



**Universidad Nacional de La Plata**

**Facultad de Ciencias Médicas**

**Magister de Ultrasonido en Cardiología**

Tesis final

**“Cambios funcionales en el corazón de pacientes con serología positiva para virus de la inmunodeficiencia humana”**

Alumno: Gabriel Horacio Scattarello  
Director: Prof. Dr Ricardo E Ronderos

## 1-Título:

**CAMBIOS FUNCIONALES EN EL CORAZÓN DE PACIENTES CON SEROLOGÍA POSITIVA PARA VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.**

## 2-Resumen:

**Introducción:** el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se relaciona con un tipo de miocardiopatía caracterizado por disfunción del ventrículo izquierdo (VI), dónde se observa disminución global de la motilidad y dilatación progresiva, ya sea por acción directa del virus, como por la liberación de mediadores tóxicos circulantes.

El uso de agentes antirretrovirales ha bajado dramáticamente la morbimortalidad de esta patología, pero existen controversias si se debe iniciar el tratamiento en forma precoz o esperar que el recuento de linfocitos CD esté por debajo de un límite establecido.

**Hipótesis:** El VIH genera cambios funcionales en el corazón desde fases tempranas de la enfermedad y que preceden a los cambios estructurales.

El ecocardiograma Doppler sería una herramienta útil y accesible para la detección de los mismos.

**Objetivo:** Demostrar la utilidad de la ecocardiografía Doppler para detectar cambios tempranos en la función ventricular izquierda en pacientes con infección por VIH

**Material y método:** entre Enero de 2009 y Diciembre de 2011 se reclutaron 15 pacientes de ambos sexos de centros públicos y privados de la ciudad de Junín y zona de influencia, con serología positiva para HIV, sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida y sin inicio de tratamiento antirretroviral. En el mismo período se estudiaron un grupo de individuos sanos de similares características con serología negativa para VIH, considerado como grupo control. Ambos grupos fueron similares en cuanto edad y sexo (grupo control: media edad 32.1 años DS: 5.38; Grupo VIH media edad 37.27, DS: 8.16; p: 0.64). El 60% de los pacientes de grupo control pertenecían al género masculino, mientras que en el grupo VIH lo era el 53%.

En ambos grupos se realizó un ecocardiograma bidimensional y Doppler pulsado, continuo y tisular con un ecógrafo General Electric Sonos 5000.

Se obtuvieron parámetros de las estructuras cardíacas mediante la utilización de ecocardiograma bidimensional. Posteriormente, se halló la fracción de eyección del ventrículo izquierdo utilizando la fórmula de Simpson y el porcentaje de acortamiento del VI.

Mediante la imagen espectral de Doppler pulsado, ubicando la muestra entre la válvula mitral y el tracto de salida del VI, se obtuvieron las mediciones del período eyectivo, el período de relajación isovolúmico sistólico y diastólico. Con estos datos se calculó un *índice de performance ventricular* descrito por Tei que al combinar intervalos sistólicos y diastólicos estima la función ventricular izquierda global.

Se analizó por separado el período de relajación isovolúmico diastólico (desde el fin del flujo aórtico del Doppler hasta el inicio de llenado ventricular rápido) para obtener conclusiones acerca de la función diastólica del VI.

El Doppler tisular pulsado es una técnica utilizada para la valoración directa de la velocidad de contracción y relajación del músculo cardíaco. Mediante el mismo, y ubicando la muestra a nivel del anillo valvular mitral lateral, se obtiene una imagen espectral con tres ondas: una sistólica positiva (S), y dos diastólicas negativas (E y A), dónde se miden el llenado ventricular rápido y la contracción ventricular. Se analizó el tiempo desde el comienzo de la onda Q del electrocardiograma (activación eléctrica del

VI) al pico de la onda S de la imagen espectral (sístole del VI), al que llamamos tiempo Q pico S, que se corresponde con el período pre eyectivo.

**Resultados:**

No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en las mediciones de la fracción de eyección del VI por Simpson (grupo control media de  $63.4 \pm 4.53$  %; grupo VIH media de  $62.27 \pm 4.86$ %, **P < 0,54**) ni en el porcentaje de acortamiento (grupo control media de  $43.6 \pm 9.75$ %; grupo VIH  $40.20 \pm 6.07$ %, **P < 0.36**).

En el grupo VIH se observó una disminución estadísticamente significativa en el índice de performance ventricular (grupo control  $0.40 \pm 0.04$ ; Grupo VIH  $0.57 \pm 0.21$  **P < 0.01**), así como una fase pre eyectiva mucho más prolongada que en el grupo control (tiempo Q pico S en grupo control  $132.2 \pm 15.99$ mseg; Grupo VIH  $182.7 \pm 63.6$ mseg, **P < 0.02**) y un período de relajación isovolúmica también más prolongado (grupo control  $68.6 \pm 5.68$ mseg; grupo VIH  $94.2 \pm 12.5$ mseg; **P < 0.01**).

**Conclusión:**

Se detectaron cambios en la función Ventricular izquierda en pacientes portadores de VIH sin enfermedad manifiesta que no fueron detectados por los parámetros ecocardiográficos clásicos sino por la utilización de herramientas como el Doppler pulsado y el Doppler tisular.

Tanto el índice de performance ventricular, como el tiempo Q pico S y el período de relajación isovolumétrico diastólico se encuentran francamente alterados en el grupo VIH, ya desde fases tempranas de la enfermedad en comparación con individuos normales.

## **Introducción:**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se relaciona con un tipo de miocardiopatía caracterizada por disfunción del VI, dónde se observa en su evolución disminución global de la motilidad y dilatación progresiva <sup>(1-2)</sup>.

Los hallazgos de compromiso miocárdico van desde la miocardiopatía dilatada en casos avanzados, la dilatación reversible del ventrículo derecho, y la disfunción aislada del ventrículo izquierdo <sup>(1-16)</sup>.

La patogénesis de la miocardiopatía permanece desconocida, incluyéndose como causas a la acción directa al VIH-1 con desarrollo o no de miocarditis y el desarrollo de toxinas circulantes (factor alfa de necrosis tumoral, endotelina 1 y factor de transformación de crecimiento, secretados por células dendríticas) <sup>(5, 6, 8)</sup>.

Este virus, parece afectar a las células miocárdicas con distribución en parches, no habiendo así una asociación directa entre la presencia de virus y la infección de los miocitos <sup>(7,8)</sup>.

No hay datos consistentes de que la terapia antirretroviral pueda revertir el desarrollo de miocardiopatía dilatada, aunque la misma ha disminuido dramáticamente la morbimortalidad y mejorado la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, algunos de estos fármacos, tales como los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos o los inhibidores de la proteasa, se asocian a enfermedad coronaria prematura por llevar a cambios metabólicos (resistencia a la insulina, anormalidades en el metabolismo de los lípidos y lipodistrofia) que conducirían a disfunción endotelial <sup>(7,8)</sup>.

También, pueden causar toxicidad mitocondrial y empeorar la función miocárdica <sup>(9,10)</sup>.

Estudios experimentales han demostrado un impacto directo de los componentes virales sobre el endotelio (gp 120, TAT), llevando a la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM, E-selectina) y a un estado protrombótico. La enfermedad coronaria puede así también conducir al desarrollo de miocardiopatía <sup>(7)</sup>.

A. A. Butt y col demostraron en un estudio de veteranos que aquellos pacientes que presentaban una tasa de replicación viral mayor (ARN 500 copias o más/ml), presentaban mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca <sup>(17,18)</sup>.

Se ha comprobado también que la reducción de linfocitos CD4 se asocia a miocardiopatía dilatada, teniendo esta combinación un pobre pronóstico <sup>(11,15, 19)</sup>.

Investigaciones recientes, como la interrupción del tratamiento (estudio SMART) en la infección crónica por VIH, contribuiría a enfermedades en el corazón y otros órganos por persistencia de la inflamación <sup>(20)</sup>.

En la actualidad, existe controversia por si el inicio del tratamiento antirretroviral debe iniciarse en forma precoz <sup>(21)</sup>.

Tanto el Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHNS), como la Sociedad Internacional de SIDA y VIH recomiendan retrasar la terapéutica contra el VIH hasta que una disminución del recuento de linfocitos CD4 esté por debajo de un umbral determinado, siempre que no exista comorbilidad a los antirretrovirales (por ejemplo neuropatía por VIH o embarazo) <sup>(22-27)</sup>.

La toxicidad inmediata de los medicamentos para el HIV, como así las consecuencias a largo plazo del tratamiento descriptas más arriba, son una preocupación para el médico tratante y para el paciente <sup>(21, 24, 26)</sup>.

Además, la resistencia temprana al uso de los medicamentos podría complicar el tratamiento a largo plazo, cuando se agote el recuento de CD4 y la incidencia de enfermedades oportunistas es mayor <sup>(21, 24)</sup>.

Por otro lado, varios acontecimientos han impulsado el inicio de una terapéutica precoz: la mejor tolerabilidad de los fármacos y el efecto dañino de la replicación continua del virus, independientemente del recuento de CD4.

Esto último, llevaría a una respuesta inflamatoria crónica, que generaría reacciones deletéreas en órganos diana, como el miocardio <sup>(21)</sup>.

La hipótesis propuesta es que durante el período de viremia sin control que se produce antes del inicio del tratamiento antirretroviral, el virus crea un ambiente inflamatorio que es al menos en parte responsable del aumento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares <sup>(25)</sup>. Posiblemente se vean afectados, durante este período, los procesos de contracción y relajación cardíaca, que se describen a continuación.

La función principal de las células del músculo cardíaco (miocitos), consiste en ejecutar el ciclo cardíaco de contracción y relajación. Las proteínas contráctiles del corazón se encuentran dentro de estos miocitos, que componen cerca del 70% de todo el volumen del miocardio, pero sólo un tercio del número celular.

La fibra muscular es un conjunto de miocitos sujetos por el tejido conjuntivo colágeno circundante que representa el elemento principal de la matriz extracelular.

La membrana (sarcolema) se invagina para crear una red tubular extensa (túbulos T), que extiende el espacio extracelular al interior de las células. Por debajo del sarcolema hay muchas mitocondrias, encargadas de la formación de energía en forma de ATP (adenosina trifosfato), necesario para que se lleve a cabo el ciclo cardíaco.

Cuando la onda de excitación eléctrica llega a los túbulos T, los canales tubulares de calcio se abren y dejan pasar una cantidad relativamente pequeña de calcio, que desencadenan mucha más liberación de calcio de los canales liberadores de calcio del retículo sarcoplasmático (receptores de rianodina).

Estos receptores se ubican en las porciones expandidas del retículo sarcoplasmático, en íntima aposición con los túbulos T. Estas expansiones se denominan cisternas subsarcolémicas (o de la unión).

La segunda porción del retículo sarcoplasmático, el retículo longitudinal, se encarga de la recaptación de calcio y que inicia el proceso de relajación cardíaca.

De esta recaptación se encarga la bomba de calcio, que se conoce como SERCA, y que precisa de ATP, siendo la relajación cardíaca un proceso activo <sup>(26)</sup>.

El fosfolamban fue bautizado así por sus descubridores, Tada y Katz, para dar a entender a una "sustancia receptora de fosfato". La actividad de la misma está gobernada por la fosforilación, proceso que altera la configuración molecular de SERCA, fomentando su actividad. Al responder a la estimulación  $\beta$ , genera una mayor recaptación de calcio por el retículo sarcoplasmático mediada por SERCA, lo que aumenta la velocidad de relajación <sup>(28, 29)</sup>.

Muchos trabajos han demostrado que en la insuficiencia cardíaca se produce una desorganización celular, con crecimiento excesivo de colágeno y deformación del pie de receptores de rianodina, lo que perjudicaría no solo la contracción sino también la relajación cardíaca.

Se ha demostrado que el tratamiento farmacológico precoz con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con disfunción sistólica asintomática, prolongan el tiempo de aparición de los síntomas, y retrasan la progresión de la insuficiencia cardíaca <sup>(30-33)</sup>.

Los bloqueantes de los receptores  $\beta$  también han demostrado una reducción en la mortalidad total y en las hospitalizaciones en todas las clases funcionales de insuficiencia cardíaca <sup>(26, 33)</sup>. Hay trabajos que han demostrado una mejoría en la organización de los receptores de rianodina con estos fármacos <sup>(32, 33)</sup>.

Estas drogas también mejorarían la relajación cardíaca, que posiblemente se halle alterada en los pacientes con esta patología.

El Objetivo de este trabajo, es buscar una herramienta para diagnóstico temprano de disfunción ventricular izquierda en pacientes con diagnóstico reciente de infección por VIH (serología positiva) sin síndrome clínico de inmunodeficiencia adquirida.

El ultrasonido cardíaco es una herramienta valiosa para valorar la función ventricular.

La misma es accesible para la población, no demandando grandes costos y no requiere una infraestructura importante para la realización del mismo.

La mayoría de los centros públicos y privados normalmente tienen equipos adecuados para la realización de dicho estudio. Se puede indicar en forma ambulatoria o a la cabecera del paciente si el mismo se encuentra hospitalizado.

Mediante el ultrasonido cardíaco, se medirán distintos parámetros de función ventricular tanto sistólica como diastólica, con el objetivo de detectar cambios que precozmente indiquen afectación cardíaca en portadores de VIH sin evidencias de enfermedad.

Estos parámetros son clásicamente utilizados para la valoración de la función ventricular <sup>(34-45)</sup>. El Doppler cardíaco es un método ampliamente desarrollado. A diferencia de las mediciones realizadas por ecocardiograma en modo M y 2D, no requiere presunciones de la geometría de la forma del ventrículo izquierdo. Mediante Doppler continuo y pulsado en su aplicación en flujos y movilidad tisular puede detectarse precozmente la disfunción cardíaca. Los mismos incorporan la valoración del tiempo (en milisegundos) que demoran las fibras musculares cardíacas en contraerse y relajarse, por lo que estaría más relacionado con la dinámica de la ultraestructura cardíaca.

Por el momento es el método no invasivo que valorara con mas facilidad estos parámetros, que son fácilmente reproducibles, ya que han mostrado escasa variabilidad inter e intraobservador.

Esto convierte al Doppler en una herramienta sumamente útil, con gran poder diagnóstico y pronóstico.

#### **4-Hipótesis y objetivos:**

##### **Hipótesis:**

El virus de la inmunodeficiencia humana generaría cambios funcionales en el corazón, ya desde fases tempranas de la enfermedad. Dichos cambios, precederían a los cambios estructurales que se observan luego en la evolución de dicha patología.

El ecocardiograma Doppler podría aportar parámetros de detección temprana de disfunción ventricular izquierda sistólica y diastólica que permita indicar una terapéutica adecuada y evitar la progresión a insuficiencia cardiaca.

##### **Objetivos:**

El objetivo de este trabajo es demostrar, que desde las fases tempranas de la enfermedad se presentan alteraciones funcionales cardíacas en pacientes que tienen serología

positiva para VIH aún asintomáticos, que pueden ser detectados por la ecocardiografía., y que no tienen indicación de terapia retroviral hasta el momento

### **5-Material y Método:**

Se estudiaron entre Enero del 2009 y Diciembre de 2011, 15 pacientes con serología positiva para VIH, sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida, con menos de 6 meses de diagnóstico y sin tratamiento farmacológico antirretroviral. Dichos pacientes se encontraban con un conteo de linfocitos CD 4 de más de 500 cel/mm<sup>3</sup>. Es decir, que los mismos se ubicaban en la categoría 1A de la clasificación del CDC 1993 (más de 500 cel/mm<sup>3</sup> y asintomáticos)<sup>50</sup>.

El promedio de edad fue de 37.27 años (rango: 21-45 años), 9 de ellos eran de sexo masculino y 6 femeninos

El grupo en estudio fue comparado con un grupo control, compuesto por individuos sanos. El promedio de edad de dicho grupo fue 32.1 años (rango: 24-41 años), 6 de ellos eran de sexo masculino y 4 femeninos. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a edad ( $P < 0.64$ ) y sexo (el 60% de los pacientes de grupo control pertenecían al género masculino, mientras que en el grupo VIH lo era el 53%).

El estudio se llevó a cabo en pacientes en seguimiento en distintos establecimientos públicos y privados de la ciudad de Junín (Bs As) y su zona de influencia, con las siguientes características:

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Serología positiva para VIH sin síndrome de inmunodeficiencia y asintomáticos (clasificación CDC 1 A) y con menos de 6 meses del diagnóstico.
- Edades comprendidas entre 20 y 45 años.
- Que se encuentren en clase funcional I de la New York Heart Association.
- Pacientes que no estén bajo tratamiento antirretroviral.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Aquellos pacientes que presenten hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia, o patología cardiaca de algún otro tipo, corroborados por examen físico y de laboratorio.
- Los pacientes que presenten manifestaciones de síndrome de inmunodeficiencia.
- Aquellos hallan iniciado el tratamiento antirretroviral.
- Aquellos pacientes que presenten cardiopatía estructural en el ecocardiograma basal.

#### **Método:**

Tanto en los pacientes del grupo en estudio como en el grupo control se realizó un ecocardiograma bidimensional, Doppler pulsado, continuo y tisular utilizando un ecógrafo General Electric Sonos 5000.

Mediante ecocardiografía y Doppler se analizó la función sistólica de ventrículo izquierdo obteniendo fracción de eyección del VI por método de Simpson y porcentaje de acortamiento del VI por modo M.

Mediante Doppler pulsado, y ubicando la muestra entre el tracto de salida del VI y la válvula mitral se obtuvo una imagen espectral que muestra dos ondas positivas de llenado de VI y una onda negativa de eyección de VI. A partir de esta imagen se obtuvo un índice ya descrito por Tei de performance del ventrículo izquierdo<sup>45</sup>. El mismo

resulta de sumar el período de contracción isovolumétrica y de relajación isovolumétrica y dividir el resultado por el período eyectivo. Los sujetos normales tienen un valor de 0,39, que se eleva a medida que disminuye la fracción de eyección. También se obtuvo el tiempo entre la onda Q del electrocardiograma y el pico de la onda S de la imagen espectral de Doppler tisular del anillo mitral lateral. El mismo otorga una idea de la duración del período preeyectivo del VI. El valor normal es de  $129 \pm 23$  mseg y se prolonga a medida que cae la función sistólica del VI.

La diástole consta de 4 fases: relajación isovolúmica, llenado rápido, diástasis y contracción auricular presistólica.

Se realizaron mediciones en el período de relajación isovolúmico. Dicho período comienza cuando se cierra la válvula aórtica por caída de la presión del ventrículo izquierdo, y finaliza con la apertura de la válvula mitral. Durante este intervalo, la presión continúa disminuyendo velozmente, mientras que el volumen ventricular permanece constante. Los eventos que ocurren en esta fase han sido atribuidos principalmente a la relajación del miocardio, proceso que requiere energía. Generalmente, a medida que se altera la relajación, el tiempo de relajación isovolumétrico se prolonga, con valores normales que se aproximan a los  $65 \pm 20$  mseg. Se obtuvieron datos de diámetros de la aorta y la aurícula izquierda por modo M desde la vista paraesternal, eje largo. Desde la vista de eje corto se obtuvieron mediciones de diámetros de fin de diástole y sístole del ventrículo izquierdo, espesores parietales del septum y pared posterior en diástole y desde la vista apical de 4 cámaras se obtuvieron áreas de ambas aurículas y diámetro de ventrículo derecho.

Posteriormente se calculó el índice de masa del ventrículo izquierdo, según la fórmula de Devereux y espesor relativo <sup>(27, 48, 49)</sup>.

Se tomaron como parámetros de normalidad los establecidos en distintos trabajos publicados en la literatura <sup>(27, 43-49)</sup>.

## **6-Análisis estadístico:**

Las variables continuas o cuantitativas fueron analizadas con el test de t para muestras independientes. Las variables cualitativas fueron analizadas con el test de comparación de dos proporciones. El programa estadístico utilizado fue el PRIMER 3.01 by Stanton A Glanz, 1992, Mc Graw Hill, Inc.

## **7- Resultados**

### **POBLACION:**

El promedio de edad en el grupo control fue de 32.1 años (rango 26-41), y en el grupo VIH de 37.27 años (rango 21-45). Ambos grupos mostraron iguales características en cuanto a sexo y superficie corporal (tabla 3).

## **ECOCARDIOGRAFIA**

Los resultados del análisis de las variables obtenidas de la ecocardiografía están expresados en la Tabla 4. Los resultados de estas medidas en ambos grupos demostraron la ausencia de cardiopatía estructural al momento del estudio, ya que todos los valores estuvieron dentro de los límites normales. Tabla 4.



El análisis de la función sistólica del VI en ambos grupos, a través de la medición de la fracción de eyección (Fey) por el método de Simpson y el porcentaje de acortamiento, no muestra diferencias significativas y se expresa en la Tabla 5 y los gráficos 1 y 2.

Del presente análisis se desprende que respecto de las variables ecocardiográficas no se constató diferencia significativa en ambos grupos.

	Grupo control	Grupo VIH	P
<b>N</b>	10	15	
<b>Edad</b>	32.1	37.27	0.64
<b>Masculino</b>	6	9	0.67
<b>Sup corporal (m<sup>2</sup>)</b>	1.75	1.71	0.67

**Tabla 3:** características de la población

**Tabla 4:** mediciones ecocardiográficas convencionales.

	AO mm	AI d mm	AI a cm <sup>2</sup>	AD a cm <sup>2</sup>	VD mm	DFD mm	DFS mm	TIV mm	PP mm	IMVI g/m <sup>2</sup> sup corporal	ER
<b>Grupo control (media)</b>	26.2	31.7	12.8	11.4	19.1	46.1	25	7.4	7.3	67.8	0.32
DS	3.99	3.3	2.62	2.8	1.91	4.65	5.09	1.35	0.95	12.54	0.06
<b>Grupo HIV (media)</b>	25.2	31.39	11.4	10.13	17.2	45	27.13	7.87	7.87	74.47	0.35
DS	4.41	5.51	1.80	2.59	4.49	3.14	3.76	1.06	1.25	14.72	0.06
<b>P</b>	<b>0.57</b>	<b>0.87</b>	<b>0.126</b>	<b>0.25</b>	<b>0.25</b>	<b>0.54</b>	<b>0.25</b>	<b>0.34</b>	<b>0.18</b>	<b>0.25</b>	<b>0.23</b>

AO: diámetro de raíz aórtica.

AI d: diámetro de aurícula izquierda

AI a: área de aurícula izquierda.

AD a: área de aurícula derecha.

VD: diámetro de ventrículo izquierdo.

DFD: diámetro de fin de diástole de ventrículo izquierdo.

DFS: diámetro de fin de sístole de ventrículo izquierdo.

TIV: diámetro diastólico del tabique interventricular.

PP: diámetro de la pared posterior en diástole de ventrículo izquierdo.

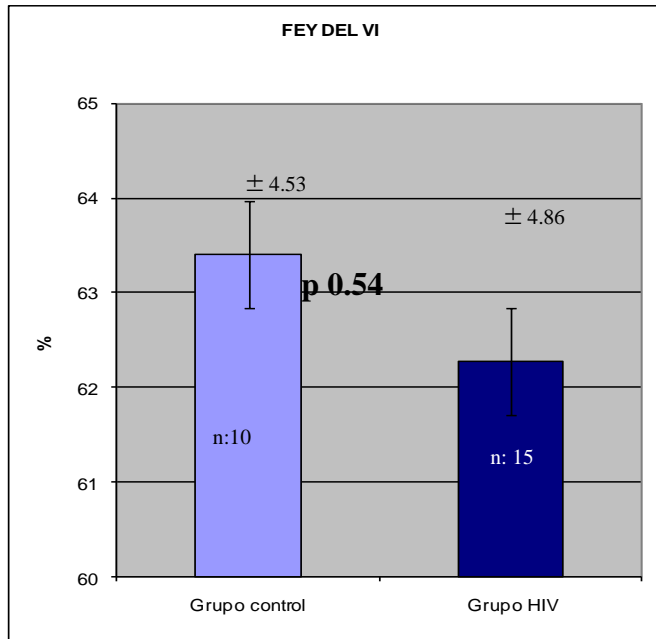
IMVI: índice de masa ventricular izquierda.

ER: Espesor relativo.

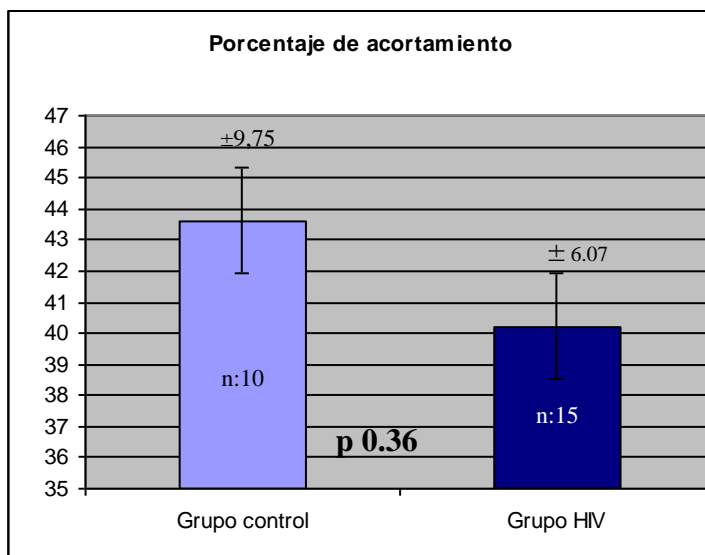
DS: desvío standard

	Fracción de eyección (Simpson) (%)	Acortamiento (%)
<b>Grupo control</b>	63.4	43.6
DS	4.53	9.75
<b>Grupo HIV</b>	62.27	40.20
DS	4.86	6.07
<b>P</b>	<b>0.54</b>	<b>0.36</b>

**Tabla 5:** parámetros de medición de función ventricular izquierda



**Grafico 1:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo medido por el método de Simpson



**Grafico 2:** Porcentaje de acortamiento de ventrículo izquierdo

#### ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER:

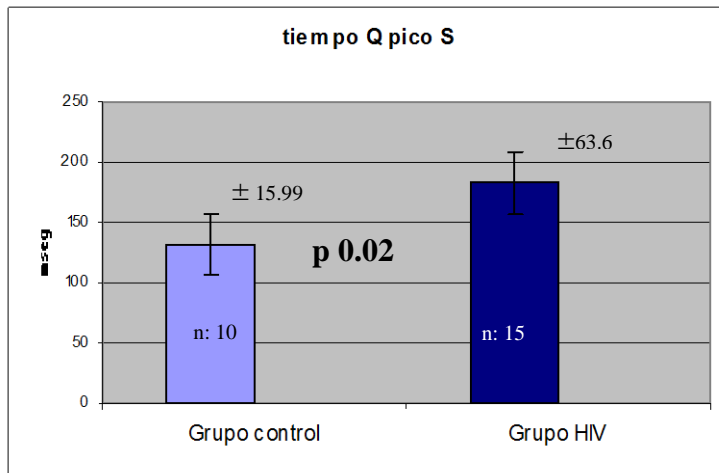
Las variables obtenidas por Doppler, incluyeron el índice de performance ventricular (tabla 6 y gráfico 4), el tiempo desde la onda Q del electrocardiograma al pico de la

onda S en la porción lateral del anillo valvular mitral, (tabla 6 y gráfico 3) y período de relajación isovolúmico (tabla 6 y grafico 5).

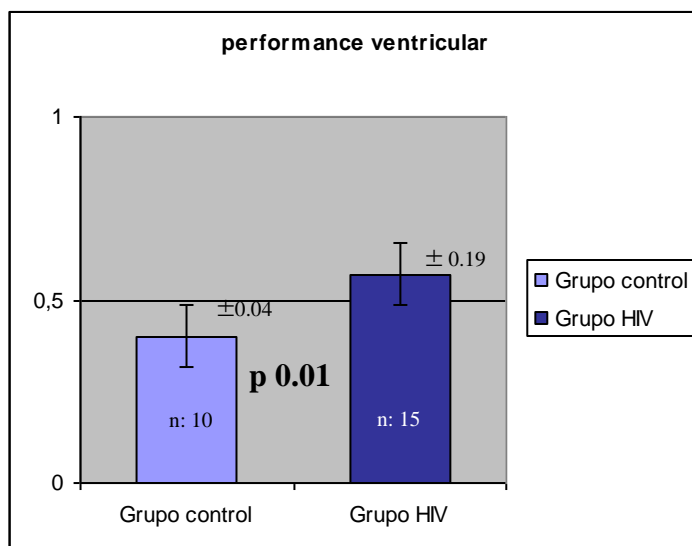
Teniendo en cuenta los valores que se obtuvieron a partir de las variables mencionadas en ambos grupos se desprende que el grupo VIH presenta diferencias de valores significativamente alteradas respecto al grupo control.

**Tabla 6:** comparación de los datos hallados entre ambos grupos para performance de VI, tiempo Q pico S y período de relajación isovolúmico.

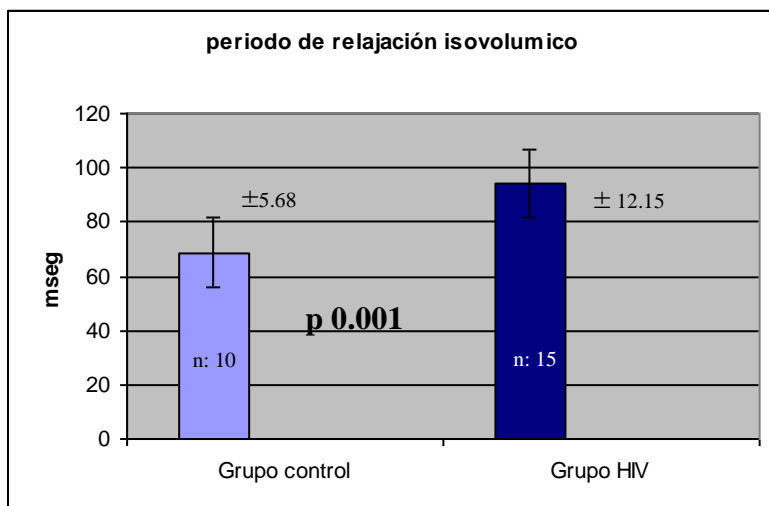
	Performance de VI	Tiempo Q pico S (mseg)	Periodo de relajación isovolúmico (mseg)
<b>Grupo control</b>	0.40	132.2	68.6
DS	0.04	15.99	5.68
<b>Grupo HIV</b>	0.57	182.27	94.2
DS	0.19	63.6	12.5
<b>P</b>	<b>0.01</b>	<b>0.02</b>	<b>0.01</b>



**Grafico 3:** tiempo Q pico S del Doppler tisular del anillo mitral



**Grafico 4:** performance ventricular izquierda **Indice de TEI**



**Grafico 5:** período de relajación isovolúmico

## 8- Discusión:

Hay abundante cantidad de datos en la bibliografía sobre los cambios que se producen en el corazón de los pacientes que presentan VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

En la actualidad, el tratamiento antirretroviral ha cambiado dramáticamente el pronóstico de esta enfermedad, llevando a los pacientes a tener mejor calidad de vida y menor tasa de complicaciones.

Poco se sabe de los cambios que genera el virus desde que ingresa al organismo hasta que se descubre por análisis de serología.

Muchas teorías abogan que desde fases tempranas de la enfermedad, el virus mismo y los mediadores inflamatorios liberados por la infección generarían cambios inflamatorios en distintos órganos.

Posiblemente en este período los pacientes se hallen asintomáticos u oligosintomáticos.

Hoy en día, algunas escuelas apoyan el inicio precoz del tratamiento antirretroviral, con el objetivo de evitar, desde fases tempranas, los cambios inflamatorios arriba mencionados.

Otras líneas de investigación apoyan el inicio del tratamiento solo cuando el conteo de linfocitos CD4 lo justifique, ya que los fármacos utilizados también poseen muchos efectos no deseados que podrían complicar el panorama clínico, tanto a corto o largo plazo.

El presente estudio muestra como desde fases tempranas de la enfermedad, se generan cambios funcionales cardíacos, que podrían preceder a los cambios estructurales.

Se trató de tomar como grupo de estudio a pacientes jóvenes y sin factores de riesgo que pudieran haber generado cambios en la estructura cardíaca.

Los mismos llevaban menos de 6 meses de diagnóstico y estaban sin tratamiento antirretroviral.

Los pacientes se encontraban en la categoría 1A de la clasificación de CDC de 1993 (1: más de 500 cel CD4/mm<sup>3</sup>, A: asintomáticos).

Se trató así de analizar una población sin alteración de su estructura cardíaca y en las fases iniciales de la enfermedad que NO tienen indicación de tratamiento antirretroviral hasta el presente

Al buscar datos en la literatura, no se han encontrado trabajos publicados que hayan estudiado pacientes con estas características en relación a la presencia o ausencia de afectación cardíaca.

Sims, A y col analizaron una población de 28 pacientes (niños y adultos jóvenes) infectados y asintomáticos, utilizando el strain y strain rate para analizar la función ventricular izquierda, y lo compararon con los parámetros convencionales (porcentaje de acortamiento y fracción de eyección)<sup>51</sup>. Observaron que estos últimos se encontraban dentro de límites normales, pero notaban afección significativa en el strain y strain rate. El estudio de la deformación y velocidad de deformación miocárdica, aplicado por dichos investigadores, analiza en forma sensible el desplazamiento y velocidades de segmentos individuales del miocardio de manera similar a lo realizado en este trabajo y concluyen que el strain y el strain rate detectan en forma temprana disfunción ventricular.

Si bien la población de estudio es similar a la del presente trabajo (pacientes infectados asintomáticos y jóvenes), los mismos llevaban una media de 14,6 años de tratamiento antirretroviral, por lo que en algún momento se encontraron sintomáticos con recuento de CD4 bajo.

Valenzuela y col estudiaron 132 pacientes ambulatorios con HIV buscando compromiso cardíaco<sup>52</sup>. Hallaron que la alteración más frecuente es la disfunción diastólica. La diferencia con el presente trabajo es que los pacientes estaban en estadio de SIDA, llevaban 48 meses en promedio de diagnóstico y el 63,6% recibían tratamiento antirretroviral.

Como importante conclusión parcial de este trabajo, el ecocardiograma Doppler ha demostrado ser una herramienta útil en para el análisis de cambios funcionales cardíacos.

Mediante ecocardiograma bidimensional no se observaron cambios estructurales en la población de estudio, comparados con el grupo control y con los datos publicados como puntos de corte de normalidad. Tampoco se vieron cambios en los parámetros convencionales de medición de la función ventricular izquierda (Simpson, porcentaje de acortamiento) en ambos grupos.

Sin embargo, mediante la técnica de Doppler cardíaco pulsado, continuo y tisular, por la cuál se analizaron la performance ventricular, el período de relajación isovolumétrico diastólico y la fase pre eyectiva, se constató que tanto los períodos de contracción como de relajación cardíaca se hallan alterados en forma temprana y de manera significativa en este subgrupo de pacientes, como expresión de compromiso funcional cardíaco, comparados con un grupo de sujetos sanos de iguales características.

Posiblemente las variaciones en los tiempos de contracción y relajación cardíaca sean mucho más sensibles en cuanto a la detección de cambios funcionales incipientes, que

los obtenidos con los métodos convencionales (función VI medida por la fracción de eyección por método de Simpson y porcentaje de acortamiento).

Esto convierte a la técnica, en un estudio obligado para pacientes con estas características, siendo útil para sentar una conclusión en cuanto al pronóstico de los mismos y posibles tratamientos que retracen la progresión a insuficiencia cardíaca manifiesta.

El porqué de estos cambios, es objeto de nuevas investigaciones, pero posiblemente el virus per se participaría en ello (tanto por mecanismos de inflamación como la liberación de sustancias perjudiciales para las células).

El hecho de hallar estos cambios funcionales, podría dar sustento para la utilización de drogas que retrasen así la progresión a disfunción ventricular ( $\beta$  bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina, bloqueantes de los receptores de aldosterona) en etapas tempranas de la infección por VIH y abre la puerta para investigaciones futuras.

Surge además otro interrogante: ¿Será necesario comenzar con el tratamiento antirretroviral ya desde fases tempranas de la enfermedad, sin esperar que el recuento de linfocitos CD4 sea el indicador?

Si consideramos que con el tratamiento antirretroviral disminuiría la replicación continua del virus y con ello la respuesta inflamatoria en distintos órganos (con lo que ello implica), este trabajo podría servir para considerar un inicio precoz del tratamiento.

### **9-Limitaciones**

El presente trabajo se realizó con una población pequeña de pacientes debido a la dificultad en hallar sujetos con los criterios de inclusión y exclusión arriba mencionados.

Otra de las barreras que justificaron el pequeño tamaño de la muestra es la actitud de muchos pacientes que evitan concurrir a servicios médicos en la etapa asintomática de la enfermedad, por el impacto social que conlleva la infección con VIH.

### **10-Conclusión:**

Se detectaron cambios en la función ventricular izquierda en pacientes portadores de VIH sin enfermedad manifiesta que no fueron detectados por los parámetros ecocardiográficos clásicos sino por la utilización de herramientas como el Doppler continuo, pulsado y tisular.

Tanto el Índice de performance ventricular, como el tiempo Q al pico S del Doppler tisular del anillo mitral y el período de relajación isovolumétrico diastólico del VI se encuentran francamente alterados en el grupo con serología positiva para VIH, ya desde fases tempranas de la enfermedad sin evidencias clínicas de la misma

### **11-Conflicto de interés:**

Ninguno

## 12-Bibliografía:

- 1- Sudano I, Spieker, L, et al. Cardiovascular disease in VIH infection. *Am Heart J* 2006; 151(6): 1147-1155
- 2- De Castro S, Migliau G, et al. Heart involvement in AIDS: a prospective study at various stage of the disease. *Eur Heart J* 1992; 13: 1452-1459
- 3- Rangasetty, U, Rahman A, et al. Reversible right ventricular dysfunction in patients with HIV infection (case report). *South Medical Journal* 2006; 99(3): 274-278
- 4- De Castro S, d' Amati G, et al. Frecuency of development of acute global left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(4):1018-24
- 5- Barbaro Giuseppe. Cardiovascular monitoring of HIV infected patients. *Ital Fed Cardiol* 2006; 7(5) p379
- 6- Cecchi E, Imazio M, et al. A clinical approach for cardiovascular monitoring of HIV- infected patients *Ital Heart J* 2005; 6: 972-976
- 7- Hurlimann D, Weber R. HIV infection, antiretroviral therapy, and endothelium. *Herz.* 2005 Sep;30(6):472-80
- 8- Barbaro G. HIV associated cardiomyopathy etiopathogenesis and clinical aspects. *Herz* 2005 Sep;30(6):486-92
- 9- Neumann T, Kondratieva J. HIV- associated cardiomyopathy. *Herz* 2005 sept;30(6):545-9
- 10- Breuckmann, F, Neumann T. Dilataded cardiomiophaty in two adult human immunodeficiency positive (HIV+) patients possibly related to highly antiretroviral therapy. *Eur J Med Res* 2005 Sep 12;10(9):395-9
- 11- Currie P, Jacob A. Heart muscle disease related to HIV infection: pronostic implications. *BMJ* 1994 Dec 17;309(6969):1605-7
- 12- Sani M, Okeahialam B. Human immunodeficiency virus (HIV) related heart disease: a review. *Wien Wochenschr* 2005 Feb;117(3):73-81
- 13- Jacob A, Sutherland G. Myocardial dysfunction in patient infected with HIV: prevalence and risk factors. *Br Heart J* 1992 Dec;68(6):549-53
- 14- Moreno R, Villacastin J. Clinical echocardiographic findings in HIV patients with pericardial effusion. *Cardiology* 1997 Sep-Oct;88(5):397-400
- 15- Hakim J, Matenga J. Myocardial disfunction in human immunodeficiency virus infection: an echocardiographic study of 157 patients in hospital in Zimbabwe. *Heart* 1996 Aug;76(2):161-5
- 16- Mirri A, Rapezzi C. Cardiac involment in HIV infection: a prospective, multicenter clinical and echocardiographic study. *Cardiología* 1990 Mar; 35(3):203-9
- 17- Butt AA, Chang CC. Risk of heart failure with human immunodeficiency virus in the absence of prior diagnosis of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2011; 171 (8):737-43.
- 18- Shepard, Brett D; Loutfy, Mona R. Early changes in T- cell activation predict antiretroviral success in salvage therapy of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48:149-155.
- 19- Herskowitz A, Willoughby S. Dilated heart muscle disease associated with HIV infection. *Eur Heart J* 1995 Dec;16 Suppl O:50-5

- 20- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D *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.
- 21- Hogan Ch, DeGruttola V, Sun X *et al.* The Setpoint Study (ACTG A5217): Effect of Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy on Virologic Set Point in Recently HIV-1-Infected Individuals. *J Infect Dis* 2011(advanced access published December 15).
- 22- Directrices para el uso de agents antirretrovirales en adultos y adolescents infectados con VIH-1. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Disponible en <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- 23- Thompson, MA; Aberg JA, *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of international AIDS society- USA panel. *JAMA* 2010; 304: 321-333.
- 24- Hecht FM, Wang L, Collier A, *et al.* A multicenter observational study of the potential benefit initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Infect Dis* 2006;194: 725-33
- 25- Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la infección por HIV/SIDA y sus comorbilidades asociadas. SADI 2012.
- 26- Paker M, Cotas AJS. Effect of carvedilol on survival in severe chronic Heart failure. *N Eng J Med* 2001;344:1651-1658
- 27- Fisher S, Easley K. Mild dilated cardiomyopathy and increased left ventricular mass predict mortality: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Am Heart J* 2005 Sep;150(3):439-47
- 28- del Monte F, Williams E *et al.* Improvement in survival and cardiac metabolism after gene transfer of sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  - ATPase in a rat model of heart failure. *Circulation* 104:1424, 2001
- 29- Tada M, Katz AM: Phosphorylation of the sarcoplasmic reticulum and sarcolemma. *Annu rev Physiol* 44:401, 1982
- 30- The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325-303-10
- 31- Goldstein J.D. Effects of enalapril on mortality in severe congestive Herat failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35
- 32- DM, Bers; DA, Eisner *et al.* Sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  and Herat failure. Roles of diastolic leak and  $Ca^{2+}$  transporter. *Circulation research* 2003; 92: 651-658.
- 33- MJ, Lohse; S, Engelhardt *et al.* What is the role of  $\beta$  adrenergic signaling in heart failure? *Circulation research* 2003; 93:896-906
- 34- Philipp S, Christoph R *et al.* Distribution and categorization of left ventricular measurements in the general population: results from the population-based Gutenberg Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 304-613
- 35- Quiñones M A, MD., Alan D *et al.* A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two dimensional echocardiography. *Circulation* 64, n° 4, 1981.
- 36- Bertolasi, C, Barrero C *y col.* *Cardiología* 2000. Función ventricular. Tomo 1 seccion 2. Pg 393. Ed Panamericana.



- 37- Otto, Catherine MD. Evaluación cuantitativa de la función sistólica regional del ventrículo izquierdo. *Ecocardiografía Clínica* 2º edición. Cap 5 pg 105. Editorial Panamericana.
- 38- Bertolasi, C, Barrero C y col. *Cardiología 2000. Función ventricular. Tomo 1 seccion 2.* Pg 408. Ed Panamericana
- 39- Bertolasi, C, Barrero C y col. *Cardiología 2000. Función ventricular. Tomo 1 seccion 2.* Doppler tisular. Pg 433-438. Ed Panamericana.
- 40- Rahko PS, Shaver JA et al. Noninvasive evaluation of systolic and diastolic function in severe congestive heart failure secondary to coronary artery disease or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986;57:1315.
- 41- Philipp S, Christoph R et al. Distribution and categorization of left ventricular measurements in the general population: results from the population-based Gutenberg Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 304-613.
- 42- Mary J. Roman MD, Richard B. Devereux, MD. Two dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64:507-512.
- 43- Otto, Catherine MD. Función diastólica del ventrículo izquierdo. *Ecocardiografía Clínica* 2º edición. Cap 6 pg 136. Editorial Panamericana
- 44- Lightower, C; Barrios, J et al. Determination of the normal value of the left ventricular Tei index in the healthy dogs. *In Vet* 2006, 8(I):41-49.
- 45- Tei C, Dujardin KS et al. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:658.
- 46- C. Almería J.L, Rodrigo, L. Doppler tisular. *Monocardio* n°2.2001. Vol III.62-80. Sociedad castellana de cardiología
- 47- Kazuyo Fukuda, MD, Takashi Oki, MD, et al. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:841-848.
- 48- Ganau A, Devereux, R. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558.
- 49- Casale P, Devereux, R. Echocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:572
- 50- Clasificación de la CDC para HIV-Scribd  
[es.scribd.com/doc/74432435/clasificación-de-la-CDC-para-VIH](https://es.scribd.com/doc/74432435/clasificación-de-la-CDC-para-VIH).
- 51- Amy Sims, MD and col. Abnormal cardiac strain in children and young adults with HIV acquired in early life. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:741-8.
- 52- Valenzuela G y col. Compromiso cardíaco en el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. Primer reporte nacional. *An Fac med Lima* 2004;65(3).