



Complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la infección por VIH

Álvaro Villegas Muñoz,* Indiana D. Torres Escobar**

RESUMEN

La tasa de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con infección por VIH han mejorado notablemente con el tratamiento antirretroviral altamente activo; sin embargo, su indicación se ha relacionado con el síndrome metabólico: lipodistrofia-lipoatrofia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 que, junto con otros factores de riesgo preexistentes, contribuyen al incremento de la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares como: lesión endotelial, pericardiopatías, endocarditis, miocarditis, miocardiopatía dilatada, coronariopatía, hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, toxicidad por fármacos, tumores relacionados con el SIDA y enfermedades tromboembólicas, observadas en estos pacientes.

Palabras clave: VIH, tratamiento antirretroviral altamente activo, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares.

ABSTRACT

Survival rates and quality of life in HIV patients have markedly improved after the introduction of highly active antiretroviral therapy. However, the use of these medications has been associated with the development of a metabolic syndrome characterized by abnormalities such as lipodystrophy/lipoatrophy, dyslipidemia, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, this syndrome in association with other preexisting risk factors increases morbidity due to cardiovascular diseases such as endothelial dysfunction, pericardial diseases, endocarditis, myocarditis, dilated cardiomyopathy, coronary artery disease, systemic arterial hypertension, pulmonary hypertension, drug toxicity, AIDS-related tumors and thromboembolic diseases observed in this population.

Key words: HIV, highly active antiretroviral treatment, metabolic syndrome, cardiovascular diseases.

Las complicaciones cardiovasculares debidas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se identificaron por primera vez en 1983, cuando Autran informó la afectación del miocardio por sarcoma de Kaposi.¹ Desde entonces se ha informado un amplio espectro de estas complicaciones, cuya prevalencia varía de 25 a 75% en los individuos infectados² y se manifiesta más a menudo en la etapa avanzada.³

La introducción, en 1996, del tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA)⁴ modificó el curso de la infección debido a que mejoró las tasas de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.⁵⁻⁸ 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 cardiovasculares.⁹

Con el propósito de alertar al clínico en la detección temprana y el tratamiento oportuno se revisaron algunas características del síndrome metabólico y de las complicaciones cardiovasculares relacionadas con la infección por VIH y su tratamiento.

SÍNDROME METABÓLICO Y VIH

El síndrome metabólico se manifiesta en casi un tercio de la población infectada por el VIH en Estados Unidos¹⁰

* Residente de cuarto año de medicina interna.

** Jefa de la Clínica de Atención al Paciente con VIH/SIDA. Hospital General de Puebla, Puebla, México. Secretaría de Salud.

Correspondencia: Dr. Álvaro Villegas Muñoz. Privada Vicente Guerrero núm. 425, Zacatepec, CP 72660, Juan C. Bonilla, Puebla, México. E-mail: dr_alvarovillegas@hotmail.com

Recibido: enero, 2008. Aceptado: abril, 2008.

Este artículo debe citarse como: Villegas MA, Torres EID. Complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la infección por VIH. Med Int Mex 2008;24(4):294-303.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

y se distingue por: lipodistrofia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y resistencia a la insulina, relacionadas inicialmente con la ingestión de inhibidores de proteasas y posteriormente con inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos y nucleósidos.¹¹ Los primeros se relacionan más a menudo con un perfil de lípidos aterogénico: elevación de las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, lipoproteína A, apoE y apoC-III.^{5,12} Entre 70 y 80% de los casos en tratamiento con inhibidores de proteasas manifiesta dislipidemia y el espectro de alteraciones incluye hipertrigliceridemia en 60 a 100% de los casos, hipercolesterolemia en 10 a 50% e hiperglucemia en 5 a 20%.¹³ La dislipidemia aparece en los primeros tres meses de tratamiento¹⁴ y se informa que la exposición a estos inhibidores eleva el riesgo de episodios cardiovasculares.¹⁵

La resistencia a la insulina es multifactorial y se relaciona con factores genéticos, efectos de los antirretrovirales y cambios inflamatorios crónicos inducidos por el VIH;¹⁶ al parecer es concomitante con lipodistrofia,¹⁷ exposición prolongada a los inhibidores de proteasa y de transcriptasa nucleósidos, y se manifiesta en 20 a 80% de los pacientes infectados. Se distingue por aumento de los depósitos de grasa (lipohipertrofia) en la columna dorsocervical, en la región abdominal y en las mamas, y con pérdida de grasa subcutánea (lipoatrofia) que ocasiona prominencia de las venas de las extremidades y pérdida de los cojinetes grasos de la cara.^{18,19}

El tratamiento con inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos ocasiona disfunción mitocondrial en las células cardíacas,¹⁶ y esto parece elevar el riesgo de enfermedad coronaria.⁵ Se manifiesta como hiperlactatemia, miopatía, neuropatía periférica, esteatosis hepática y lipodistrofia. Su patogénesis se atribuye a la inhibición de la polimerasa γ del ADN mitocondrial por los antirretrovirales.¹⁸ La didanosina y estavudina son dos de estos medicamentos que más a menudo ocasionan disfunción mitocondrial. Las concentraciones de adiponectina se relacionan inversamente con la cantidad de características del síndrome metabólico por VIH.¹⁶

En el tratamiento de los pacientes infectados deben excluirse otras causas de dislipidemia, como: enfermedad renal, hipotiroidismo y diabetes mellitus.²⁰ Primero se recomiendan modificaciones en el estilo de vida.¹⁴ Las estatinas son el tratamiento de elección para la hipercolesterolemia, particularmente pravastatina o atorvastatina;

la fluvastatina es de segunda elección. Debe evitarse la simvastatina y lovastatina por el riesgo de interacciones farmacológicas con los inhibidores de proteasas. Los fibratos son el tratamiento estándar de la hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixtas. El tratamiento con gemfibrozil, bezafibrato o fenofibrato reduce significativamente las concentraciones de triglicéridos y colesterol total.^{13,21} La combinación de fibratos y estatinas aumenta el riesgo de toxicidad muscular.¹³

La diabetes mellitus afecta entre 1 y 6% de los pacientes en tratamiento con inhibidores de proteasas, la mayoría sólo manifiesta resistencia a la insulina.²² En estos casos se han prescrito agentes insulinosensibilizantes y deben vigilarse los efectos adversos como: disfunción hepática con tiazolidinedionas y acidosis láctica con metformina.^{6,9}

LESIÓN ENDOTELIAL

El VIH entra a las células endoteliales a través del antígeno CD4, los receptores de galactosil-ceramida o de quimosinas y los mecanismos mediante los que daña al endotelio son múltiples.²¹ El efecto local de las proteínas gp120 y Tat, y la liberación de citocinas en reacción con la activación de células mononucleares o adventicias por el virus, pueden ocasionar activación endotelial.²³ La proteína Tat interactúa con al menos tres diferentes tipos de receptores en la superficie de las células endoteliales, lo que activa varias señales de transducción que detonan la expresión de moléculas de adhesión, del factor vascular de crecimiento endotelial y del factor activador de las plaquetas.²¹ Estudios *in vitro* sugieren que fármacos como la zidovudina, algunos inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos y de proteasas rompen las uniones intercelulares endoteliales y la actina del citoesqueleto, lo que ocasiona lesión endotelial.¹⁶

Esta lesión condiciona la evolución de la enfermedad cardiovascular,²³ pues genera una reacción inflamatoria localizada que resulta en episodios trombóticos oclusivos influidos por el reclutamiento de leucocitos, la agregación y adhesión plaquetaria, activación de la cascada de la coagulación y alteración de la fibrinólisis.²⁴

PERICARDIOPATÍAS

La afectación del pericardio incluye: pericarditis, derrame pericárdico (con o sin taponamiento; más de un tercio de

estos casos con miocarditis concomitante), pericarditis constrictiva e infiltración neoplásica.⁴ Antes de la introducción del tratamiento antirretroviral altamente activo la frecuencia del derrame pericárdico era de 5 a 46% y su incidencia de 11 a 17%,²⁵ cuando se dispuso de este tratamiento la prevalencia se redujo en 30 a 35%.²⁶

El origen del derrame pericárdico en los pacientes infectados es diverso y en la mayor parte de los casos no se logra identificar.^{4,23,25} Los agentes causales más frecuentes son: micobacterias, infecciones bacterianas y neoplasias como el sarcoma de Kaposi o los linfomas.^{4,28} Las infecciones fúngicas sistémicas por *C. neoformans*, *Candida* spp., *H. capsulatum* y *C. immitis* pueden ocasionar este derrame, miocarditis y endocarditis en los pacientes infectados.²⁹ El derrame también puede ser parte del síndrome de fuga capilar, un proceso debido probablemente al aumento de la expresión del factor de necrosis tumoral α (FNT α) que afecta la pleura y el peritoneo en las etapas avanzadas de la enfermedad.²³

El cuadro clínico típico de la afectación del pericardio va desde ausencia de síntomas hasta choque y paro cardiorrespiratorio. Puede haber fiebre, dolor torácico y tos. La mayor parte de los derrames pericárdicos son leves, sin repercusión hemodinámica, con una incidencia anual de taponamiento de 9%. Su gravedad no suele relacionarse con la etapa de la infección.

El derrame puede confirmarse mediante ecocardiografía. En la modalidad M la compresión de la aurícula derecha y el colapso diastólico del ventrículo derecho son típicos del taponamiento. Estos signos preceden la aparición del pulso paradójico y la insuficiencia respiratoria.⁴

Hay curación espontánea del derrame en 42% de los casos, por lo que la pericardiocentesis o pericardiostomía sólo deben realizarse en pacientes con derrames extensos y mal tolerados, con taponamiento, o bien como procedimiento diagnóstico en caso de enfermedad sistémica.⁴ El tratamiento de la pericarditis tuberculosa incluye antifímicos y corticoesteroides, el derrame pericárdico concomitante requiere practicar una ventana pericárdica.²⁷

El derrame pericárdico es un indicador de enfermedad avanzada y su existencia supone mal pronóstico, pues se relaciona con reducción promedio de seis meses en el tiempo de supervivencia, y la mortalidad a seis meses en estos pacientes es mayor (62%) en comparación con los pacientes en la misma etapa de la enfermedad sin él (7%).²⁵

ENDOCARDITIS

Los pacientes con infección por VIH pueden padecer endocarditis infecciosa, trombótica no infecciosa o marántica.²⁵

La frecuencia de esta última era hasta de 3 a 5% en las autopsias antes de la introducción del tratamiento antirretroviral altamente activo;⁴ se manifiesta en mayores de 50 años y se relaciona con neoplasias malignas, hipercoagulabilidad y síndrome de desgaste.³⁰ Afecta sobre todo a las válvulas mitral y aórtica, y se distingue por una vegetación friable rica en plaquetas, cubierta por una malla de fibrina con poca inflamación y altos índices de embolismo sistémico, hasta en 42% de los pacientes.⁴ La mayor parte de los episodios embólicos es clínicamente silente y los órganos más afectados son: cerebro, pulmón, bazo, riñón y arterias coronarias. En raras ocasiones el embolismo sistémico secundario a endocarditis marántica es causa de muerte en los pacientes con SIDA.³⁰

La endocarditis infecciosa es una complicación que ocurre en usuarios de drogas parenterales con fines no terapéuticos.²⁵ La prevalencia varía de 6.3 a 34% en los usuarios de drogas IV infectados con VIH, independientemente del tratamiento antirretroviral altamente activo.³¹ La causa, en la mayor parte de los casos, son cocos grampositivos. Los cultivos son positivos en 70 a 90% de los casos y el agente más a menudo aislado es *S. aureus*, otros agentes aislados con frecuencia son *Streptococcus*, *Enterococcus* (15 a 20%), *P. aeruginosa*, *S. marcescens* y otros gramnegativos (< 10%) así como *Candida* sp. (< 2%).^{4,29,31} Las lesiones que producen estos agentes pueden ser únicas o múltiples y la afección no sólo se limita a las válvulas, afecta también el revestimiento endocárdico y el endotelio vascular. La válvula más afectada es la tricuspídea, pero es común encontrar varias válvulas afectadas al mismo tiempo.²⁵ En los pacientes infectados con VIH que no son usuarios de drogas parenterales las válvulas mitral y aórtica son las más afectadas.³¹

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, los cultivos y los hallazgos ecocardiográficos.²⁵ El ecocardiograma permite establecer la localización y el tamaño de la vegetación, y es útil para determinar el grado de disfunción cardíaca. Se puede observar regurgitación en 9 a 45% de los casos, derrame pericárdico concomitante en 5% y disfunción ventricular en 3 a 5%.³¹

En la endocarditis de las cavidades izquierdas las complicaciones más graves son los embolismos cerebral y miocárdico; en la de las cavidades derechas las complicaciones pulmonares incluyen embolismo séptico, formación de abscesos e infarto. La insuficiencia valvular aguda puede deberse a la perforación de las valvas y la rotura de las cuerdas tendinosas o del músculo papilar.²⁵

La fiebre es la manifestación clínica más frecuente e importante,³¹ otras manifestaciones como: escalofríos, diaforesis, mialgias, pérdida de peso y embolismo, generalmente son las mismas que en los pacientes no infectados con VIH.²⁵

El tratamiento es similar al de los individuos no infectados: penicilina resistente a penicilinas (cloxacilina 2 g IV c/4 h o nafcilina 2 g IV c/4 h) junto con un aminoglucósido (gentamicina 80 mg IV c/8 h), y requiere agregar ampicilina o ceftriaxona si se sospecha afección en las cavidades izquierdas; debe ajustarse a los resultados del cultivo y a la susceptibilidad antimicrobiana, y su duración es de al menos cuatro semanas. Los criterios para el tratamiento quirúrgico son los mismos que para los pacientes no infectados: insuficiencia cardíaca, septicemia, embolismo sistémico, endocarditis fúngica y falla terapéutica.^{4,31}

La mortalidad depende del sitio afectado y el agente etiológico, cuando la válvula tricuspídea está afectada y el agente etiológico es *S. aureus* el pronóstico es bueno, con una tasa de mortalidad entre 5 y 10%.³¹ El pronóstico en la endocarditis infecciosa de cavidades derechas es generalmente bueno, con mortalidad promedio menor de 5% (2% con tratamiento quirúrgico); en contraste, el pronóstico para esta endocarditis en las cavidades izquierdas es menos favorable, pues la mortalidad es de 20 a 30% (y 15 a 25% con tratamiento quirúrgico).²⁷

MIOCARDITIS

El VIH, *per se*, es causa de miocarditis.³² La prevalencia de esta última en individuos infectados es de 12.5 a 53%.³³ En un estudio de autopsias se encontraron datos histopatológicos de miocarditis en casi un tercio de los casos; sin embargo, en más de 80% no se identificó la causa específica.²⁵ Este padecimiento puede deberse a miocarditis primaria por VIH, pero también ser secundario a efectos indirectos de la infección por VIH, a infecciones oportunistas, a deficiencias nutricionales y a toxicidad farmacológica.³³ 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 simple. Las citocinas parecen influir significativamente en la evolución de la miocarditis, pues se han encontrado concentraciones altas de FNT- α en pacientes seropositivos con miocarditis aguda.³⁴ La mayor parte de los casos de miocarditis es clínicamente silente.²⁷

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

En 1986, Cohen y su equipo informaron el primer caso de miocardiopatía dilatada de evolución rápida y mortal en un paciente con SIDA.³⁰ La incidencia anual de este padecimiento se estimaba en 15.9 por 1000 pacientes antes de la era del tratamiento antirretroviral altamente activo y se ha reducido en 30% tras su introducción.²⁶ La miocardiopatía dilatada secundaria a infección por VIH representa 3 a 6% de todos sus casos.⁴ Barbaro⁸ observó que de 952 pacientes infectados asintomáticos, 76 (8%) tuvieron la miocardiopatía a los 60 meses de seguimiento.

Esta miocardiopatía puede definirse como hipocinesia difusa del ventrículo izquierdo con fracción de expulsión menor de 45% y dilatación con índice de volumen al final de la diástole del ventrículo izquierdo mayor de 80 mL/m².³⁵ Aparece en las etapas avanzadas de la enfermedad y se relaciona con recuentos bajos de leucocitos CD4 (< 400/mL).²⁵ La etiopatogenia es multifactorial: VIH,³⁶ infecciones por otros virus, miocarditis, autoinmunidad, inflamación crónica, inmunodepresión, disfunción endotelial, arteritis, encefalopatía relacionada con el VIH, disfunción autonómica, deficiencias nutricionales y de oligoelementos, y toxicidad inducida por fármacos.⁴ Otro factor implicado en la patogénesis es el aumento de la producción local de citocinas, en especial IL-1 y TNF- α .³⁶ El TNF- α tiene efecto inotrópico negativo debido a las alteraciones que ocasiona en la homeostasia del calcio intracelular y probablemente también por inducción de la síntesis de óxido nítrico, que reduce la contractilidad del miocardio. Se sugiere que la reducción de la sensibilidad del miocardio a los estímulos β -adrenérgicos contribuye a la disfunción ventricular.⁴

Los hallazgos histopatológicos en las autopsias son diversos: el ventrículo izquierdo tiene hipertrofia excéntrica, incremento del grosor de la pared y dilatación de las cámaras, pero también puede haber adelgazamiento de la

pared con fibroelastosis endocárdica y trombos murales apicales.²⁵ Los hallazgos típicos en el ecocardiograma incluyen: dilatación de cavidades, hipocinesia difusa y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.³⁷

El tratamiento de la miocardiopatía dilatada por VIH es similar al de su forma idiopática.⁴ El tratamiento antirretroviral altamente activo disminuye la tasa de mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva.⁶ Los casos con concentraciones plasmáticas altas de citocinas proinflamatorias tienen mal pronóstico.³⁶ El tiempo de supervivencia en quienes padecen esta miocardiopatía se reduce a 101 días en comparación con los 472 días para los que se encuentran en la misma etapa de la enfermedad pero sin ella.²⁵

ENFERMEDAD CORONARIA

La enfermedad coronaria y la cardiopatía isquémica se informan como complicaciones de la infección por VIH.^{25,38} En 1998 se reportó por primera vez enfermedad coronaria severa prematura en dos varones jóvenes que recibían tratamiento antirretroviral altamente activo,²¹ y desde entonces varios reportes sugieren que su prescripción eleva el riesgo de enfermedad coronaria sintomática.^{5,16,23,38} Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular preexistentes tienen mayor riesgo de síndromes coronarios agudos y episodios vasculares cerebrales.²³

La fisiopatología de la aterosclerosis coronaria en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral altamente activo aún se desconoce. La infección de suyo puede inducir un estado inflamatorio y cambios en el perfil de lípidos que favorecen la aterogénesis.⁵ La inmunodeficiencia y la reconstitución inmunitaria tienen una función fundamental en la aterogénesis debido a la generación de citocinas proinflamatorias relacionada con la activación de las células CD4. Las concentraciones de la proteína C reactiva son más altas en los pacientes infectados, lo que induce un estado de inflamación crónica de bajo grado que contribuye a la aterosclerosis acelerada.²¹ Otros mecanismos que favorecen la aterosclerosis son las alteraciones metabólicas por ingestión de antirretrovirales, como los inhibidores de proteasas, la lesión endotelial inducida por infecciones crónicas con *Chlamidia pneumoniae* y *Citomegalovirus*, y la toxicidad vascular directa por VIH.³⁸

En los pacientes infectados se han encontrado diversos marcadores o factores que pronostican aterosclerosis, en especial en los que reciben inhibidores de proteasas. Además del perfil lipídico aterogénico, hay elevación de la proteína C reactiva, mayor incidencia de placas ateroscleróticas en las arterias femorales y carotídeas, y signos de lesión endotelial en las arterias.³⁹ La molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y la P-selectina también están implicadas en la evolución de aterosclerosis e infarto de miocardio. Las concentraciones elevadas de estas moléculas son un marcador temprano de aterosclerosis.²⁴

El estudio histopatológico de las arterias coronarias de estos pacientes demuestra ateromatosis excéntrica y placas fibrosas con grados variables de inflamación crónica y aterosclerosis acelerada, aunque también se ha informado proliferación anormal difusa del músculo liso con abundantes fibras elásticas.²⁵ Varios estudios sugieren que las lesiones coronarias, las concentraciones de calcio en las coronarias, el grosor de la capa media y los marcadores de inflamación cardiovascular, como la proteína C reactiva, son importantes en la evolución de la aterosclerosis clínicamente significativa.⁵

Los investigadores del *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study* encontraron que la incidencia de infarto de miocardio se elevó en 26% por cada año de exposición al tratamiento antirretroviral altamente activo.⁴⁰⁻⁴² En otro estudio se concluyó que la incidencia de enfermedad coronaria es más alta en pacientes infectados, en hombres mayores de 34 años y en mujeres mayores de 44. El riesgo relativo de enfermedad coronaria en pacientes que recibían tratamiento antirretroviral altamente activo fue de 2.06 veces.⁵ Otro estudio multicéntrico realizado en Francia diagnosticó infarto de miocardio en 60 de 34,976 pacientes que recibieron dicho tratamiento antirretroviral, en 33 meses de seguimiento. El grupo de pacientes en tratamiento con inhibidores de proteasas tuvo el mayor riesgo.⁴³

Se ha recomendado la estratificación temprana del riesgo cardiovascular en los pacientes infectados.^{19,44} El tratamiento de los factores de riesgo se enfoca al perfil de lípidos según las guías del *Adult Treatment Panel III* (ATPIII).⁵ Para los individuos cuyas concentraciones de colesterol LDL exceden los valores normales⁴⁵ se recomiendan cambios en el estilo de vida, y se ha demostrado que esta modificación intensiva mejora significativamente los índices de riesgo cardiovascular.⁴⁶

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

La prevalencia de hipertensión arterial sistémica en los pacientes infectados por el VIH es más alta que en la población general:^{23,25} antes de la introducción del tratamiento antirretroviral altamente activo ésta se había estimado en 20 a 25%¹⁶ y se ha incrementado hasta casi 74% en los pacientes que reciben inhibidores de proteasas como parte del tratamiento.²⁵ Los pacientes infectados tienen mayor riesgo de hipertensión arterial sistémica a edades más tempranas, debido a múltiples factores como: vasculitis leucocitoclástica, formación de aneurismas de grandes vasos, aumento de la actividad del sistema simpático y retención de sodio y agua relacionados con resistencia a la insulina por el tratamiento antirretroviral altamente activo.²³

Un estudio prospectivo (*Multicenter AIDS Cohort Study*) concluyó que la administración prolongada de tratamiento antirretroviral altamente activo se relacionó con prevalencia más alta de hipertensión arterial sistémica sistólica.⁴⁷ Otro estudio prospectivo reciente concluyó que a las 48 semanas de exposición a dicho tratamiento hubo un incremento promedio de la tensión sistólica de 7.9 mmHg y de la diastólica de 4.9 mmHg.⁴⁸ Otro estudio demostró que el tratamiento con lopinavir-ritonavir se relaciona con hipertensión arterial sistémica y este efecto estaría influido por el aumento del índice de masa corporal.⁴⁹

En el tratamiento es importante considerar que los bloqueadores- β y diuréticos pueden empeorar las alteraciones metabólicas relacionadas con el tratamiento antirretroviral altamente activo y que los bloqueadores de los canales de calcio deben prescribirse con precaución debido a su interacción con los inhibidores de proteasas.¹⁶

HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar se asocia con la infección por VIH.⁵⁰ El primer caso fue descrito por Kim y Factor en 1987.³⁰ Se estima que la incidencia de esta complicación es de 1 en 200 (0.5%)⁵¹ y tras la introducción del tratamiento antirretroviral altamente activo la prevalencia aumentó en 15 a 20%.²⁶ Es más común en varones jóvenes (32 años en promedio) y se relaciona con la administración de drogas intravenosas, contactos homosexuales y hemofilia;³⁰ sin embargo, en 82% de los casos se considera que es consecuencia directa de la infección;²⁵ otras causas

son: infecciones pulmonares, tromboembolismo venoso y disfunción del ventrículo izquierdo.⁷

Los mecanismos etiopatogénicos incluyen: predisposición genética, inflamación perivascular, incremento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular tipo A en células T y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas en los pulmones así como liberación inducida, por el VIH, de mediadores endoteliales activos.²⁵ El VIH lesiona el endotelio e induce la liberación de los mediadores que favorecen la vasoconstricción como: endotelina-1, interleucina-6 y FNT- α en las arterias pulmonares.⁴ La glucoproteína 120 y la de envoltura del VIH-1 estimulan la producción de endotelina y el factor de necrosis tisular α .⁵² El VIH se ha identificado entre los macrófagos alveolares, que liberan FNT- α , radicales libres y enzimas proteolíticas como reacción a la infección. La activación de los receptores α -1 adrenérgicos y factores genéticos (expresión aumentada de HLA-DR 6 y DR 52) también estarían implicadas en la patogénesis.

El cuadro clínico se relaciona directamente con la gravedad de la hipertensión pulmonar, desde ausencia de síntomas hasta insuficiencia cardíaca avanzada y cor pulmonale.⁴ Los síntomas más comunes son: disnea progresiva (85%), edema de miembros pélvicos (30%), tos no productiva (19%), fatiga (13%), presíncope o síncope (12%) y dolor torácico (7%). Los hallazgos físicos incluyen reforzamiento del componente pulmonar del segundo ruido, levantamiento del ventrículo derecho sobre el precordio y soplo sistólico de regurgitación tricuspídea. En los casos avanzados hay ascitis y hepatomegalia por insuficiencia franca del ventrículo derecho.⁵¹

Los hallazgos radiológicos incluyen: ensanchamiento del tronco de la arteria pulmonar (71%), prominencia de las arterias pulmonares centrales, adelgazamiento progresivo de los vasos periféricos, cardiomegalia y dilatación de la aurícula derecha (72%), como en la hipertensión pulmonar primaria.^{25,53} Las imágenes de tomografía axial computarizada pueden mostrar dilatación de la aurícula y el ventrículo derechos con inversión de la curvatura de los septos interatrial e interventricular. Los hallazgos ecocardiográficos más comunes son: dilatación de las cámaras del lado derecho (98%), regurgitación tricuspídea (64%) y movimiento paradójico del septo (40%).²⁵

En el aspecto histopatológico los hallazgos son similares a los de hipertensión pulmonar primaria: arteriopatías

pulmonar plexógena y trombótica, y enfermedad venoclusiva.⁵¹

El tratamiento de la hipertensión pulmonar incluye bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, anticoagulantes y análogos de la prostaciclina. El epoprostenol reduce eficazmente este padecimiento en los pacientes infectados²⁷ y la ecocardiografía es útil para evaluar el efecto del tratamiento.³⁷ Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con hipertensión pulmonar es malo;⁵¹ las causas de muerte son insuficiencia cardíaca derecha, choque cardiogénico (64 a 76%) e insuficiencia respiratoria (34%).⁵²

CARDIOTOXICIDAD POR FÁRMACOS

Los pacientes con infecciones oportunistas o cáncer reciben fármacos que pueden ocasionar toxicidad cardiovascular.³⁰ Se informa que existe relación entre la administración de zidovudina y la miocardiopatía dilatada;²³ este antirretroviral se relaciona con destrucción difusa de ultraestructuras e inhibición de la replicación del ADN mitocondrial, lo que ocasiona acidosis láctica, que contribuye a la disfunción miocárdica.⁴ 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 auriculoventricular con la administración de fármacos como anfotericina B, ganciclovir, trimetoprima-sulfametoxazol y pentamidina.^{23,54} Se han comunicado casos de bloqueo auriculoventricular con la combinación lopinavir-ritonavir, particularmente cuando se administra junto con fármacos que prolongan el intervalo QT.⁵⁵ La metadona prolonga el QTc.^{56,57} La administración conjunta de atazanavir y macrólidos puede prolongar el intervalo QTc.¹⁸ La doxorubicina, el interferón α y el foscarnet son cardiotóxicos. El alcohol y la cocaína pueden agravar la disfunción ventricular en esta población.⁴

NEOPLASIAS

Las neoplasias malignas que más a menudo afectan al corazón de los pacientes infectados son el sarcoma de Kaposi y el linfoma maligno.³⁰ El primero es una neoplasia de bajo grado de malignidad que se distingue, desde el punto de vista histopatológico, por una mezcla de leucocitos inflamatorios y células endoteliales en forma de huso. El órgano

más frecuentemente afectado es la piel; sin embargo, en órganos viscerales ocasiona focos de destrucción tisular y sangrado.⁵⁸ Es la neoplasia que más a menudo afecta al corazón, aparece en casi 30% de los casos y es más común en varones homosexuales y bisexuales.²⁵ El tratamiento antirretroviral altamente activo ha disminuido su incidencia, debido a la restauración del sistema inmunitario.⁵⁹

El epicardio y pericardio son las estructuras a las que más afecta pero también puede infiltrar las paredes de las arterias coronarias e incluso al miocardio.²⁵ Tiene predilección por el tejido adiposo subepicárdico adyacente a la arteria coronaria principal y puede afectar la adventicia de la aorta ascendente o el tronco principal de la pulmonar.³⁰

Los antirretrovirales altamente activos son fundamentales en el tratamiento del sarcoma de Kaposi,⁵⁹ pues inhiben la replicación del VIH, disminuyen la producción de proteína Tat, mejoran la reacción inmunitaria al herpes virus 8 y algunos inhibidores de proteasas tienen actividad antiangiogénica directa.⁶⁰ No se recomienda la prescripción rutinaria de fármacos antiherpes virus como parte del tratamiento. El estándar son las antraciclinas liposomales (daunorrubicina y doxorubicina), y otros como vincristina, vinblastina y bleomicina son útiles en casos clínicos con recursos económicos limitados.^{58,59}

El linfoma maligno cardíaco primario representa cerca de 1% de los tumores cardíacos primarios y 0.5% de los extranodales. El diseminado con afectación cardíaca puede observarse en más de 20% de los pacientes.⁶¹ El linfoma es la segunda neoplasia que más a menudo afecta el corazón de los pacientes infectados.²⁵ Los linfomas malignos cardíacos ocasionan zonas macroscópicas de palidez, por infiltración difusa, pero pueden tener el aspecto de afectación en parches del epicardio, miocardio y endocardio, debido a nódulos focales.⁶¹ La aurícula derecha es la cámara más afectada, seguida por los ventrículos derecho e izquierdo, la aurícula izquierda y los septos interatrial e interventricular. En 80 a 90% de los casos se trata de tumores de células B de alto grado de malignidad.²⁵

Los síntomas son inespecíficos, puede haber insuficiencia cardíaca congestiva intratable, derrame pericárdico, arritmias o taponamiento cardíaco;³⁰ los síntomas B aparecen en cerca de 82% de los casos.⁶¹ Los estudios radiológicos pueden revelar cardiomegalia, derrame pericárdico y signos de insuficiencia cardíaca, y el ecocardiograma una imagen hipoeoica con o sin derrame pericárdico. En la tomografía

axial computarizada simple puede haber atenuación de tejidos blandos igual o menor que el miocardio y con la administración de contraste se demuestra reforzamiento heterogéneo.²⁵

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

La incidencia de episodios trombóticos es 2 a 10 veces mayor en los pacientes infectados.⁶² El riesgo es mayor en los que reciben tratamiento con inhibidores de proteasas y esto se relacionaría con la redistribución del tejido adiposo.^{23,25}

Los factores que contribuyen a la evolución de alteraciones en la coagulación son múltiples: aumento de las concentraciones de fibrinógeno, dímeros D, del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, del antígeno activador del plasminógeno tisular y del factor de Von Willebrand,^{25,62} deficiencia de proteína C y su cofactor, la proteína S, glucoproteínas reguladoras con actividad anticoagulante.^{16,62} La prevalencia de deficiencia de proteína S se informa hasta en 76% y podría deberse a lesión endotelial;⁶³ en 27 a 73% de los pacientes puede haber aumento de la proteína fijadora de complemento-4, que ataca a la proteína S y la inactiva.⁶⁴ Se han encontrado concentraciones elevadas de P-selectina soluble (un marcador de activación plaquetaria) en pacientes infectados, lo que sugiere que este es otro mecanismo que contribuye al estado de hipercoagulabilidad.⁶³ También se ha informado trombocitosis hasta en 9% de los pacientes bajo tratamiento antirretroviral altamente activo, de los cuales más de 25% evoluciona a complicaciones cardiovasculares.¹⁶ Las infecciones son también un factor de riesgo. Se han encontrado concentraciones altas de micropartículas (remanentes celulares pequeños, con propiedades procoagulantes) en pacientes infectados; quizá como reflejo de la apoptosis de los linfocitos CD4. Los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran hasta en 82 a 92% de los pacientes con SIDA, aunque sin relación con la hipercoagulabilidad.⁶²

La mayor parte de los episodios trombóticos ocurre en pacientes con recuentos de células CD4 menores de 200/mm³ y son más comunes en los pacientes que tienen infecciones oportunistas, que reciben tratamiento con acetato de megestrol o indinavir, en quienes se encuentran hospitalizados y en los de edad avanzada.⁶³ El sarcoma de Kaposi y los linfomas malignos se relacionan con trombosis venosa profunda,⁶⁵ y cuando se sitúan en las

cavidades derechas del corazón puede haber embolismo pulmonar.⁶¹ También se ha reportado trombosis espontánea por tabaquismo.⁶⁶

No se recomienda el monitoreo rutinario de los parámetros de la coagulación.⁴⁴ Las alteraciones de la coagulación pueden revertirse con el tratamiento específico de las infecciones oportunistas y el de antirretrovirales altamente activos. El ultrasonido duplex y la venografía son útiles para identificar a los pacientes que requieren tratamiento anticoagulante,⁶⁵ que es similar al de los pacientes no infectados.²⁸

CONCLUSIÓN

Los pacientes infectados con VIH tienen alto riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, cuyas causas son multifactoriales. Si bien los medicamentos antirretrovirales han contribuido a aumentar la supervivencia de estos pacientes, también han aumentado el riesgo de alteraciones metabólicas y cardiovasculares relacionadas con el, de suyo, complejo tratamiento de los pacientes infectados.

REFERENCIAS

1. Yunis NA, Stone VE. Cardiac manifestations of HIV/AIDS: a review of disease spectrum and clinical management. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18(2):145-54.
2. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001;32(1):130-9.
3. Torre D, Speranza F, Martegani R. Impact of highly active antiretroviral therapy on organ-specific manifestations of HIV-1 infection. *HIV Med* 2005;6(2):66-78.
4. Hajar LA, Calderaro D, Yu PC, Giuliano I, et al. Cardiovascular manifestations in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(5):363-77.
5. Fichtenbaum CJ. Coronary heart disease risk, dyslipidemia, and management in HIV-Infected persons. *HIV Clin Trials* 2004;5(6):416-33.
6. Murphy RL, Barbaro G. Clinical and biological insights in HIV-associated cardiovascular disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17 Suppl 1:S1-3.
7. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *J R Soc Med* 2001;94(8):384-90.
8. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation* 2002;106(11):1420-5.
9. Polo R, Galindo MJ, Martínez E, Álvarez J y col. Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteracio-

- nes metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(2):96-117.
10. Baum MK, Rafie C, Lai S, Xue L, et al. Coronary heart disease (CHD) risk factors and metabolic syndrome in HIV-positive drug users in Miami. *Am J Infect Dis* 2006;2(3):173-9.
11. Kinlaw WB, Marsh B. Adiponectin and HIV-lipodystrophy: taking HAART. *Endocrinology* 2004;145(2):484-6.
12. Panther LA. How HIV infection and its treatment affect the cardiovascular system: what is known, what is needed. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283(1):H1-4.
13. Manfredi R. High-risk dysmetabolism disorders associated with HAART treated HIV disease, and reimbursement of lipid-lowering drugs, in a clinical and a socio-economic perspective. *AIDS Rev* 2005;7(3):155-60.
14. Sax PE. Strategies for management and treatment of dyslipidemia in HIV/AIDS. *AIDS Care* 2006;18(2):149-57.
15. Iloeje UH, Yuan Y, L'Italien G, Mauskopf J, et al. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med* 2005;6(1):37-44.
16. Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Curr HIV Res* 2006;4(1):79-85.
17. Shikuma CM, Day LJ, Gerschenson M. Insulin resistance in the HIV-infected population: the potential role of mitochondrial dysfunction. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2005;5(3):255-62.
18. Chen LF, Hoy J, Lewin SR. Ten years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Med J Aust* 2007;186(3):146-51.
19. Schiller DS. Identification, management, and prevention of adverse effects associated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(23):2507-22.
20. Tovar JM, Schering DB. Management of dyslipidemia in special populations. *J Pharm Pract* 2006;19(2):63-78.
21. Hsue PY, Waters DD. What a cardiologist needs to know about patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2005;112(25):3947-57.
22. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner J. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004;170(2):229-38.
23. Barbaro G. Pathogenesis of HIV-associated heart disease. *AIDS* 2003;17 Suppl 1:S12-20.
24. Andrade AC, Cotter BR. Endothelial function and cardiovascular diseases in HIV infected patient. *Braz J Infect Dis* 2006;10(2):139-45.
25. Restrepo CS, Diethelm L, Lemos JA, Velásquez E, et al. Cardiovascular complications of human immunodeficiency virus infection. *Radiographics* 2006;26(1):213-31.
26. Barbaro G. Reviewing the cardiovascular complications of HIV infection after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005;5(4):337-43.
27. Sudano I, Spieker LE, Noll G, Corti R, et al. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J* 2006;151(6):1147-55.
28. Guillamón TL, Romeu FJ, Forcada SJ, Curós AA, et al. Afección cardíaca en el SIDA. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:721-8.
29. Bruno R, Sacchi P, Filice G. Overview on the incidence and the characteristics of HIV-related opportunistic infections and neoplasms of the heart: impact of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17 Suppl 1:S83-87.
30. Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs LE, Kotler MN. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2000;160(5):602-8.
31. Valencia ME, Miró JM. Endocarditis in the setting of HIV infection. *AIDS Rev* 2004;6(2):97-106.
32. Kearney MT, Cotton JM, Richardson PJ, Shah AM. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad Med J* 2001;77(903):4-10.
33. Currie PF, Boon NA. Immunopathogenesis of HIV-related heart muscle disease: current perspectives. *AIDS* 2003;17 Suppl 1:S21-28.
34. Fisher SD, Bowles NE, Towbin JA, Lipshultz SE. Mediators in HIV-associated cardiovascular disease: a focus on cytokines and genes. *AIDS* 2003;17 Suppl 1:S29-35.
35. Barbaro G, Di Lorenzo G, Benvenuto G, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti de AIDS. *N Engl J Med* 1998;339(16):1093-9.
36. Monsuez JJ, Escaut L, Teicher E, Charniot JC, Vittecoq D. Cytokines in HIV-associated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007;120(2):150-7.
37. Velasquez EM, Glancy DL, Helmcke F, Kerut EK. Echocardiographic findings in HIV disease and AIDS. *Echocardiography* 2005;22(10): 861-6.
38. Boccara F, Ederhy S, Janower S, Benyounes N, et al. Clinical characteristics and mid-term prognosis of acute coronary syndrome in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *HIV Med* 2005;6(4):240-4.
39. Masiá MC, Bernal ME, Gutiérrez RF. Alteraciones lipídicas y riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(10):637-48.
40. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349(21):1993-2003.
41. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17(8):1179-93.
42. Law M, Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Modelling the 3-year risk of myocardial infarction among participants in the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study. *HIV Med* 2003;4(1):1-10.
43. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group from French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV infected men. *AIDS* 2003;17(17):2479-86.
44. Fantoni M, Del Borgo C, Autore C. Evaluation and management of metabolic and coagulative disorders in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17 Suppl 1:S162-9.
45. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.

46. Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, Carpenter SJ, et al. Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS* 2006;20(14):1843-50.
47. Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, Detels R, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS* 2005;19(9):953-60.
48. Palacios R, Santos J, García A, Castells E, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients. *HIV Med* 2006;7(1):10-15.
49. Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20(7):1019-26.
50. Rubin LJ, Badesch DB. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2005;143(4):282-92.
51. Limsukon A, Saeed AI, Ramasamy V, Nalamati J, Dhuper S. HIV-Related pulmonary hypertension. *Mt Sinai J Med* 2006;73(7):1037-44.
52. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000;118(4):1133-41.
53. Bugnone AN, Viamonte M, García H. Imaging findings in human immunodeficiency virus-related pulmonary hypertension: report of five cases and review of the literature. *Radiology* 2002;223(3):820-7.
54. Nanavati KA, Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE. HIV-related cardiovascular disease and drug interactions. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4(5):315-24.
55. Jiménez FJ, Pinilla J, Repiso M, Labarga P. Bloqueo auriculo-ventricular completo en paciente tratado con lopinavir/ritonavir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(8):418.
56. Gil M, Sala M, Anguera I, Chapinal O, et al. QT prolongation and torsades des pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with metadone. *Am J Cardiol* 2003;92(8):995-7.
57. Lucchini A, Barbaro G, Barbarini G. Methadone and QT prolongation in HIV-infected patients. *Am J Cardiol* 2004;94(1):147-8.
58. Dittmer DP, Vahrson W, Staudt M, Hilscher C, Fakhari FD. Kaposi's sarcoma in the era of HAART—an update on mechanisms, diagnostics and treatment. *AIDS Rev* 2005;7(1):56-61.
59. Lynen L, Zolfo M, Huyst V, Louis F, et al. Management of Kaposi's sarcoma in resource-limited settings in the era of HAART. *AIDS Rev* 2005;7(1):13-21.
60. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 2005;10(6):412-26.
61. Singh AS, Dave DJ, Thanvi S, Atre DA, et al. Fatal secondary pulmonary hypertension due to cardiac involvement in aids-associated Burkitt's lymphoma. *Indian J Med Sci* 2006;60(9):380-4.
62. Klein SK, Slim EJ, de Kruif MD, Keller TT, et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. *Neth J Med* 2005;63(4):129-36.
63. Shen YM, Frenkel EP. Thrombosis and a hypercoagulable state in HIV-infected patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10(3):277-80.
64. Sloand E. Hematologic complications of HIV Infection. *AIDS Rev* 2005;7(4):187-96.
65. Cortez-Escalante JJ, Castro C, Romero GA, Matos L, Saif MW. Pulmonary thromboembolism in AIDS patient with chronic venous insufficiency, pulmonary tuberculosis and breast cancer: a case report and pathophysiology review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2006;48(2):105-8.
66. Jacobson MC, Dezube BJ, Aboulafia DM. Thrombotic complications in patients infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a case series. *Clin Infect Dis* 2004 39(8):1214-22.