

Disfunción ventricular izquierda en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana

Dr. Alexander Valdés Martín^{a✉} y Dra. Angélica M. Reyes Pérez^b

^a Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

^b Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 13 de septiembre de 2012

Corregido: 21 de diciembre de 2012

Aceptado: 14 de enero de 2013

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

DTI: Doppler tisular o hístico

DVI: disfunción ventricular izquierda

FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa

MD: miocardiopatía dilatada

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TARAA: tratamiento antirretroviral altamente activo

VI: ventrículo izquierdo

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

Versiones On-Line:

Español - Inglés

✉ A Valdés Martín

ICCCV - Calle 17 N° 702

El Vedado, Plaza CP 10400

La Habana, Cuba.

Correo electrónico:

avaldes@infomed.sld.cu

RESUMEN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana es una de las principales causas de cardiopatía adquirida, especialmente de disfunción ventricular izquierda sintomática. Se realizó una revisión bibliográfica para profundizar en los diversos elementos clínicos, fisiopatológicos y diagnósticos que caracterizan a estos pacientes. La patogénesis de la disfunción del ventrículo izquierdo se relaciona con diversos agentes causales como: la infección miocárdica por el propio virus, las infecciones oportunistas o por otros virus, mecanismos autoinmunes, deficiencias nutricionales, sobreexpresión de citocinas y toxicidad inducida por fármacos. La disfunción sistólica sintomática es una manifestación tardía de afectación cardíaca mientras que una proporción importante de pacientes presentan alteraciones clínicamente silentes. La disfunción diastólica cursa con una alteración precoz de la relajación miocárdica y de la dinámica de llenado del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía es útil para el diagnóstico. El tratamiento antirretroviral actual incrementa la supervivencia de pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, lo cual presumiblemente producirá un aumento en la prevalencia de complicaciones cardíacas. Se requiere de nuevos estudios prospectivos observacionales que determinen la susceptibilidad de desarrollar enfermedad cardíaca sintomática en los pacientes infectados por este virus.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana, Ecocardiografía, Tratamiento antirretroviral altamente activo

Left ventricular dysfunction in patients with human immunodeficiency virus infection

ABSTRACT

Infection with the human immunodeficiency virus is a major cause of acquired heart disease, especially symptomatic left ventricular dysfunction. A literature review was conducted to deepen the understanding of the various clinical, pathophysiological and diagnostic aspects that characterize these patients. The pathogenesis of left ventricular dysfunction is related to various causative agents such as: myocardial infection by the virus itself, opportunistic infections or by other viruses, autoimmune

mechanisms, nutritional deficiencies, overexpression of cytokines and drug induced toxicity. Symptomatic systolic dysfunction is a late manifestation of cardiac involvement, while a significant proportion of patients have clinically silent abnormalities. Diastolic dysfunction presents with early alterations in myocardial relaxation and in left ventricular filling dynamics. Echocardiography is useful for its diagnosis. Current antiretroviral therapy increases the survival of patients infected with human immunodeficiency virus, which presumably would lead to an increase in the prevalence of cardiac complications. New prospective observational studies to determine the susceptibility of developing symptomatic heart disease in patients infected with this virus are required.

Key words: Human immunodeficiency virus, Echocardiography, Highly active antiretroviral treatment

INTRODUCCIÓN

En 1983, según refiere Anglaret X¹, el médico y virólogo francés Luc Montagnier descubre el retrovirus causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) humana, al que primero llamó LAV, y que en 1986 recibe la denominación internacional de virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

El VIH es un miembro de los lentivirus, subfamilia de los retrovirus. Representantes de este grupo pueden infectar a humanos y a primates. Estos virus tienen varias características en común: período de incubación prolongado antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, infección de las células de la sangre y del sistema nervioso, y afectación del sistema inmunitario². La característica única que distingue a los retrovirus y permite su clasificación es la necesidad de transformar su información genética, que está en forma de ácido ribonucleico, en ácido dextrorribonucleico (proceso de transcripción inversa) mediante una enzima que poseen, conocida como transcriptasa inversa. Se han identificado dos especies de VIH, denominadas VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es el más extendido en el mundo y presenta una mayor virulencia. La distribución del VIH-2 está más limitada geográficamente, y tiene su epicentro en África occidental, aunque también existe y se propaga lentamente en la India, Portugal, Angola, Mozambique y Brasil. Tanto el VIH-1 como el VIH-2 son capaces de disminuir el número de linfocitos T cooperadores CD4⁺, y ocasionar SIDA en personas infectadas, aunque difieren en su historia natural³.

La infección por el VIH se caracteriza por desarrollar una inmunosupresión adquirida severa, que predispone al paciente a múltiples infecciones oportunistas, neoplasias, y a una progresiva disfunción multior-

gánica. Inicialmente la afectación cardiovascular no parecía ser una complicación frecuente de la infección por el VIH, pero en los últimos años se ha descrito con mayor frecuencia⁴. Su prevalencia varía de 25 a 75 % en los individuos infectados y se manifiesta más a menudo en etapas avanzadas⁵. La introducción, en 1996, del tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA), modificó el curso de la infección debido a que mejoró las tasas de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes⁶⁻⁸. Sin embargo, la infección en sí, las alteraciones metabólicas secundarias a dicho tratamiento y los factores de riesgo cardiovascular preexistentes pueden hacer que en pocos años este grupo de enfermos se vea afectado por una verdadera epidemia de enfermedades cardiovasculares⁹.

En los pacientes con VIH, la disfunción ventricular izquierda (DVI), y por consiguiente su amplio diapason clínico, constituye uno de los hallazgos más frecuentes durante la evaluación por Cardiología. Por este motivo, la presente revisión tiene como propósito profundizar en los diversos elementos clínicos, fisiopatológicos y diagnósticos que caracterizan a la DVI en estos pacientes, para facilitar un tratamiento adecuado por sus médicos de asistencia.

ANÁLISIS DOCUMENTAL

Se revisaron, de forma exhaustiva y automatizada, los artículos relacionados con el tema, publicados en español e inglés y disponibles, en los últimos cinco años, en las bases de datos de Medline, Hinari y los repositorios internacionales de Imbiomed y Dialnet. Para ello se definieron previamente los descriptores y se incluyeron estudios que exploraban la DVI desde el punto de vista clínico, epidemiológico y ecocardiográfico. Toda la información obtenida se organizó,

para su posterior análisis y síntesis.

PATOGÉNESIS

Se ha postulado una gran variedad de posibles agentes causales en la DVI secundaria a la infección por el VIH, incluyendo la infección miocárdica por el propio VIH, las infecciones oportunistas, otras de origen también viral, respuesta autoinmune, cardiotoxicidad por el tratamiento o por drogas ilícitas, deficiencias nutricionales, sobreexpresión de citoquinas y muchos otros¹⁰.

La miocarditis es la hipótesis causal mejor estudiada. Su prevalencia en individuos infectados es de 12,5 a 53 %¹¹. El VIH es la causa específica en menos de 20 % de los casos, causas menos comunes son: toxoplasmosis, tuberculosis, candidiasis, criptococosis, histoplasmosis, citomegalovirus y herpes simple¹¹⁻¹². Las citocinas parecen influir significativamente en la evolución de la miocarditis, pues se han encontrado concentraciones altas de factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) en pacientes seropositivos con miocarditis aguda¹³. La mayor parte de los casos de miocarditis son clínicamente asintomáticas¹⁴. Las lesiones inflamatorias y funcionales cardíacas son similares a las evidenciadas en el virus de inmunodeficiencia del simio, estudiadas en monos *Rhesus*, por lo que se sugiere similar mecanismo de producción, donde las células intramiocárdicas infectadas con la proteína vírica fueron localizadas con macrófagos marcados, y se detectó que estas se encontraban en muy bajo número y no se correspondían con la cantidad de inflamación o necrosis detectada. En dicha investigación se atribuyó un importante papel a la respuesta inmunológica en la lesión miocárdica¹⁵.

Los resultados de necropsias y biopsias muestran que los infiltrados de células inflamatorias son escasos. Los viriones del VIH infectan los miocardiocitos y siguen una distribución parcheada. Las células infectadas no están rodeadas por una respuesta inflamatoria y no se ha establecido una asociación clara entre la infección y el deterioro funcional¹⁶. Sin embargo, la biopsia miocárdica puede ser clínicamente útil, ya que la presencia de infiltrados linfocitarios puede indicar la existencia de miocarditis o de infecciones oportunistas tratables (diagnóstico mediante tinciones especiales), lo que permite iniciar el tratamiento adecuado en cuanto se hace el diagnóstico. El aumento en la producción del FNT- α , altera la homeostasis intracelular del calcio y aumenta la producción de óxido nítrico, factor de crecimiento tumoral-beta y endo-

telina^{17,18}. Además, se ha demostrado experimentalmente que el óxido nítrico en altas concentraciones tiene un efecto inotrópico negativo, y es citotóxico para los miocitos.

Expertos opinan, que la introducción de TARAA se asocia a complicaciones cardiovasculares, como la aparición del síndrome metabólico, con propensión hacia el desarrollo de hiperlipidemias y de aterosclerosis coronaria¹⁹. Hruz *et al.*²⁰ en sus investigaciones han demostrado que el uso clínico de inhibidores de las VIH proteasas, está asociado con insulinoresistencia y otros cambios metabólicos, que impiden la captación de la glucosa por el músculo cardíaco y aumentan el riesgo cardiovascular a largo plazo. En investigaciones con modelos de ratones transgénicos con dilatación de las cavidades cardíacas se demostró que la exposición de ritonavir, atazanavir y lopinavir precipitó un fallo cardíaco agudo y la muerte de los ratones con edema pulmonar agudo^{21,22}. El mecanismo responsable de la disfunción cardíaca fue la sobreexposición del músculo cardíaco a la acción de la enzima cre-recombinasa²³. Estos estudios, finalmente, demuestran que los inhibidores de las VIH proteasas, dañan el transporte de glucosa e inducen insuficiencia cardíaca aguda^{23,24}.

Mayosi²⁵, en estudios epidemiológicos sobre la disfunción cardíaca en África subsahariana, refiere que es principalmente por causas no isquémicas, como: hipertensión arterial, pericarditis, carditis reumática y miocardiopatías. Las dos enfermedades endémicas que más contribuyen a la DVI en África, son la miocardiopatía y la pericarditis. Las formas endémicas más frecuentes son la miocardiopatía dilatada (MD), la periparto y la fibrosis endomiocárdica. La MD es la más asociada a pacientes con VIH y progresa con el tratamiento inmunosupresor en los pacientes con VIH que tienen pericarditis, esta última se asocia con un gran derrame pericárdico y tuberculosis²⁶.

Las deficiencias nutricionales son frecuentes en la infección por VIH, sobre todo en los casos de enfermedad avanzada. La malabsorción y los episodios diarreicos provocan trastornos en los electrolitos y deficiencias de nutrientes elementales. El déficit de selenio aumenta la virulencia de los virus Coxackie hacia el tejido cardíaco²⁷. El tratamiento con selenio revierte la miocardiopatía y normaliza el funcionamiento del ventrículo izquierdo (VI) en pacientes nutricionalmente deplecionados. Los niveles de vitamina B₁₂, carnitina y hormonas de crecimiento y tiroidea también pueden

estar alterados en pacientes con infección por VIH, y se pueden asociar con DVI²⁶.

En niños con infección por VIH transmitida verticalmente, se han descrito dos mecanismos patogénicos. Uno es la dilatación del VI con una reducción de la proporción entre el grosor y el tamaño telediastólico del ventrículo y el otro, es la hipertrofia concéntrica del músculo con dilatación ventricular. La proporción entre el grosor y el tamaño telediastólico es normal o está aumentada²⁸.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y CORRELACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA

Los pacientes con VIH y disfunción sistólica del VI pueden estar asintomáticos, o presentar una clase funcional grado III o IV de la NYHA (siglas en inglés de la Asociación del Corazón de Nueva York), como parte del cuadro clínico de una MD²⁹. La incidencia anual de este padecimiento se estimaba en 15,9 por 1.000 pacientes antes de la era del TARAA, y se ha reducido en 30 % tras su introducción. La MD secundaria a infección por VIH representa el 3 - 6 % de todos sus casos³⁰.

La MD se caracteriza por una cavidad del VI dilatada y una disminución global de la función sistólica. Las dimensiones y los volúmenes diastólico y sistólico finales están de moderada a marcadamente aumentados, y las variables de la función sistólica (fracción de eyección del VI, acortamiento fraccional, volumen-latido y gasto cardíaco) están uniformemente disminuidas³¹. Según MacNeil *et al.*³, Bárbaro observó que de 952 pacientes infectados por el VIH que se encontraban asintomáticos, 76 (8 %) tuvieron MD a los 60 meses de seguimiento. La ecocardiografía transtorácica de estos pacientes mostró una hipocinesia global del VI con fracción de eyección menor de 45 %, y dilatación con índice de volumen al final de la diástole del VI mayor de 80 ml/m². Otros rasgos secundarios evidenciados en los pacientes con MD incluyen la dilatación del anillo mitral y la coaptación incompleta de las valvas mitrales, responsables de la insuficiencia mitral funcional asociada, crecimiento de cavidades auriculares, aumento del tamaño del ventrículo derecho y presencia de trombos murales apicales³².

La MD aparece en las etapas avanzadas de la enfermedad y se relaciona con recuentos bajos (< 400/ml) de la población de linfocitos T cooperadores e inductores (linfocitos T CD4⁺). Lohse *et al.*³³ demostraron que la mortalidad de los pacientes infectados por VIH

con MD aumenta independientemente del recuento de los linfocitos T CD4⁺, la edad, el sexo o el grupo de riesgo. La mediana de supervivencia hasta la muerte relacionada con el SIDA es de 101 días en pacientes con DVI, y 472 en pacientes con un corazón normal, para un estadio similar de la infección.

En el estudio P2C2, citado por Bradley *et al.*³⁴, la mediana de edad de los niños infectados por VIH fue de 2,1 años y la supervivencia acumulada a los 5 años fue del 64 %. La mortalidad fue mayor en los niños que al inicio del estudio tenían disminución del acortamiento fraccional del VI, o aumento del tamaño del mismo ventrículo, del grosor, de la masa, del estrés de la pared, de la frecuencia cardíaca o la tensión arterial. La disminución del acortamiento fraccional del VI y el aumento del grosor de la pared también fueron factores que condicionaron la supervivencia después de ajustarlos para la edad, talla, recuento de linfocitos CD4⁺, carga viral del VIH, hospital y presencia o no de encefalopatía. El acortamiento fraccional fue anormal desde tres años antes del fallecimiento, mientras que el engrosamiento de la pared identificó a la población de riesgo solo de 18 a 24 meses antes del fallecimiento. La rápida aparición de insuficiencia cardíaca tiene un pronóstico ominoso, tanto en adultos como en niños con infección por VIH, ya que más de la mitad de los pacientes mueren por insuficiencia cardíaca primaria entre 6 y 12 meses desde el diagnóstico.

La DVI no se limita a una afectación de la sístole ventricular. Los hallazgos clínicos y ecocardiográficos sugieren que la disfunción diastólica es relativamente frecuente en los supervivientes a largo plazo con infección por VIH. Esta disfunción puede preceder a la disfunción sistólica del VI. Por esta razón, el análisis incruento de la función diastólica en pacientes infectados por el VIH y asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, puede ser utilizado como herramienta de cribado para detectar alteraciones precoces del llenado ventricular que sugieren afectación miocárdica³⁵.

Existen diversas técnicas ecocardiográficas para evaluar la función diastólica del VI. En la práctica actual las de mayor utilidad clínica son las técnicas con Doppler, que evalúan el flujo mitral y el de las venas pulmonares, así como la realización del Doppler tisular o hístico (DTI) a nivel del anillo de la válvula mitral³² (Figura 1). El flujo mitral normal es un flujo bifásico desde la aurícula izquierda hasta el VI. En un individuo sano el flujo inicial que coincide con la onda E mitral

excede al tardío, que ocurre junto con la sístole auricular (la onda A), tanto en velocidad como en volumen³⁶. La magnitud de estos flujos, así como su relación, varía con la edad de la población normal. En las personas jóvenes y sanas la onda E es mayor que la A y por ende, la relación E/A es mayor de 1 (Figura 2). En los adultos jóvenes puede haber una contribución desproporcionada de la relajación ventricular activa al llenado ventricular, lo que resulta en una velocidad de la onda E muy acentuada. En este caso la relación E/A puede exceder un valor de 2. En diversas situaciones clínicas, como la infección por el VIH se produce una rigidez del ventrículo, que da como resultado una relajación retardada. Esto genera una disminución progresiva de la velocidad de la onda E y un aumento de la velocidad de la onda A de manera que la relación E/A puede tomar un valor inferior a 1³⁷. Por otra parte, lo anterior se acompaña de una prolongación del tiempo de desaceleración de la onda E y de un alargamiento del tiempo de relajación isovolumétrica. Este tiempo representa la primera fase de la diástole, se define como el tiempo transcurrido desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral y en los adultos, normalmente promedia unos 76 ± 13 m/s³⁸. En el estudio multicéntrico Corazón y VIH³⁹ se realizó ecocardiografía a pacientes con infección por VIH asintomáticos y se encontró que tenían una relación E/A 34,6 % más baja de lo normal, y un tiempo de relajación isovolumétrica 19,7 % más elevado de lo normal en comparación con los adultos sanos.

Los pacientes con MD muy avanzada o descompensada pueden mostrar un patrón de llenado diastólico restrictivo a causa de la disminución de la distensibilidad y el aumento de las presiones de llenado del VI. A medida que se trata la insuficiencia cardíaca de un paciente con MD, el llenado diastólico se vuelve menos restrictivo. La persistencia de un llenado restrictivo tras el tratamiento se asocia con elevadas mortalidad y tasa de trasplante⁴⁰.

El estado de la presión en la arteria pulmonar, estimado a partir de la velocidad de regurgitación de la válvula tricúspide, es también pronóstico en la MD secundaria a la infección por VIH³⁷. Los pacientes con velocidad de insuficiencia tricúspide superior a los 3 m/s presentan una mayor mortalidad, una incidencia más elevada de insuficiencia cardíaca, e ingresos más frecuentes que aquellos con una velocidad inferior.

En el campo de la diastología, el DTI del anillo mi-

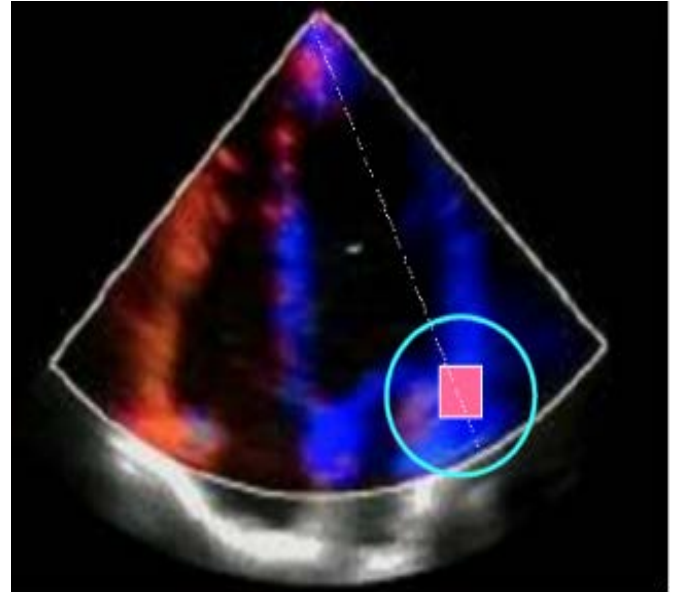


Figura 1. Ecocardiograma. Vista apical de cuatro cámaras. El cuadrado representa el sitio de colocación del volumen muestra durante la realización del DTI del anillo mitral.

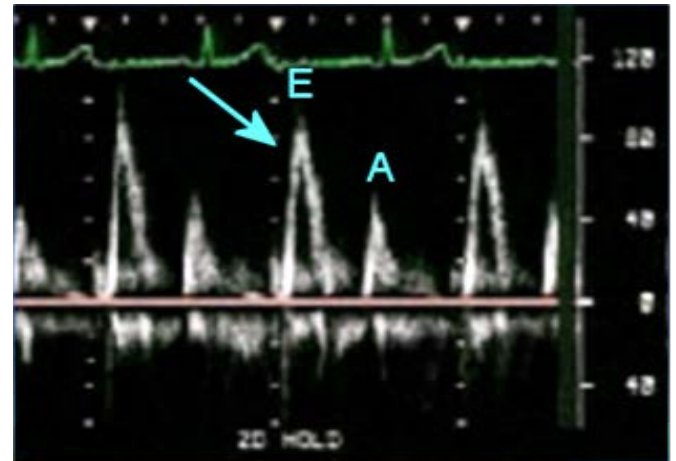


Figura 2. Flujograma mitral de un paciente joven donde se observa una relación E/A mayor de 1.

tral medial y lateral, o ambos, se ha consolidado como una técnica con la suficiente consistencia a la hora de evaluar la función diastólica del VI. En aquellos pacientes con infección crónica por el VIH y estados de relajación del VI anormal, la constante hemodinámica *tau* se encuentra prolongada. El patrón de velocidades del anillo mitral con DTI varía, y muestra una disminución de la onda e' y una onda a' predominante. El DTI del anillo mitral refleja la alteración de la función diastólica con una sensibilidad superior a la del Doppler

transmitral o al estudio de Doppler del retorno venoso pulmonar, y no es modificado por las variaciones de la precarga⁴¹.

Todavía son escasos los trabajos que estudian la función diastólica en la infección por el VIH. Little *et al.*⁴² describen la alteración del patrón de llenado inicial del VI y la prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica en pacientes menores de 50 años portadores del VIH (asintomáticos y sintomáticos) en comparación con un grupo control sano, pero no hacen referencia a la situación inmunológica o al recuento de linfocitos CD4⁺. Por el contrario, Aljaroudi *et al.*⁴³ incluyen en su estudio pacientes africanos asintomáticos, con cifras de linfocitos CD4⁺ < 300/ml, y confirman la alteración del patrón de llenado del VI y su relación significativa con la situación inmunológica. Esta alteración fue de tipo restrictivo y se atribuyó a la presencia de hipertrofia concéntrica del VI o a la infiltración cardíaca en el curso de una amiloidosis sistémica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la DVI secundaria a una MD por VIH es similar al de su forma idiopática e incluye la utilización de diuréticos, digoxina e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, según sean tolerados. No hay estudios que investiguen la eficacia de tratamientos específicos para el corazón, excepto con inmunoglobulina intravenosa. Por su parte, el TARAA disminuye la tasa de mortalidad por insuficiencia cardíaca⁴⁴.

Las inmunoglobulinas han tenido cierto éxito en casos de miocardiopatía congestiva aguda y ante miocarditis inespecíficas en pacientes sin infección por VIH. Este tratamiento es beneficioso en pacientes con enfermedad de Kawasaki, un trastorno de origen inmunológico con disfunción cardíaca similar a la de la infección por VIH⁴⁵. La infusión mensual de inmunoglobulinas en pacientes pediátricos con cardiopatía asociada al VIH ha conseguido minimizar la DVI, aumentar el grosor de la pared ventricular y reducir el estrés máximo de la pared del VI, lo que sugiere que, tanto el crecimiento anormal del miocardio como la DVI, pueden tener un mediador inmunológico. El aparente efecto de las inmunoglobulinas puede deberse a su capacidad de eliminar autoanticuerpos del corazón y disminuir la secreción o los efectos de las citocinas y los factores de crecimiento celular. Los casos con concentraciones plasmáticas altas de citocinas proin-

flamatorias tienen mal pronóstico, el tratamiento inmunomodulador puede ser útil en situaciones especiales, o en niños con deterioro progresivo de la función del VI. Será necesaria la realización de un estudio multicéntrico, aleatorio, para evaluar la eficacia de este tratamiento⁴⁵.

El tratamiento agresivo de las infecciones (oportunistas o no) puede mejorar la evolución y el pronóstico de la MD. Por otra parte, se impone estudiar a fondo el estado nutricional de los pacientes y aportar suplementos si existiese algún déficit (selenio, carnitina, o multivitaminas, solos o combinados, en pacientes anoréxicos o en aquellos con caquexia o síndromes diarreicos)⁴⁶. Después del inicio del tratamiento médico, hay que realizar ecocardiografías seriadas cada cuatro meses, si la función cardíaca o el curso clínico se deterioran, hay que considerar la realización de una biopsia del ventrículo derecho.

CARDIOTOXICIDAD POR FÁRMACOS

Los pacientes con infecciones oportunistas o cáncer reciben fármacos que pueden ocasionar toxicidad cardiovascular. Se informa que existe relación entre la administración de zidovudina y la MD; este antirretroviral se relaciona con la destrucción difusa de ultraestructuras celulares e inhibición de la replicación del ADN mitocondrial, lo que ocasiona acidosis láctica que contribuye a la disfunción miocárdica⁴⁷. También se han descrito arritmias ventriculares como: taquicardia, fibrilación y taquicardia ventricular atípica (relacionadas con la prolongación del intervalo QTc); y alteraciones de la conducción aurículo-ventricular con la administración de fármacos como: anfotericina B, ganciclovir, trimetoprima-sulfametoxazol y pentamidina⁴⁸. Además, con la combinación lopinavir-ritonavir se han comunicado casos de bloqueo aurículo-ventricular, particularmente cuando se administra junto con fármacos que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma⁴⁹.

La administración conjunta de atazanavir y macrólidos puede prolongar el intervalo QT corregido⁵⁰, la doxorubicina, el interferón α y el foscarnet son cardiotóxicos; y el alcohol y la cocaína pueden agravar la disfunción ventricular en este tipo de pacientes⁵¹.

EPÍLOGO

Es importante señalar que el tratamiento antirretroviral actual incrementa la supervivencia de pacientes con infección por el VIH, lo cual presumiblemente pro-

ducirá un aumento en la incidencia y prevalencia de complicaciones cardíacas; por lo tanto, se requiere de nuevos estudios prospectivos observacionales que determinen la susceptibilidad de desarrollar enfermedad cardíaca sintomática en los pacientes infectados por el VIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anglaret X. Global AIDS epidemic: from epidemiology to universal treatment. *Rev Med Interne*. 2008;29 Suppl 3:S269-73.
2. Alonso-Villaverde Lozano C. Physiopathology of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27 Suppl 1:33-9.
3. MacNeil A, Sarr AD, Sankalé JL, Meloni ST, Mboup S, Kanki P. Direct evidence of lower viral replication rates in vivo in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection than in HIV-1 infection. *J Virol*. 2007;81(10):5325-30.
4. Boccarda F. Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the HIV-infected population: type, incidence and associated risk factors. *AIDS*. 2008;22 Suppl 3:S19-26.
5. El Hattatoui M, Charef N, Boumzebra D, Aajly L, Fadouach S. Prevalence of cardiomyopathy in HIV infection: prospective study on 158 HIV patients. *Med Mal Infect*. 2008;38(7):387-91.
6. Chan PA, Wakeman SE, Flanagan T, Cu-Uvin S, Kojic E, Kantor R. HIV-2 diagnosis and quantification in high-risk patients. *AIDS Res Ther*. 2008;5:18.
7. Fang CT, Chang YY, Hsu HM, Twu SJ, Chen KT, Lin CC, *et al*. Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *QJM*. 2007; 100(2):97-105.
8. Hogg R, Lima V, Sterne JA, Grabar S, Battegay M, Bonarek M, *et al*. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-9.
9. Bernardino de la Serna JI, Arribas López JR. Controversies and future of the approach to cardiovascular disease in HIV patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27 Suppl 1:48-53.
10. Barelli S, Angelillo-Scherrer A, Foguena AK, Periard D, Cavassini M. Controversies regarding the pathogenesis of cardiovascular diseases in HIV patients. *Rev Med Suisse*. 2011;7(292):905-10.
11. Rogers JS, Zakaria S, Thom KA, Flammer KM, Kanno M, Mehra MR. Immune reconstitution inflammatory syndrome and human immunodeficiency virus-associated myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(11):1275-9.
12. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, *et al*. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118(6):639-48.
13. Huang CH, Vallejo JG, Kollias G, Mann DL. Role of the innate immune system in acute viral myocarditis. *Basic Res Cardiol*. 2009;104(3):228-37.
14. Kyto V, Saraste A, Voipio-Pulkki LM, Saukko P. Incidence of fatal myocarditis: a population-based study in Finland. *Am J Epidemiol*. 2007; 165(5):570-4.
15. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Republished: Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Postgrad Med J*. 2012;88(1043):539-44.
16. Uriel N, Jorde UP, Cotarlan V, Colombo PC, Farr M, Restaino SW, *et al*. Heart transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(7):667-9.
17. Thorin E, Clozel M. The cardiovascular physiology and pharmacology of endothelin-1. *Adv Pharmacol*. 2010;60:1-26.
18. Habib S, Ali A. Biochemistry of nitric oxide. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(1):3-17.
19. Avelino-Silva VI, Ho YL, Avelino-Silva TJ, Santos S de S. Aging and HIV infection. *Ageing Res Rev*. 2011;10(1):163-72.
20. Hruz PW, Yan Q, Struthers H, Jay PY. HIV protease inhibitors that block GLUT4 precipitate acute, decompensated heart failure in a mouse model of dilated cardiomyopathy. *FASEB J*. 2008;22(7):2161-7.
21. Capel E, Auclair M, Caron-Debarle M, Capeau J. Effects of ritonavir-boosted darunavir, atazanavir and lopinavir on adipose functions and insulin sensitivity in murine and human adipocytes. *Antivir Ther*. 2012;17(3):549-56.
22. Boger MS, Shintani A, Redhage LA, Mitchell V, Haas DW, Morrow JD, *et al*. Highly sensitive C-reactive protein, body mass index, and serum lipids in HIV-infected persons receiving antiretroviral therapy: a longitudinal study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(4):480-7.
23. Arribas JR. Drugs in traditional drug classes (nucleoside reverse transcriptase inhibitor / nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor / protease inhibitors) with activity against drug-resistant virus (ti-

- pranavir, darunavir, etravirine). *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(6):507-12.
24. Taiwo B, Murphy RL, Katlama C. Novel antiretroviral combinations in treatment-experienced patients with HIV infection: rationale and results. *Drugs*. 2010;70(13):1640-42.
25. Mayosi BM. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart*. 2007;93(10):1176-83.
26. Cowie MR. Recent developments in the management of heart failure. *Practitioner*. 2012;256(1752):25-9, 3.
27. El Amari EB, Hirschel B. HIV-AIDS 2008: the year in review. *Rev Med Suisse*. 2009;5(185):69-71.
28. Okoromah CA, Ojo OO, Ogunkunle OO. Cardiovascular dysfunction in HIV-infected children in a sub-Saharan African country: Comparative Cross-sectional observational study. *J Trop Pediatr*. 2012;58(1):3-11.
29. Lot F. Epidemiology of HIV/AIDS and other sexually transmitted diseases in women. *Med Sci (Paris)*. 2008;24(2):7-19.
30. Sani MU. Myocardial disease in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a review. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(3-4):77-87.
31. Binkley PF, Lesinski A, Ferguson J, Hatton PS, Yamoski L, Hardikar S, *et al*. Recovery of normal ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: predictors of an increasingly prevalent clinical event. *Am Heart J*. 2008;155(1):69-74.
32. Mizuno H, Ohte N, Wakami K, Narita H, Fukuta H, Asada K, *et al*. Peak mitral annular velocity during early diastole and propagation velocity of early diastolic filling flow are not interchangeable as the parameters of left ventricular early diastolic function. *Am J Cardiol*. 2008;101(10):1467-71.
33. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, *et al*. Survival of persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Inter Med*. 2007;146(2):87-95.
34. Fetzer BC, Hosseinipour MC, Kamthuzi P, Hyde L, Bramson B, Jobarteh K, *et al*. Predictors for mortality and loss to follow-up among children receiving anti-retroviral therapy in Lilongwe, Trop Med Int Health. 2009;14(8):862-9.
35. Luers C, Maisch B. Echocardiography: future developments. What is diastole and how to assess it? Impaired left ventricular systolic function. *Minerva Cardioangiol*. 2011;59(4):331-47.
36. Borbély A, Papp Z, Edes I, Paulus WJ. Review Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Pharmacol Rep*. 2009;61(1):139-45.
37. Rovner A, Waggoner AD, Mathews SJ, Dávila-Román VG, de las Fuentes L. Role of tissue Doppler and color M-mode imaging for evaluation of diastolic function in ambulatory patients with LV systolic dysfunction. *Echocardiography*. 2007;24(5):478-84.
38. Stewart KC, Kumar R, Charonko JJ, Ohara T, Vlachos PP, Little WC. Evaluation of LV diastolic function from color M-mode echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):37-46.
39. Reinsch N, Kahlert P, Esser S, Sundermeyer A, Neuhaus K, Brockmeyer N, *et al*. Echocardiographic findings and abnormalities in HIV-infected patients: results from a large, prospective, multicenter HIV-heart study. *Am J Cardiovasc Dis*. 2011;1(2):176-84.
40. Previtali M, Chieffo E, Ferrario M, Klersy C. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function: correlation between echocardiographic and hemodynamic parameters. *Minerva Cardioangiol*. 2007;55(6):733-40.
41. Kheradvar A, Gharib M. On mitral valve dynamics and its connection to early diastolic flow. *Ann Biomed Eng*. 2009;37(1):1-13.
42. Little WC, Oh JK. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation*. 2009;120(9):802-9.
43. Aljaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodríguez L, Grim RA, Thomas JD, *et al*. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. *Circulation*. 2012;125(6):782-8.
44. Hogg R, Lima V, Sterne JA, Grabar S, Battegay M, Bonarek M, *et al*. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-9.
45. Goland S, Czer LS, Siegel RJ, Tabak S, Jordan S, Luthringer D, *et al*. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: Series of six patients and review of literature. *Can J Cardiol*. 2008;24(7):571–574.
46. Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, Manfroio WC. Metabolic abnormalities, antiretroviral therapy and cardiovascular disease in elderly patients with HIV.

- Arq Bras Cardiol. 2009; 93(5):561-8.
47. Susan-Resiga D, Bentley AT, Lynx MD, LaClair DD, McKee EE. Zidovudine inhibits thymidine phosphorylation in the isolated perfused rat heart. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(4):1142-9.
48. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CC, et al. Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. *AIDS*. 2007; 21:1579–89.
49. Von Hentig N. Lopinavir/ritonavir: appraisal of its use in HIV therapy. *Drugs Today*. 2007; 43(4):221-47.
50. Cossarini F, Salpietro S, Galli L, Gianotti N, Nozza S, Spagnuolo V et al. Monotherapy with atazanavir as a simplification strategy: results from an observational study. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60(3):101-3.
51. Boufassa F, Goujard C, Viard JP, Carlier R, Lefebvre B, Yeni P, et al. Immune deficiency could be an early risk factor for altered insulin sensitivity in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: the ANRS COPANA cohort. *Antivir Ther*. 2012;17(1):91-100.

Left ventricular dysfunction in patients with human immunodeficiency virus infection

Alexander Valdés Martín^a✉, MD; and Angélica M. Reyes Pérez^b, MD

^a Institute of Cardiology and Cardiovascular Surgery. Havana, Cuba.

^b Pedro Kouri Institute of Tropical Medicine. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: September 13, 2012

Revised version: December 21, 2012

Accepted: January 14, 2013

Authors have no competing interests

Acronyms

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

DCM: dilated cardiomyopathy

HAART: highly active antiretroviral therapy

HIV: human immunodeficiency virus

LV: the left ventricle

LVD: left ventricular dysfunction

TDI: Tissue Doppler Imaging

TNF- α : tumor necrosis factor alpha

On-Line Versions:

[Spanish](#) - [English](#)

✉ A Valdés Martín

ICCCV - Calle 17 N° 702

El Vedado, Plaza CP 10400

La Habana, Cuba.

E-mail address:

avaldes@infomed.sld.cu

ABSTRACT

Infection with the human immunodeficiency virus is a major cause of acquired heart disease, especially symptomatic left ventricular dysfunction. A literature review was conducted to deepen the understanding of the various clinical, pathophysiological and diagnostic aspects that characterize these patients. The pathogenesis of left ventricular dysfunction is related to various causative agents such as: myocardial infection by the virus itself, opportunistic infections or by other viruses, autoimmune mechanisms, nutritional deficiencies, overexpression of cytokines and drug induced toxicity. Symptomatic systolic dysfunction is a late manifestation of cardiac involvement, while a significant proportion of patients have clinically silent abnormalities. Diastolic dysfunction presents with early alterations in myocardial relaxation and in left ventricular filling dynamics. Echocardiography is useful for its diagnosis. Current antiretroviral therapy increases the survival of patients infected with human immunodeficiency virus, which presumably would lead to an increase in the prevalence of cardiac complications. New prospective observational studies to determine the susceptibility of developing symptomatic heart disease in patients infected with this virus are required.

Key words: Human immunodeficiency virus, Echocardiography, Highly active antiretroviral treatment

Disfunción ventricular izquierda en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana

RESUMEN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana es una de las principales causas de cardiopatía adquirida, especialmente de disfunción ventricular izquierda sintomática. Se realizó una revisión bibliográfica para profundizar en los diversos elementos clínicos, fisiopatológicos y diagnósticos que caracterizan a estos pacientes. La patogénesis de la disfunción del ventrículo izquierdo se relaciona con diversos agentes causales como: la infección miocárdica por el propio virus, las infecciones oportunistas o por otros virus, mecanismos autoinmunes, deficiencias nutricionales, sobreexpresión de citocinas y toxicidad inducida por fármacos. La disfunción sistólica

sintomática es una manifestación tardía de afectación cardíaca mientras que una proporción importante de pacientes presentan alteraciones clínicamente silentes. La disfunción diastólica cursa con una alteración precoz de la relajación miocárdica y de la dinámica de llenado del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía es útil para el diagnóstico. El tratamiento antirretroviral actual incrementa la supervivencia de pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, lo cual presumiblemente producirá un aumento en la prevalencia de complicaciones cardíacas. Se requiere de nuevos estudios prospectivos observacionales que determinen la susceptibilidad de desarrollar enfermedad cardíaca sintomática en los pacientes infectados por este virus.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana, Ecocardiografía, Tratamiento antirretroviral altamente activo

INTRODUCTION

In 1983, as Anglaret X¹ reported, the French physician and virologist Luc Montagnier discovered the retrovirus that causes Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in humans, which was first called lymphadenopathy-associated virus (LAV), and then, in 1986, received the international designation of human immunodeficiency virus (HIV).

The HIV belongs to the lentivirus group, a subfamily of retroviruses. The members of this group can infect humans and primates. These viruses have several features in common: long incubation period before the onset of symptoms of the disease, infection of blood and nervous system cells, and immune system involvement². The unique feature that distinguishes the retroviruses and allows their classification is the need to transform their genetic information, which is in the form of ribonucleic acid, into deoxyribonucleic acid (reverse transcription process) using an enzyme known as reverse transcriptase. Two types of HIV have been identified, known HIV-1 and HIV-2. HIV-1 is the most widespread in the world and has a greater virulence. The geographical distribution of HIV-2 is more limited, and has its epicenter in West Africa, but it also exists and spreads slowly in India, Portugal, Angola, Mozambique and Brazil. Both HIV-1 and HIV-2 are able to decrease the number of CD4+ helper T cells and cause AIDS in infected persons, although they differ in their natural history³.

HIV infection is characterized by causing a severe acquired immunosuppression, which predisposes patients to multiple opportunistic infections, malignancies, and progressive multiorgan dysfunction. Initially, cardiovascular involvement did not seem to be a com-

mon complication of HIV infection, but in recent years it has been described more frequently⁴. Its prevalence varies from 25 to 75% in infected individuals, and is more commonly seen in advanced stages⁵. The introduction in 1996 of the highly active antiretroviral therapy (HAART) changed the course of infection as it improved survival rates and the quality of life of patients⁶⁻⁸. However, the infection itself, the metabolic disturbances resulting from such treatment and pre-existing cardiovascular risk factors can make this group of patients face, in a few years, an epidemic of cardiovascular diseases⁹.

In HIV patients, left ventricular dysfunction (LVD), and therefore its broad clinical spectrum, is one of the most common findings during a cardiology assessment. For this reason, this review aims to go more deeply into the various clinical, pathophysiological and diagnostic aspects that characterize LVD in these patients, to facilitate an adequate treatment by the assisting doctors.

DOCUMENTARY ANALYSIS

An exhaustive and automated review was conducted covering the articles related to the topic, published in English and Spanish in the last five years and available in the databases of Medline, Hinari and international repositories of Dialnet and Imbiomed. For this, the descriptors were previously defined, and studies that explored LVD from the clinical, epidemiological and echocardiographic standpoint were included. All information obtained was organized, for analysis and synthesis.

PATHOGENESIS

A range of possible causative agents in LVD secondary to HIV infection has been suggested, including myocardial infection by HIV itself, opportunistic infections, other infections also of viral origin, autoimmune response, cardiotoxicity due to drug treatment or the use of illegal drugs, nutritional deficiencies, overexpression of cytokines and many others¹⁰.

Myocarditis is the best studied causal hypothesis. Its prevalence in infected individuals is 12.5 to 53%¹¹. HIV is the specific cause in less than 20% of the cases. Less common causes include toxoplasmosis, tuberculosis, candidiasis, cryptococcosis, histoplasmosis, cytomegalovirus and herpes simplex¹¹⁻¹². Cytokines seem to significantly influence the development of myocarditis, because high levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) have been found in seropositive patients with acute myocarditis¹³. Most cases of myocarditis are clinically asymptomatic¹⁴. Cardiac inflammatory and functional lesions are similar to those found in the simian immunodeficiency virus, studied in Rhesus monkeys. Therefore, a similar mechanism of production is suggested, where intramyocardial cells infected with the viral protein were located with labeled macrophages, and it was found that these were very low in number and did not correspond to the amount of inflammation or necrosis detected. This study attributed an important role to the immune response in myocardial injury¹⁵.

The results of autopsies and biopsies show inflammatory cell infiltrates are scarce. HIV virions infect the cardiomyocytes following a patchy distribution. Infected cells are not surrounded by an inflammatory response and a clear association between infection and functional deterioration has not established¹⁶. However, myocardial biopsy may be clinically useful, since the presence of lymphocytic infiltrates may indicate the existence of myocarditis or treatable opportunistic infections (diagnosed with special stains), allowing appropriate therapy as soon as there is a diagnosis. The increase in TNF- α production alters intracellular calcium homeostasis and increases the production of nitric oxide, tumor growth factor-beta and endothelin 1^{17,18}. Furthermore, it has been experimentally demonstrated that nitric oxide in high concentrations has a negative inotropic effect, and is cytotoxic to myocytes.

Experts say that the introduction of HAART is asso-

ciated with cardiovascular complications such as the development of the metabolic syndrome, with a propensity towards developing hyperlipidemia and coronary atherosclerosis¹⁹. Hruz *et al.*²⁰, in their investigations, have shown that the clinical use of HIV protease inhibitors is associated with insulin resistance and other metabolic changes that prevent the uptake of glucose by the heart muscle and increase the long-term cardiovascular risk. Studies with transgenic mouse models with dilated cardiac chambers have shown that exposure to ritonavir, atazanavir and lopinavir precipitated acute heart failure and death of mice with acute pulmonary edema^{21,22}. The mechanism responsible for cardiac dysfunction was cardiac muscle overexposure to the action of the enzyme Cre-recombinase²³. These studies finally show that HIV protease inhibitors affect glucose transport and induce acute heart failure^{23,24}.

Mayosi²⁵, in epidemiologic studies of cardiac dysfunction in sub-Saharan Africa, states that it is mainly due to nonischemic causes such as hypertension, pericarditis, rheumatic carditis and cardiomyopathy. The two endemic diseases that contribute most to the LVD in Africa are cardiomyopathy and pericarditis. The most common endemic forms are dilated cardiomyopathy (DCM), peripartum cardiomyopathy and endomyocardial fibrosis. The DCM is more commonly associated with HIV patients and progresses with immunosuppressive therapy in patients with HIV who suffer from pericarditis, which is associated with a large pericardial effusion and tuberculosis²⁶.

Nutritional deficiencies are common in HIV infection, especially in cases of advanced disease. Malabsorption and diarrhea episodes cause electrolyte disturbances and elemental nutrient deficiencies. Selenium deficiency increases the virulence of the Coxsackie viruses in the cardiac tissue²⁷. Treatment with selenium reverses cardiomyopathy and normalizes the functioning of the left ventricle (LV) in nutritionally depleted patients. The levels of B12 vitamin, carnitine, and thyroid and growth hormones can also be altered in patients with HIV infection, and may be associated with LVD²⁶.

Two pathogenic mechanisms have been described in children with vertically transmitted HIV infection. One is the expansion of LV with a reduction of the ratio between the thickness and diastolic ventricular size, and the other is the concentric hypertrophy of the muscle with ventricular dilation. The ratio between

the thickness and diastolic size is normal or increased²⁸.

CLINICAL PRESENTATION AND ECHOCARDIOGRAPHIC CORRELATION

HIV patients with LV systolic dysfunction may be asymptomatic, or present a New York Heart Association (NYHA) functional class III or IV as part of the clinical symptoms of a DCM²⁹. The annual incidence of this disease is estimated at 15.9 per 1,000 patients before the era of HAART, and has been reduced by 30% after its introduction. DCM secondary to HIV infection accounts for 3-6% of all its cases³⁰.

DCM is characterized by a dilated LV cavity and an overall decrease of systolic function. Dimensions and end-diastolic and systolic volumes are moderately or markedly increased, and the variables of systolic function (LV ejection fraction, fractional shortening, stroke volume and cardiac output) are uniformly decreased³¹. According MacNeil *et al.*³, Bárbaro noted that of 952 HIV-infected patients who were asymptomatic, 76 (8%) had DCM at 60 months of follow-up. Transthoracic echocardiography in these patients showed a global LV hypokinesis with an ejection fraction of less than 45%, and a dilatation with a volume rate at LV end-diastole greater than 80 ml/m². Other secondary features found in patients with DCM include dilation of the mitral annulus and incomplete coaptation of mitral leaflets, which are responsible for associated functional mitral regurgitation, growth of the atrial chambers, enlarged right ventricle and apical mural thrombi³².

The DCM appears in the advanced stages of the disease and is associated with low counts (<400/ml) of helper and inducer T-cells (CD4+ T cells). Lohse *et al.*³³, showed that the mortality of HIV-infected patients with DCM increases regardless of the count of CD4+ T cells, age, sex or risk group. The median survival to death associated with AIDS is 101 days in patients with LVD, and 472 days in patients with a normal heart, for a similar stage of infection.

In the P2C2 study, cited by Bradley *et al.*³⁴, the median age of HIV-infected children was 2.1 years and the cumulative survival at 5 years was 64%. Mortality was higher in children who at baseline had a decrease of LV fractional shortening, or enlargement of the LV, increased thickness, mass, wall stress, heart rate or

blood pressure. The decrease in LV fractional shortening and increased wall thickness were also factors that determined survival after adjusting them for age, height, CD4+ lymphocyte count, HIV viral load, hospital and presence or absence of encephalopathy. Fractional shortening was abnormal from three years before death, while wall thickening identified risk population only 18 to 24 months before death. The rapid onset of heart failure has a poor prognosis in both adults and children with HIV infection, since more than half of patients die due to primary heart failure between 6 and 12 months after diagnosis.

LVD is not limited to an impairment of ventricular systole. Clinical and echocardiographic findings suggest that diastolic dysfunction is relatively common in long-term survivors with HIV infection. This dysfunction may precede LV systolic dysfunction. Therefore, a noninvasive analysis of diastolic function in HIV-infected patients, who are asymptomatic from the cardiovascular point of view, can be used as a screening tool to detect early changes in ventricular filling suggesting myocardial involvement³⁵.

There are several echocardiographic techniques to assess LV diastolic function. Currently, the most useful ones are Doppler techniques that assess mitral flow and pulmonary veins flow, as well as the use of Tissue Doppler Imaging (TDI) at the mitral valve annulus³² (Figure 1). Normal mitral flow is a two-phase flow from the left atrium to the left ventricle. In a healthy individual, the initial flow, which coincides with mitral E wave, exceeds the late flow, which occurs with atrial systole (A wave), both in speed and volume³⁶. The magnitude of these flows, and their relationship, varies with age in the normal population. In healthy young people, E wave is greater than A wave, hence the E/A ratio is greater than 1 (Figure 2). In young adults, there may be a disproportionate contribution of active ventricular relaxation to ventricular filling, resulting in an increased E wave velocity. In this case the E/A ratio may exceed a value of 2. In various clinical conditions, such as HIV infection, a ventricular stiffness occurs, which results in a delayed relaxation. This generates a progressive decrease of E wave velocity and an increase in A wave velocity, so that the E/A ratio can reach a value below 1³⁷. Moreover, the above is accompanied by a prolongation of E-wave deceleration time and a lengthening of isovolumic relaxation time. This time represents the first phase of diastole; it is defined as the time elapse from the

closing of the aortic valve until the opening of the mitral valve. In adults, it usually has an average of 76 ± 13 m/s³⁸. In a multicenter HIV-heart study³⁹, asymptomatic patients with HIV infection underwent an echocardiography, and they were found to have an E/A ratio 34.6% lower than normal, and an isovolumic relaxation time 19.7% higher than normal compared to healthy adults.

Patients with very advanced or decompensated DCM may display a restrictive diastolic filling pattern because of the reduced distensibility and increased left ventricular filling pressure. As the heart failure of DCM patient is treated, diastolic filling becomes less restrictive. The persistence of a restrictive filling after treatment is associated with high mortality and transplant rate⁴⁰.

The pressure in the pulmonary artery, which is estimated based on the speed of the tricuspid valve regurgitation, is also of predictive value in the DCM secondary to HIV infection³⁷. Patients with tricuspid regurgitation velocity higher than 3 m/s have a higher mortality, a higher incidence of heart failure and are hospitalized more frequently than those with a lower velocity.

In the field of diastology, the TDI of medial and lateral mitral annulus, or both, has become an adequate technique to assess LV diastolic function. In patients with chronic HIV infection and abnormal LV relaxation, the time constant of isovolumic relaxation (τ) is prolonged. The pattern of mitral annular velocity varies with TDI, and shows a decrease of the E wave and a predominant A wave. The mitral annulus TDI reflects the alteration of the diastolic function with a higher sensitivity than the transmitral Doppler or the Doppler study of pulmonary venous return, and it is not altered by variations in the preload⁴¹.

There are few works studying diastolic function in HIV infection. Little *et al.*⁴² described the altered pattern of initial filling of the LV and the prolonged isovolumic relaxation time in patients younger than 50 years with HIV (asymptomatic and symptomatic patients), compared to a healthy control group, but did not mention the immune status or the CD4+ lymphocyte count. By contrast, Aljaroudi *et al.*⁴³ included in their study asymptomatic African patients with CD4+ lymphocyte values $< 300/\text{ml}$, and confirmed the altered pattern of LV filling and that it is significantly associated with immune status. This alteration was restrictive and was attributed to the presence of

concentric left ventricular hypertrophy or cardiac infiltration during systemic amyloidosis.

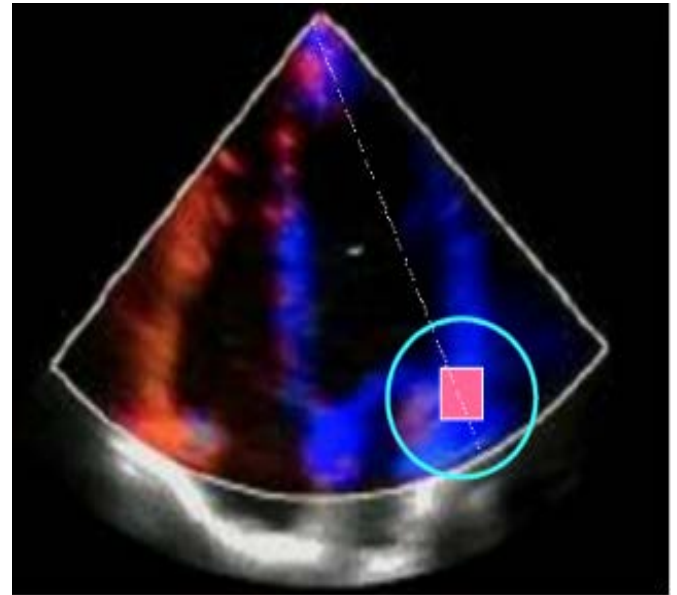


Figure 1. Echocardiogram. Apical four-chamber view. The square is the site of sample volume placement during TDI of the mitral annulus.

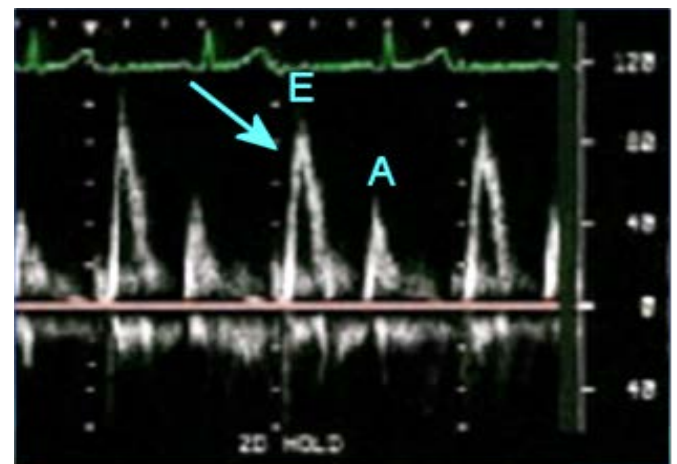


Figure 2. Mitral flow chart of a young patient where there is an E/A ratio higher than 1.

TREATMENT

The treatment of LVD secondary to DCM due to HIV is

similar to the treatment of the idiopathic form, and includes the use of diuretics, digoxin and inhibitors of angiotensin converting enzyme, as they are tolerated. There is no report of studies investigating the efficacy of specific treatments for the heart, except with intravenous immunoglobulin. On the other hand, HAART reduces the mortality rate due to heart failure⁴⁴.

Immunoglobulins have had some success in acute congestive cardiomyopathy and nonspecific myocarditis in patients without HIV infection. This treatment is beneficial in patients with Kawasaki disease, an immune-mediated disorder with cardiac dysfunction similar to that of VIH infection⁴⁵. The monthly infusion of immunoglobulins in pediatric patients with HIV-associated cardiomyopathy has managed to minimize LVD, increase ventricular wall thickness and reduce the maximum stress of LV wall, suggesting that both, the abnormal growth of myocardium and LVD, may have an immune mediator. The apparent effect of the immunoglobulins may be due to its capacity to remove heart autoantibodies and decrease the secretion or effects of cytokines and cellular growth factors. Cases with high plasma concentrations of proinflammatory cytokines have a poor prognosis. Immunomodulatory treatment may be useful in special situations, or in children with progressive deterioration of LV function. It will be necessary to conduct a multicenter, randomized study to evaluate the effectiveness of this treatment⁴⁵.

Aggressive treatment of infections (opportunistic or not) can improve the outcome and prognosis of DCM. Moreover, it is important to conduct a thorough study of the nutritional status of patients and provide supplements if there is any deficit (selenium, carnitine, multivitamins, alone or in combination, in anorexic patients or those with cachexia or diarrheal syndromes)⁴⁶. After initiation of medical treatment, it is necessary to perform serial echocardiographies every four months; if cardiac function or clinical course deteriorates, a biopsy of the right ventricle must be considered.

CARDIOTOXICITY BY DRUGS

Patients with opportunistic infections or cancer receive drugs that may cause cardiovascular toxicity. It is reported that there is a relationship between ad-

ministration of zidovudine and DCM; this antiretroviral drug is related to diffuse destruction of cell ultrastructures and the inhibition of mitochondrial DNA replication, causing lactic acidosis which contributes to myocardial dysfunction⁴⁷. Ventricular arrhythmias have also been described, for example, tachycardia, fibrillation and atypical ventricular tachycardia (related to QTc interval prolongation). Also, impaired atrioventricular conduction linked to the use of drugs as amphotericin B, ganciclovir, trimethoprim-sulfamethoxazole and pentamidine⁴⁸. Furthermore, cases of atrioventricular block have been reported with the combination lopinavir-ritonavir, particularly when administered with drugs that prolong the QT interval in the electrocardiogram⁴⁹.

Co-administration of atazanavir and macrolides may prolong corrected QT interval⁵⁰. Doxorubicin, interferon α and foscarnet are cardiotoxic; and alcohol and cocaine can exacerbate ventricular dysfunction in these patients⁵¹.

EPILOGUE

It is important to note that current antiretroviral therapy increases survival in patients with HIV infection, which presumably will lead to an increase in the incidence and prevalence of cardiac complications; therefore, new observational prospective studies are required to determine the susceptibility to symptomatic heart disease in patients infected with HIV.

REFERENCES

1. Anglaret X. Global AIDS epidemic: from epidemiology to universal treatment. *Rev Med Interne*. 2008;29 Suppl 3:S269-73.
2. Alonso-Villaverde Lozano C. Physiopathology of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27 Suppl 1:33-9.
3. MacNeil A, Sarr AD, Sankalé JL, Meloni ST, Mboup S, Kanki P. Direct evidence of lower viral replication rates in vivo in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection than in HIV-1 Infection. *J Virol*. 2007;81(10):5325-30.
4. Boccardo F. Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the HIV-infected population: type, incidence and associated risk

- factors. *AIDS*. 2008;22 Suppl 3:S19-26.
5. El Hattatoui M, Charef N, Boumzebra D, Aajly L, Fadouach S. Prevalence of cardiomyopathy in HIV infection: prospective study on 158 HIV patients. *Med Mal Infect*. 2008;38(7):387-91.
6. Chan PA, Wakeman SE, Flanigan T, Cu-Uvin S, Kojic E, Kantor R. HIV-2 diagnosis and quantification in high-risk patients. *AIDS Res Ther*. 2008;5:18.
7. Fang CT, Chang YY, Hsu HM, Twu SJ, Chen KT, Lin CC, *et al*. Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *QJM*. 2007; 100(2):97-105.
8. Hogg R, Lima V, Sterne JA, Grabar S, Battegay M, Bonarek M, *et al*. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-9.
9. Bernardino de la Serna JI, Arribas López JR. Controversies and future of the approach to cardiovascular disease in HIV patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27 Suppl 1:48-53.
10. Barelli S, Angelillo-Scherrer A, Foguena AK, Periard D, Cavassini M. Controversies regarding the pathogenesis of cardiovascular diseases in HIV patients. *Rev Med Suisse*. 2011;7(292):905-10.
11. Rogers JS, Zakaria S, Thom KA, Flammer KM, Kanno M, Mehra MR. Immune reconstitution inflammatory syndrome and human immunodeficiency virus-associated myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(11):1275-9.
12. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, *et al*. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118(6):639-48.
13. Huang CH, Vallejo JG, Kollias G, Mann DL. Role of the innate immune system in acute viral myocarditis. *Basic Res Cardiol*. 2009;104(3):228-37.
14. Kytö V, Saraste A, Voipio-Pulkki LM, Saukko P. Incidence of fatal myocarditis: a population-based study in Finland. *Am J Epidemiol*. 2007; 165(5):570-4.
15. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Republished: Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Postgrad Med J*. 2012;88(1043):539-44.
16. Uriel N, Jorde UP, Cotarlan V, Colombo PC, Farr M, Restaino SW, *et al*. Heart transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(7):667-9.
17. Thorin E, Clozel M. The cardiovascular physiology and pharmacology of endothelin-1. *Adv Pharmacol*. 2010;60:1-26.
18. Habib S, Ali A. Biochemistry of nitric oxide. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(1):3-17.
19. Avelino-Silva VI, Ho YL, Avelino-Silva TJ, Santos S de S. Aging and HIV infection. *Ageing Res Rev*. 2011;10(1):163-72.
20. Hruz PW, Yan Q, Struthers H, Jay PY. HIV protease inhibitors that block GLUT4 precipitate acute, decompensated heart failure in a mouse model of dilated cardiomyopathy. *FASEB J*. 2008;22(7):2161-7.
21. Capel E, Auclair M, Caron-Debarle M, Capeau J. Effects of ritonavir-boosted darunavir, atazanavir and lopinavir on adipose functions and insulin sensitivity in murine and human adipocytes. *Antivir Ther*. 2012;17(3):549-56.
22. Boger MS, Shintani A, Redhage LA, Mitchell V, Haas DW, Morrow JD, *et al*. Highly sensitive C-reactive protein, body mass index, and serum lipids in HIV-infected persons receiving antiretroviral therapy: a longitudinal study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(4):480-7.
23. Arribas JR. Drugs in traditional drug classes (nucleoside reverse transcriptase inhibitor / nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor / protease inhibitors) with activity against drug-resistant virus (tipranavir, darunavir, etravirine). *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(6):507-12.
24. Taiwo B, Murphy RL, Katlama C. Novel antiretroviral combinations in treatment-experienced patients with HIV infection: rationale and results. *Drugs*. 2010;70(13):1640-42.
25. Mayosi BM. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart*. 2007; 93(10):1176-83.
26. Cowie MR. Recent developments in the management of heart failure. *Practitioner*. 2012;256(1752): 25-9, 3.
27. El Amari EB, Hirschel B. HIV-AIDS 2008: the year in review. *Rev Med Suisse*. 2009;5(185):69-71.
28. Okoromah CA, Ojo OO, Ogunkunle OO. Cardiovascular dysfunction in HIV-infected children in a sub-Saharan African country: Comparative Cross-sectional observational study. *J Trop Pediatr*. 2012; 58(1):3-11.

29. Lot F. Epidemiology of HIV/AIDS and other sexually transmitted diseases in women. *Med Sci (Paris)*. 2008;24(2):7-19.
30. Sani MU. Myocardial disease in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a review. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(3-4):77-87.
31. Binkley PF, Lesinski A, Ferguson J, Hatton PS, Yamoskoski L, Hardikar S, *et al*. Recovery of normal ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: predictors of an increasingly prevalent clinical event. *Am Heart J*. 2008;155(1):69-74.
32. Mizuno H, Ohte N, Wakami K, Narita H, Fukuta H, Asada K, *et al*. Peak mitral annular velocity during early diastole and propagation velocity of early diastolic filling flow are not interchangeable as the parameters of left ventricular early diastolic function. *Am J Cardiol*. 2008;101(10):1467-71.
33. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, *et al*. Survival of persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):87-95.
34. Fetzer BC, Hosseinipour MC, Kamthuzi P, Hyde L, Bramson B, Jobarteh K, *et al*. Predictors for mortality and loss to follow-up among children receiving anti-retroviral therapy in Lilongwe, Trop Med Int Health. 2009;14(8):862-9.
35. Luers C, Maisch B. Echocardiography: future developments. What is diastole and how to assess it? Impaired left ventricular systolic function. *Minerva Cardioangiol*. 2011;59(4):331-47.
36. Borbély A, Papp Z, Edes I, Paulus WJ. Review Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Pharmacol Rep*. 2009;61(1):139-45.
37. Rovner A, Waggoner AD, Mathews SJ, Dávila-Román VG, de las Fuentes L. Role of tissue Doppler and color M-mode imaging for evaluation of diastolic function in ambulatory patients with LV systolic dysfunction. *Echocardiography*. 2007;24(5):478-84.
38. Stewart KC, Kumar R, Charonko JJ, Ohara T, Vlachos PP, Little WC. Evaluation of LV diastolic function from color M-mode echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):37-46.
39. Reinsch N, Kahlert P, Esser S, Sundermeyer A, Neuhaus K, Brockmeyer N, *et al*. Echocardiographic findings and abnormalities in HIV-infected patients: results from a large, prospective, multicenter HIV-heart study. *Am J Cardiovasc Dis*. 2011;1(2):176-84.
40. Previtali M, Chieffo E, Ferrario M, Klersy C. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function: correlation between echocardiographic and hemodynamic parameters. *Minerva Cardioangiol*. 2007;55(6):733-40.
41. Kheradvar A, Gharib M. On mitral valve dynamics and its connection to early diastolic flow. *Ann Biomed Eng*. 2009;37(1):1-13.
42. Little WC, Oh JK. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation*. 2009;120(9):802-9.
43. Aljaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodríguez L, Grim RA, Thomas JD, *et al*. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. *Circulation*. 2012;125(6):782-8.
44. Hogg R, Lima V, Sterne JA, Grabar S, Battegay M, Bonarek M, *et al*. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-9.
45. Goland S, Czer LS, Siegel RJ, Tabak S, Jordan S, Luthringer D, *et al*. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: Series of six patients and review of literature. *Can J Cardiol*. 2008;24(7):571–574.
46. Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, Manfroio WC. Metabolic abnormalities, antiretroviral therapy and cardiovascular disease in elderly patients with HIV. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):561-8.
47. Susan-Resiga D, Bentley AT, Lynx MD, LaClair DD, McKee EE. Zidovudine inhibits thymidine phosphorylation in the isolated perfused rat heart. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(4):1142-9.
48. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CC, *et al*. Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. *AIDS*. 2007;21:1579–89.
49. Von Hentig N. Lopinavir/ritonavir: appraisal of its use in HIV therapy. *Drugs Today*. 2007;43(4):221-47.
50. Cossarini F, Salpietro S, Galli L, Gianotti N, Nozza S, Spagnuolo V *et al*. Monotherapy with atazanavir as a simplification strategy: results from an observational study. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(3):101-3.
51. Boufassa F, Goujard C, Viard JP, Carlier R, Lefebvre

B, Yeni P, *et al.* Immune deficiency could be an early risk factor for altered insulin sensitivity in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: the

ANRS COPANA cohort. *Antivir Ther.* 2012;17(1):91-100.