital General Universitario de Elche, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

<sup>e</sup> Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>f</sup> Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>g</sup> Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

<sup>h</sup> Hospital San Pedro-CIBIR, Logroño, España

<sup>i</sup> Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 20 de enero de 2019; aceptado el 14 de mayo de 2019

Disponible en Internet el 2 de noviembre de 2019

#### PALABRAS CLAVE

Infección VIH;  
Riesgo cardiovascular;  
Factores de riesgo cardiovascular

#### Resumen

**Antecedentes:** La mayor supervivencia de los pacientes con infección por VIH gracias al tratamiento antirretroviral (TAR) se acompaña de una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular (ECV). Analizamos la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y la estimación del riesgo de ECV en una cohorte de personas con infección por VIH en España. **Métodos:** Estudio transversal, observacional de los FRCV en la cohorte española VACH de pacientes con infección por VIH que recibían TAR.

**Resultados:** Se evaluaron 15.559 pacientes con infección por VIH (76% varones; edad media: 46 años). Un 3,7% había experimentado al menos un evento de ECV. La prevalencia de FRCV era elevada: hiperlipidemia, 64%; tabaquismo, 47%; HTA, 22%; y diabetes, 16%. Según la escala Framingham, un 10,9% presentaba alto riesgo de ECV y un 28,8% riesgo moderado. De los pacientes con elevado riesgo de ECV, el 49% recibía inhibidores de proteasa y el 43% abacavir. Se usaron fármacos hipotensores en el 53% de los pacientes con diagnóstico de HTA, y fármacos antidiabéticos en el 2,6% de los pacientes con diabetes.

**Conclusiones:** Los FRCV tradicionales son frecuentes en los pacientes con infección por VIH con TAR en España, y una elevada proporción de ellos tiene riesgo moderado-alto de ECV. Por tanto, el control de los FRCV modificables en los pacientes con infección por VIH debería mejorarse y valorar el uso de fármacos con mejor perfil de riesgo cardiovascular.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicente.estrada@salud.madrid.org (V. Estrada).

**KEYWORDS**

HIV infection;  
Cardiovascular risk;  
Cardiovascular risk  
factors

## Risk of cardiovascular disease in patients with HIV infection undergoing antiretroviral therapy

**Abstract**

**Background:** The increased survival of patients with HIV infection thanks to antiretroviral therapy (ART) is accompanied by a higher rate of cardiovascular disease (CVD). We analysed the prevalence of the cardiovascular risk factors (CRFs) and estimated the risk of CVD in a cohort of patients with HIV in Spain.

**Methods:** We conducted a cross-sectional, observational study of CRFs in the Spanish VACH cohort of patients with HIV who undergo ART.

**Results:** The study assessed 15,559 patients with HIV (76% men; mean age, 46 years). Some 3.7% had experienced at least 1 CVD event. The prevalence of CRFs was high (hyperlipidaemia, 64%; tobacco use, 47%; arterial hypertension, 22%; and diabetes, 16%). According to the Framingham scale, 10.9% of the patients presented a high CVD risk, and 28.8% presented a moderate risk. Of the patients with a high CVD risk, 49% took protease inhibitors and 43% took abacavir. Fifty-three percent of the patients diagnosed with arterial hypertension took antihypertensive drugs, and 2.6% of the patients with diabetes took antidiabetic agents.

**Conclusions:** Classical CRFs are common in patients with HIV undergoing ART in Spain, and a large proportion of them have a moderate-high risk of CVD. Therefore, controlling the modifiable CRFs in patients with HIV should be improved, and the use of drugs with a better cardiovascular risk profile should be assessed.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

**Introducción**

Los avances en el tratamiento antirretroviral (TAR) han facilitado que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) haya pasado de ser una enfermedad potencialmente mortal a un proceso crónico, controlable con tratamiento<sup>1,2</sup>. La enfermedad cardiovascular (ECV) se ha convertido en una de las principales causas de morbilidad en las personas que viven con VIH (PVV)<sup>3</sup>. Los determinantes de este aumento del riesgo cardiovascular en la infección por VIH son múltiples, y algunos de ellos son modificables, como el tabaquismo, que es más frecuente en las PVV respecto a la población general<sup>4</sup>. Con el aumento progresivo de la esperanza de vida de las PVV, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes tipo 2 (DM2) también han pasado a ser muy prevalentes en estos pacientes<sup>5</sup>. Aunque muchos de los fármacos antirretrovirales utilizados actualmente tienen una acción neutral sobre los lípidos, existe una elevada proporción de PVV que presentan hiperlipidemia<sup>6</sup>. En estudios de cohortes, algunos fármacos se han asociado con un mayor riesgo cardiovascular, como abacavir<sup>7</sup> o los inhibidores de proteasa lopinavir/ritonavir<sup>8</sup> y darunavir<sup>9</sup>, aunque su papel definitivo en el aumento del riesgo de ECV es controvertido<sup>10</sup>. Finalmente, la inflamación crónica y la activación inmune asociada a la infección por VIH probablemente desempeñan un papel relevante en el aumento del riesgo cardiovascular<sup>11</sup>.

El objetivo de este estudio es analizar la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y la estimación del riesgo de ECV mediante la escala de Framingham en una cohorte de PVV que recibe TAR en España.

**Métodos**

Hemos seguido los criterios de Strobe para la descripción de los estudios observacionales<sup>12</sup>. VACH es una cohorte nacional, multicéntrica, que incluye a adultos infectados por VIH atendidos desde el año 1997 en 23 clínicas de diferentes hospitales distribuidos por toda España<sup>13</sup>. Los pacientes incluidos en la cohorte tenían una edad mínima de 16 años y habían dado su consentimiento informado para participar en el estudio. Incorporamos en este análisis los datos de los pacientes consecutivos que tenían al menos una visita a lo largo del año 2014. Todos los análisis utilizados en la cohorte VACH se llevan a cabo de acuerdo con las leyes y regulaciones españolas y autonómicas con respecto a la confidencialidad, autonomía del paciente, protección de datos e investigación médica. A pesar de la ausencia de un laboratorio centralizado, todas las clínicas asociadas a la cohorte han usado las mismas pruebas de carga viral (VIH-RNA en plasma) y los criterios de definición para las alteraciones de las pruebas de laboratorio.

Todas las definiciones cumplieron con los criterios registrados en las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>14</sup>. Definimos la dislipidemia como colesterol total  $\geq 240$  mg/dL, colesterol HDL  $< 35$  mg/dL y/o triglicéridos  $\geq 200$  mg/dL. El diagnóstico de DM2 siguió los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (glucosa en plasma en ayunas  $\geq 126$  mg/dL, hemoglobina A1c  $\geq 6,5\%$ , o estar en tratamiento con fármacos antidiabéticos o insulina). Se recogió información sobre el tratamiento de la HTA y la diabetes. No hay información precisa suficiente sobre el tratamiento hipolipemiante, por lo que no se presentarán estos datos. Para determinar el riesgo ECV a los 10 años

empleamos la escala de Framingham tradicional. La clasificación de los participantes fue la siguiente: de riesgo bajo (<10%), moderado (10-20%) o alto (>20%) de infarto de miocardio o muerte coronaria a los 10 años.

### Análisis estadístico

Se trata de un estudio observacional, transversal, basado en el número de pacientes y eventos en el año 2014 y su porcentaje respectivo en la cohorte VACH (no consideramos los datos inexistentes). Para los datos cualitativos se presentan las frecuencias absolutas y las relativas. Para los datos cuantitativos se utilizan los intervalos de confianza medios y del 95% para las variables continuas normalmente distribuidas, y la mediana (rango intercuartil) para las variables continuas con una distribución sesgada. La comparación entre las variables cualitativas se evaluó mediante la prueba de chi-cuadrado.

### Resultados

Incluimos un total de 15.559 pacientes diferentes consecutivos de la cohorte VACH con una visita clínica durante 2014. La mayoría de los pacientes de la cohorte presentaban infección por VIH de larga duración y estaban en TAR durante un promedio de 10 años (tabla 1). El 82% presentaba carga viral indetectable (< 50 copias/mL) y el 81% tenía un recuento de linfocitos CD4+ por encima de 350 células/ $\mu$ L. La mayoría de los pacientes eran varones (76,1%) y más del 80% eran de raza blanca. La edad media era de 46,1 (DE 9,9) años, y la mayoría (76,7%) tenía entre 35 y 55 años. Las principales prácticas de riesgo para la adquisición del VIH fueron el uso de drogas por vía intravenosa (33,2%) y las relaciones sexuales HSH (hombres que tienen sexo con hombres) (31,1%).

Las principales familias de fármacos antirretrovirales usados por los pacientes con infección por VIH y los FRCV aparecen recogidos en la tabla 1. En la tabla 2 constan los valores lipídicos. Cabe señalar que el 48% de los pacientes eran fumadores activos. Un 62% tenía dislipidemia, aunque la exclusión de la hipertrigliceridemia redujo esta proporción al 27,5%. La proporción de pacientes en tratamiento farmacológico para la HTA y la diabetes era del 53% y 2,6%, respectivamente.

El riesgo de ECV estimado en función de la edad y del sexo se representa en la figura 1. Era bajo en el 60,3%, intermedio en el 28,8% y alto en el 10,9%.

### Discusión

Este estudio de prevalencia de los FRCV y de la estimación del riesgo de ECV es el de una mayor población de PVV realizado en España hasta ahora. La información recogida puede representar aproximadamente el 15% de la población total estimada de PVV en nuestro país<sup>15</sup>. La prevalencia de FRCV en la cohorte VACH es elevada, tomando como referencia los resultados de la población general española, una vez ajustada la edad<sup>16</sup>. Es evidente la mayor frecuencia de tabaquismo (48% en PVV frente al 33% en la población general) e hiperlipidemia (62,5% frente al 43%). Por tanto, en la

**Tabla 1** Variables demográficas, relacionadas con el VIH y su tratamiento en la población estudiada

Variables	n = 15.559
<i>Demográficas</i>	
Sexo varón, %	76
Edad	46,1 (9,9)
Distribución por edad (20-34/35-44/45-54/55-64/>65), %	13/26,9/44,8/11,3/4
Lugar de nacimiento (España/inmigrantes), %	83,7/16,3
Raza (blanca/negra/otras), %	82/9,6/4,4
<i>Relacionadas con VIH</i>	
Práctica de riesgo (AD/HSH/HET/Otra), %	33,2/31,1/30,2/5,5
Sida, %	25,5
Tiempo desde diagnóstico VIH (años)	13,7 (8,6)
Tiempo en TAR (años)	10,1 (7,2)
Carga viral indetectable, %	81,6
Linfocitos CD4 (<350/351-500/>500), %	19,4/18,5/62,1
<i>Tratamiento antirretroviral</i>	
Inhibidores proteasa, %	41,5
Inhibidores no nucleósidos TI, %	51,2
Inhibidores integrasa, %	7,3
TDF, %	54,8
Abacavir, %	22,9
<i>Comorbilidades</i>	
Anti-VHC, %	43,6
HBsAg+, %	6
Sobrepeso/obesidad, %	30,4/10,3

AD: adictos a drogas por vía parenteral; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HET: transmisión heterosexual; HSH: hombres que tienen sexo con hombres; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; TI: transcriptasa inversa; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

§ Dislipidemia definida como colesterol total  $\geq$  240 mg/dL, colesterol HDL < 35 mg/dL y/o triglicéridos  $\geq$  200 mg/dL.

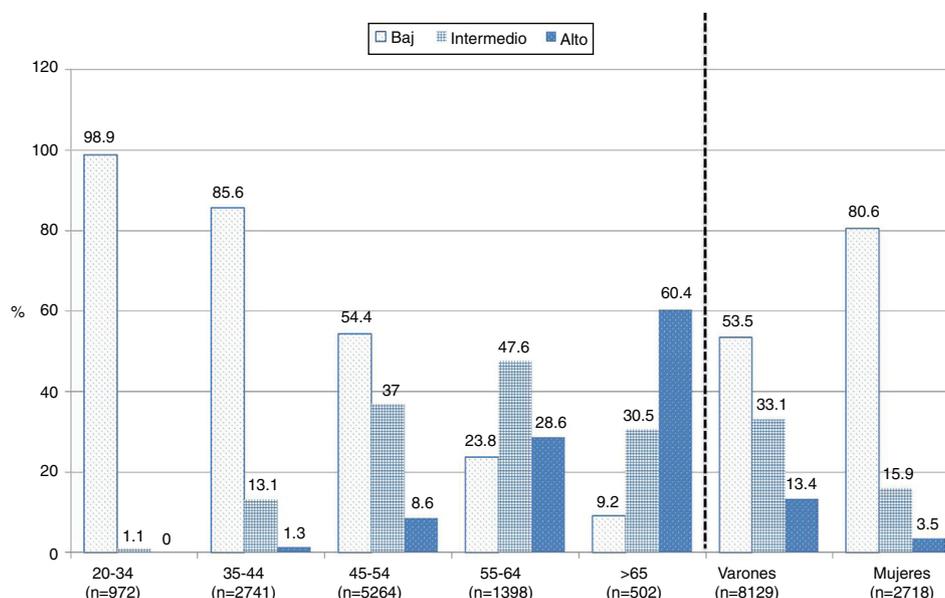
¶ Dislipidemia excluyendo los valores de triglicéridos.

prevención del riesgo de ECV en las PVV debería ser prioritario el abandono del tabaco y el manejo adecuado de la dislipidemia. La alta frecuencia de estos FRCV en la población relativamente joven de PVV de la cohorte VACH debería considerarse como particularmente preocupante.

El grado de control de los FRCV de las PVV de la cohorte VACH creemos que también debe ser motivo de preocupación. Una importante limitación del estudio es la falta de un grupo control de personas sin VIH para conocer la frecuencia de FRCV en ambas poblaciones de manera apropiada. Sin embargo, en comparación con los datos procedentes de la población general española del mismo rango de edad (estudio DARIOS<sup>16</sup>, que agrupó 11 análisis descriptivos de los FRCV en 28.887 adultos), la información sugiere que el diagnóstico de HTA y el tratamiento son subóptimos en PVV; los resultados no son propiamente comparables pues proceden no solo de diferentes grupos de población sino también de estudios

**Tabla 2** Valores lipídicos en la población estudiada y diferencias en función del sexo de los pacientes

	Varones n = 10.110	IC 95%	Mujeres n = 3.294	IC 95%
Colesterol total, mg/dL	188	186,8-189,2	196,8	194,8-198,8
HDL-colesterol, mg/dL	47,7	47,3-48,2	57,5	56,6-58,4
LDL-colesterol, mg/dL	121	118,8-123,2	131,4	126,6-136,3
Triglicéridos, mg/dL	164,8	162-167	135,4	131,8-139,2
Colesterol > 240 mg/dL, %	11,2	10,5-11,9	16,2	14,9-17,6
HDL-colesterol < 35 mg/dL, %	33	32-34	14,5	13,2-15,9

**Figura 1** Riesgo cardiovascular estimado por la ecuación de Framingham en función de la edad y el sexo.

distintos y heterogéneos, aunque parece que la prevalencia de HTA es superior en la población general. En un rango de edad similar a las PVV de la cohorte VACH (35-54 años,  $n = 15.228$ ), la prevalencia de HTA en la población general fue del 26,5%, mientras que era del 22% en la cohorte VACH. En el estudio DARIOS sobre el control de los FRCV en población general<sup>17</sup>, la proporción de pacientes hipertensos varones que tomaban medicamentos hipotensores (edad media, 53 años;  $n = 12.577$ ) fue del 68%, mientras que en las PVV con HTA de la cohorte VACH fue del 53% (edad media, 46 años). Sin que exista una explicación el diagnóstico de HTA entre la población PVV era menor y también era menor el porcentaje de este subgrupo que recibía tratamiento farmacológico. No existe una explicación razonable para el infradiagnóstico de HTA en PVV; tampoco para el infratratamiento. Los pacientes de la cohorte VACH tenían al menos un registro de la presión arterial durante el periodo de tiempo estudiado, y no existe un efecto relevante de la infección VIH sobre esta enfermedad. Por su parte, las diferencias en el uso de tratamiento farmacológico para la HTA, menor en PVV que en la población general (53% frente al 68%), sugiere una menor sensibilidad para el control de este importante factor de riesgo de ECV por parte de los médicos especialistas del VIH. Esta observación es similar a la que sucede en otras enfermedades crónicas, como en la artritis reumatoide<sup>18</sup> o en la

diabetes tipo 1<sup>19</sup>, y podría estar en relación con una percepción errónea de un bajo riesgo de ECV en sus pacientes.

Es importante destacar que las escalas de riesgo tradicional, como FRS o ASCVD, en general infraestiman el riesgo de eventos en las PVV<sup>20</sup>. Por tanto, es muy recomendable recordar la conveniencia del control óptimo de los FRCV en la PVV. Dado que en la actualidad se recomienda TAR a todas las PVV, independientemente de su estado inmunológico<sup>21</sup>, la elección de fármacos antirretrovirales debería considerar el riesgo de ECV. De este modo, tanto abacavir como algunos inhibidores de la proteasa, que se han asociado con una mayor tasa de eventos cardiovasculares<sup>9,22</sup>, aunque de forma controvertida, deberían evitarse. Mientras que abacavir puede inducir inflamación vascular<sup>23</sup> e incremento de la agregabilidad plaquetaria<sup>24</sup>, los inhibidores de la proteasa podrían aumentar el riesgo cardiovascular a través de mecanismos metabólicos, como la resistencia a la insulina y dislipidemia, generalmente hipertrigliceridemia<sup>25</sup>. Cabe destacar que en la cohorte VACH, un 49% de los pacientes con riesgo elevado de ECV (> 20%) estaban en tratamiento con inhibidores de la proteasa y el 43% con abacavir. Considerando la existencia de fármacos alternativos, parece prudente la elección de medicación que no está asociada a un incremento del riesgo de ECV, especialmente en el subgrupo de pacientes con FRCV.

El 43% de los pacientes habían tenido infección por VHC; no disponemos de información sobre el RNA-VHC que nos permitiría conocer el grado de actividad de la infección. En todo caso, la infección por VHC es un FRCV reconocido<sup>26</sup> que podría incrementar aún más el riesgo de ECV. Además del componente inflamatorio asociado a la infección por VHC, esta se asocia con una mayor frecuencia de esteatosis hepática<sup>27</sup>, lo que podría ser otro componente añadido de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que son necesarios más esfuerzos preventivos sobre el control de los FRCV en las PVV españolas. Entre estos caben actuaciones sobre el estilo de vida (dieta, deporte, etc.), manejo más intensivo de los FRCV (p. ej., la HTA) y la selección de antirretrovirales con un buen perfil de riesgo de ECV.

## Financiación

El estudio fue llevado a cabo con la colaboración de Gilead Sciences, S.L.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos a todos los miembros de la Cohorte VACH su activa participación en el estudio y en el seguimiento de los pacientes incluidos en la cohorte. Agradecemos también la participación de Valeska Andreozzi (Exigo Consultores, Lisboa, Portugal) por su excelente asesoramiento científico, así como a todo el personal de Exigo que llevó a cabo el análisis estadístico y contribuyeron a la interpretación de los resultados.

## Bibliografía

- Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013;8:e81355.
- Gueler A, Moser A, Calmy A, Gunthard HF, Bernasconi E, Furrer H, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS*. 2017;31:427–36.
- Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. *Circulation*. 2018;138:1100–12.
- Estrada V, Bernardino JI, Masia M, Iribarren JA, Ortega A, Lozano F, et al. Cardiovascular risk factors and lifetime risk estimation in HIV-infected patients under antiretroviral treatment in Spain. *HIV Clin Trials*. 2015;16:57–65.
- Masia M, Padilla S, Alvarez D, Lopez JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27:181–9.
- Shahmanesh M, Schultze A, Burns F, Kirk O, Lundgren J, Mussini C, et al. The cardiovascular risk management for people living with HIV in Europe: how well are we doing? *AIDS*. 2016;30:2505–18.
- Marcus JL, Neugebauer RS, Leyden WA, Chao CR, Xu L, Quesenberry CP Jr, et al. Use of abacavir and risk of cardiovascular disease among HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71:413–9.
- Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010;201:318–30.
- Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV*. 2018;5:e291–300.
- Alvarez A, Orden S, Andujar I, Collado-Diaz V, Nunez-Delgado S, Galindo MJ, et al. Cardiovascular toxicity of abacavir: a clinical controversy in need of a pharmacological explanation. *AIDS*. 2017;31:1781–95.
- Nasi M, Pinti M, Mussini C, Cossarizza A. Persistent inflammation in HIV infection: established concepts, new perspectives. *Immunol Lett*. 2014;161:184–8.
- STROBE Statement; 2014 [consultado 22 Oct 2019]. Disponible en: [https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE\\_checklist\\_v4\\_cross-sectional.pdf](https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_cross-sectional.pdf)
- Grupo Español de Estudios VIH/ACH. VACH Cohort. Disponible en: <http://www.VACH.es/>
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207–74.
- Plan Nacional sobre el Sida; S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología/Centro Nacional de Epidemiología I. Vigilancia epidemiológica del VIH y sida en España 2016; 2017 [consultado 22 Oct 2019]. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH.SIDA.2017.NOV2017.pdf>
- Grau M, Elosua R, Cabrera de Leon A, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega Alonso T, et al. [Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295–304.
- Baena-Diez JM, Felix FJ, Grau M, Cabrera de Leon A, Sanz H, Leal M, et al. [Risk factor treatment and control in relation to coronary disease risk in the Spanish population of the DARIOS Study]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:766–73.
- Van Breukelen-van der Stoep DF, van Zeven D, Klop B, van de Geijn GJ, Janssen HJ, van der Meulen N, et al. Marked underdiagnosis and undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1210–6.
- Ahmadizar F, Souverein P, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in children and adolescents with type 1 diabetes: long-term follow-up on time trends in the occurrence of cardiovascular disease, risk factors and medications use. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:776–85.
- Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al. Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection. *Circulation*. 2018;137:2203–14.
- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

- [actualizado Ene 2019]. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia\\_Tar\\_Gesida.Ene.2019.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida.Ene.2019.pdf)
22. Dorjee K, Choden T, Baxi SM, Steinmaus C, Reingold AL. Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: a systematic review and meta-analyses of results from 17 epidemiologic studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52:541–53.
  23. Alvarez A, Rios-Navarro C, Blanch-Ruiz MA, Collado-Diaz V, Andujar I, Martinez-Cuesta MA, et al. Abacavir induces platelet-endothelium interactions by interfering with purinergic signalling: a step from inflammation to thrombosis. *Antiviral Res*. 2017;141:179–85.
  24. O'Halloran JA, Dunne E, Tinago W, Denieffe S, Kenny D, Mallon PWG. Switching from abacavir to tenofovir disoproxil fumarate is associated with rises in soluble glycoprotein VI, suggesting changes in platelet-collagen interactions. *AIDS*. 2018;32:861–6.
  25. Alvi RM, Neilan AM, Tariq N, Awadalla M, Afshar M, Banerji D, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:518–30.
  26. Babiker A, Jeudy J, Kligerman S, Khambaty M, Shah A, Bagchi S. Risk of cardiovascular disease due to chronic hepatitis C infection: a review. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5:343–62.
  27. Down C, Mehta N, Marks K. The risk of cardiovascular disease, diabetes liver-related outcomes, and death over 10 years in HIV/HCV-coinfected patients with and without steatosis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32:868–71.