

Alteraciones cardiovasculares en pacientes con infección por VIH

Cardiovascular disorders in patients with HIV infection

María Virginia Gómez Padrón^I; Enrique Ivo Gómez Padrón^{II}

^IEspecialista de II Grado en Cardiología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesora Auxiliar. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Anatomía Humana. Profesor Titular. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

RESUMEN

El presente trabajo constituye una revisión bibliográfica donde se reflejan los posibles mecanismos de producción de las afecciones cardíacas en pacientes con VIH positivo y con SIDA, donde se concluyó que el VIH podría ser considerado como una infección viral capaz de generar riesgo de afecciones cardíacas, al nivel del endocardio valvular y mural y desencadenar la aparición de endocarditis. El miocardio es una de las estructuras cardíacas más afectadas con la aparición de miocarditis intersticial, miocardiopatía dilatada, neoplasias cardíacas como el sarcoma de Kaposi y el linfoma inmunoblástico de células B. De todas las estructuras cardíacas la más afectada, según estudios de necropsias, es el pericardio con la presencia de pericarditis aguda, derrame pericárdico ligero, moderado y severo, el taponamiento cardíaco y la pericarditis constrictiva. Por último, al nivel del endotelio coronario se ha visto el desarrollo de aterosclerosis coronaria, secundaria a hiperlipidemias, que se atribuyen a la introducción del tratamiento antirretroviral el cual induce la aparición de un síndrome metabólico, el que podría provocar una disfunción del endotelio coronario.

Palabras clave: VIH, SIDA, miocardiopatía dilatada, derrame pericárdico, miocarditis, pericarditis.

ABSTRACT

This paper is a bibliographic revision of the possible mechanisms of heart disease generation in HIV positive and AIDS patients, which concluded that HIV could be considered as a viral infection capable of generating risk of heart disease at the level of the valvular and mural endocardium and triggering the onset of endocarditis. The myocardium is one of the cardiac structures most frequently affected by the emergence of interstitial myocarditis, dilated cardiomyopathy, cardiac neoplasms such as Kaposi's sarcoma and immunoblastic B-cell lymphoma. Of all cardiac structures, the most frequently affected, according to autopsy studies, is the pericardium, with the presence of acute pericarditis; mild, moderate and severe pericardial effusion; cardiac tamponade and constrictive pericarditis. Finally, the development of coronary atherosclerosis secondary to hyperlipidemia has been observed at the level of the coronary endothelium, which is attributed to the introduction of antiretroviral treatment leading to the emergence of a metabolic syndrome, which could cause coronary endothelial dysfunction.

Key words: HIV, AIDS, dilated cardiomyopathy, pericardial effusion, myocarditis, pericarditis.

INTRODUCCIÓN

La infección por los virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) es una de las causas de insuficiencia cardíaca, sobre todo en fases tardías de la enfermedad. En los EUA, la incidencia anual es de 15,9 casos de insuficiencia cardíaca por cada 1 000 pacientes.¹

En un estudio realizado en EUA, donde se hicieron 440 autopsias a fallecidos con VIH se detectaron alteraciones cardíacas en 82, que en orden de frecuencia fueron: derrame pericárdico, miocarditis intersticial, miocardiopatía dilatada, endocarditis y neoplasias cardíacas como el sarcoma de Kaposi y el linfoma inmunoblástico de células B². La miocardiopatía dilatada se ha visto muy asociada en algunos estudios en EUA con una disminución de CD₄ por debajo de 100 mL.³

DESARROLLO

Probables mecanismos patogénicos de las afecciones en el miocardio

La patogénesis de la miocardiopatía dilatada está relacionada con una gran variedad de posibles agentes etiológicos asociados con el VIH, incluyendo la infección miocárdica por el propio VIH, infecciones oportunistas, infecciones virales, respuesta autoinmune a infecciones virales, cardiotoxicidad por el tratamiento, deficiencias nutricionales, sobre expresión de citoquinas y muchos otros, los resultados de autopsias y biopsias muestran que los infiltrados de células inflamatorias son escasos y parcheados en el miocardio. 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 funcional.⁴ En la miocardiopatía dilatada se pueden observar alteraciones de las citoquinas, porque el VIH aumenta

la producción de factor de necrosis tumoral-alfa, lo que altera la homeostasis intracelular del calcio y aumenta también la producción de óxido nítrico (ON), factor de crecimiento tumoral-beta y endotelina 1, el ON en altas concentraciones tiene un efecto inotrópico negativo y es citotóxico para los cardiomiocitos.⁵

La disfunción sistólica puede estar presente en pacientes asintomáticos con afecciones cardiovasculares con VIH positivo y en pacientes con SIDA y se ha detectado que el grado de disfunción está relacionado con el estadio de la infección por VIH y con el conteo de CD₄.⁶⁻⁹

Probables mecanismos patogénicos de las afecciones del pericardio

En los pacientes con infección por VIH/SIDA, la afectación pericárdica puede tener múltiples etiologías. En ciertas poblaciones con elevada prevalencia de tuberculosis, como es el África tropical, la tuberculosis pericárdica ha estado asociada como infección oportunista en el SIDA y con presentaciones clínicas inhabituales. La afectación pericárdica puede manifestarse como pericarditis aguda, pericarditis constrictiva, derrame pericárdico sintomático y taponamiento cardíaco hasta en 30 %. En estudios necróticos de pacientes con SIDA, el derrame pericárdico fue la alteración cardíaca más frecuente, detectada en casi dos terceras partes de los casos.¹⁰

El SIDA ha continuado su epidemia global a gran escala, la OMS ha estimado que alrededor de 33 millones de personas viven actualmente con SIDA y 20 millones murieron con SIDA en la última década del siglo pasado.¹¹ El tratamiento antirretroviral (TARV) es efectivo en la prolongación de la mortalidad, sin embargo se ha demostrado, en estudios clínicos y de laboratorio, que desencadena mecanismos que provocan la aparición de miocardiopatía dilatada, basados en la hipótesis de vías asociadas a la acción mitocondrial de los *Nucleosides reverse transcriptase inhibitors* (NRTI) que son la piedra angular del TARV.¹¹

Aspectos generales de la miocardiopatía dilatada en pacientes infestados con el VIH

La miocardiopatía dilatada se ha asociado, en múltiples estudios, con la presencia de bajas concentraciones en el suero de carnitina. En una investigación en Europa sobre nutrición en niños con VIH positivo y TARV¹² se demostró que 37 % tenía miocardiopatía dilatada y niveles bajos de carnitina en el suero, por una mala absorción y por deficiencias en la síntesis de la misma.¹²

Sani Mu, de Nigeria, en sus investigaciones sobre este tema,¹³ comenta que la enfermedad del músculo cardíaco es la manifestación más importante de la infección por VIH y puede ser más prevalente mientras más tiempo de vida infectado tenga el paciente, esta puede presentarse como miocarditis y miocardiopatía dilatada. La lesión del músculo cardíaco en estos pacientes puede ser multifactorial,¹³⁻¹⁵ desde la afección directa producida por el propio VIH, las infecciones oportunistas propiciadas por la inmunosupresión, la respuesta autoinmune sobre el músculo cardíaco al VIH y a otras infecciones oportunistas, las deficiencias nutricionales y hasta la cardiotoxicidad del TARV.¹³⁻¹⁵

Barbaro,¹⁴⁻¹⁶ en sus múltiples investigaciones, destaca que la infección miocárdica con el VIH-1 virions aparece infectando la célula miocárdica con una distribución en forma parcheada sin una asociación directa entre la presencia del virus y el cardiomiocito disfuncionante.¹⁶ Las dendritas de las células miocárdicas parecen

desempeñar un papel patogénico significativo en la activación de las citokinas (factor de necrosis tumoral alfa) y en la inducción de formación de la sintetasa de óxido nítrico que contribuyen al progreso de la lesión miocárdica.¹⁶ La coinfección con otros virus, como el coxsackievirus B₃ y el citomegalovirus, puede desempeñar también un importante papel patogénico.¹⁶

Expertos en drogas opinan, que con la introducción de TARV se modificó sustancialmente el curso de la enfermedad por VIH, al prolongarse más la vida, sin embargo adicionó complicaciones cardiovasculares que se asocian a la aparición de un síndrome metabólico, con propensión hacia el desarrollo de hiperlipidemias y de aterosclerosis coronaria.^{17,18}

Recientes investigaciones han demostrado que la miocardiopatía dilatada aparece como secuela en los estadios más avanzados de la infección por VIH.¹⁹ Aunque la patogenia de esta enfermedad en la infección por VIH está pobremente definida, las citokinas inflamatorias son reconocidas por su efecto en detrimento de las estructuras y funciones cardíacas. La infección por VIH está caracterizada por la activación inmune y las citokinas inflamatorias, el músculo cardíaco, por sí mismo, es habitualmente una fuente rica en producción de citokinas, la disregulación en las citokinas, mediada por el VIH, es considerada como una importante contribución al desarrollo de la miocardiopatía por VIH.^{19,20}

Hruz, en sus investigaciones ha demostrado que el uso clínico de inhibidores, 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.²¹ En investigaciones con modelos de ratones transgénicos con miocardiopatía dilatada se demostró que la exposición de ritonavir, atazanavir y lopinavir precipitó un fallo cardíaco agudo descompensado y muerte de los ratones transgénicos con edema pulmonar agudo.^{21,22} El mecanismo de la miocardiopatía dilatada es generado por la sobreexposición del músculo cardíaco específicamente a la Cre-recombinase.²¹ Estos estudios, finalmente, demuestran que en la presencia de miocardiopatía dilatada, los inhibidores de VIH proteasas, dañan el transporte de glucosa e inducen insuficiencia cardíaca aguda descompensada.^{21,22}

Mayosi, en estudios epidemiológicos sobre el fallo cardíaco en África Sub-Sahariana,²³ refiere que es principalmente por causas no isquémicas, como: hipertensión arterial, pericarditis, carditis reumática y miocardiopatías.²³ Las 2 enfermedades endémicas que más contribuyen a la insuficiencia cardíaca en África son la miocardiopatía y la pericarditis. Las formas endémicas más frecuentes son la dilatada, la periparto y la fibrosis endomiocárdica. La miocardiopatía dilatada es la más asociada a pacientes con VIH positivo y progresa con el tratamiento inmunosupresor en los pacientes con VIH positivo, que tienen pericarditis, esta se manifiesta asociada con gran efusión pericárdica y tuberculosis.²³

Otras investigaciones realizadas por *Twagirumukiza* y *Nkeramihigo*, en Rwanda, concluyen que por la alta frecuencia en África de la miocardiopatía asociada con VIH positivo en pacientes sin TARV, "debe realizarse evaluación clínica y ecocardiográfica a todos los pacientes que tengan criterios de iniciar este tratamiento", porque la tendencia a progresar a la falla aguda cardíaca descompensada de los pacientes con la miocardiopatía dilatada crónica asociada a VIH positivo *está demostrada*.²⁴

La miocarditis es un hallazgo común en personas infectadas con el VIH, las lesiones inflamatorias y funcionales cardíacas son similares a las documentadas en el virus de inmunodeficiencia del simio (VIS), estudiadas en monos Rhesus, por lo que se

sugiere similar mecanismo de producción,²⁵ donde las células intramiocárdicas infectadas con la proteína vírica fueron localizadas con macrófagos marcados y se detectó que las células infectadas eran en muy bajo número y no se correspondían con la cantidad de inflamación o necrosis detectada, se atribuyó un importante papel a la respuesta inmunológica en la lesión miocárdica.²⁵

Por el avance en el conocimiento de la asociación del VIH con la miocardiopatía,²⁶ se sugiere se dediquen esfuerzos para detectar agentes genéticos y no genéticos que también podrían aumentar la susceptibilidad frente a la infección.^{27,28}

Fiala y otros, al examinar el tejido miocárdico de pacientes con infección y sin ella, con el VIH y miocardiopatía por técnicas de inmunohistoquímica, demostraron que en el tejido de pacientes con VIH positivo, sólo encontraron células inflamatorias, pero no células endoteliales, ni cardiomiocitos con DNA y RNA con VIH, sin embargo, los macrófagos y linfocitos unidos a las células endoteliales y cardiomiocitos contenían la proteína vírica gp120.²⁹ La infiltración miocárdica y perivascular junto al factor de necrosis tumoral conducen a la apoptosis del cardiomiocito.²⁹

Consideraciones finales

El VIH podría ser considerado como una infección viral capaz de generar riesgo de afecciones cardíacas al nivel del endocardio valvular y mural, como la endocarditis; del miocardio como la miocarditis intersticial, la miocardiopatía dilatada y neoplasias cardíacas como el sarcoma de Kaposi y el linfoma inmunoblástico de células B; lesiones del pericardio como la pericarditis aguda, el derrame pericárdico, el taponamiento cardíaco y la pericarditis constrictiva. También podría generar lesiones del endotelio coronario asociadas a la aparición de un síndrome metabólico, con propensión hacia el desarrollo de hiperlipidemias y de aterosclerosis coronaria, por la introducción del tratamiento antirretroviral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patient. *N. Engl J Med.* 1998;339:1093.
2. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: A multicenter clinical-pathological study. *AIDS Res.* 1998;14:1071.
3. Currie PF, Jacob AJ, Foreman AR. Heart muscle disease related to HIV infection: Prognostic infection: Prognostic implications. *Br Med J.* 1994;309:1605.
4. Shannon RP, Simon MA, Mathier MA. Dilated cardiomyopathy associated with simian AIDS in nonhuman primates. *Circulation.* 2000;101:185-93.
5. Rogers JS, Zakaria S, Thom KA, Flammer KM. Immune reconstitution inflammatory syndrome and human immunodeficiency virus-associated myocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2008 Nov;83(11):1275-9.

6. Boccara F. Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the HIV-infected population: type, incidence and associated risk factors. *AIDS*. 2008 Sep;22 Suppl 3:S19-26.
7. El Hattou M, Charef N, Boumzebra D, Aajly L. Prevalence of cardiomyopathy in HIV infection: prospective study on 158 HIV patients. *Med Mal Infect*. 2008 Jul;38(7):387-91. Epub 2008 Jun 25.
8. Ntsekhe M, Hakim J. Impact of human immunodeficiency virus infection on cardiovascular disease in Africa. *Circulation*. 2005;112:3602-7.
9. Restrepo CS, Diethelm L, Lemos JA, Velasquez DF. Cardiovascular complications of human immunodeficiency virus infection. *RadioGraphics*. 2006;26:213-31.
10. Dronda F, Moreno S. Alteraciones cardíacas en el paciente con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Rev Clin Esp*. 2001;20:653-7.
11. Kohler JJ, Hosseini SH, Lewis W. Mitochondrial DNA impairment in nucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated cardiomyopathy. *Chem Res Toxicol*. 2008 May;21(5):990-6.
12. Vilaseca MA, Artuch R, Sierra C, Pineda J. Low serum carnitine in HIV-infected children on antiretroviral treatment. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Oct;57(10):1317-22.
13. Sani MU. Myocardial disease in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a review. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(3-4):77-87.
14. Barbaro G, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiomyopathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Nov;946:57-81.
15. Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis*. 2004 Aug;4(8):533.
16. Barbaro G. HIV-associated cardiomyopathy etiopathogenesis and clinical aspects. *Herz*. 2005 Sep;30(6):486-92.
17. Zareba KM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiovascular disease and toxicities related to HIV infection and its therapies. *Expert Opin Drug Saf*. 2005 Nov;4(6):1017-25.
18. Zareba KM, Lipshultz SE. Cardiovascular complications in patients with HIV infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2003 Dec;5(6):513-20.
19. Yearley JH, Mansfield KG, Carville AA, Sokos GG. Antigenic stimulation in the simian model of HIV infection yields dilated cardiomyopathy through effects of TNFalpha. *AIDS*. 2008 Mar 12;22(5):585-94.
20. Neumann T. HIV, AIDS and the cardiovascular risk. *Internist (Berl)*. 2008 Apr;49(4):429-30, 432-5.
21. 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 Jul;22(7):2161-7. Epub 2008 Feb.
22. Kristoffersen US, Lebech AM, Gerstoft J, Hesse B. Right and left cardiac function in HIV-infected patients investigated using radionuclide ventriculography and brain

natriuretic peptide: a 5-year follow-up study. HIV Med. 2008 Mar;9(3):180-6. Epub 2008 Jan 21.

23. Mayosi BM. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. Heart. 2007 Oct;93(10):1176-83.

24. Twagirumukiza M, Nkeramihigo E, Seminega B, Gasakure E. Prevalence of dilated cardiomyopathy in HIV-infected African patients not receiving HAART: a multicenter, observational, prospective, cohort study in Rwanda. Curr HIV Res. 2007 Jan;5(1):129-37.

25. Yearley JH, Pearson C, Carville A, Shannon RP. SIV-associated myocarditis: viral and cellular correlates of inflammation severity. AIDS Res Hum Retroviruses. 2006 Jun;22(6):529-40.

26. Mayosi BM, Somers K. Cardiomyopathy in Africa: heredity versus environment. Cardiovasc J Afr. 2007 May-Jun;18(3):175-9.

27. Giliarov MI, Novikova NA, Savinetskaia GA, Syrkin AL. HIV-associated cardiomyopathy. Klin Med (Mosk). 2006;84(4):60-2.

28. Neumann T, Kondratieva J, Breuckmann F, Erbel R. HIV-associated cardiomyopathy. Herz. 2005 Sep;30(6):545-9.

29. Fiala M, Popik W, Qiao JH, Lossinsky AS. HIV-1 induces cardiomyopathy by cardiomyocyte invasion and gp120, Tat, and cytokine apoptotic signaling. Cardiovasc Toxicol. 2004;4(2):97-107.

Recibido: 15 de febrero de 2010.
Aprobado: 24 de marzo de 2010.

Dra. *María Virginia Gómez Padrón*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300. Correo electrónico: dr.carlossosa@yahoo.es y mvirgi@infomed.sld.cu