



Proyecto de Investigación

Ciclo de Metodología Científica II

Grupo 18

-Versión Final-

*Caracterización cardiovascular de
pacientes portadores de VIH internados en
el Hospital de Clínicas en el 2017*

Investigadores

Daniela Ema Barcala
Lucas Bentancor
Ana Laura de Sosa
Mariana Mello
Leticia Peluffo
Alejandro Vital

Tutores

Dr. Asis. Rodrigo Andrade
Dra. Asis. Selva Romero

Montevideo, octubre 2017

Índice

Índice	2
Resumen	3
Introducción	4
Marco teórico	4
Objetivos de la investigación	8
Objetivo general	8
Objetivos específicos	9
Metodología	9
Criterios de inclusión	9
Criterios de exclusión	9
Definición de variables	9
Estado inmunitario	9
Valoración cardiovascular	10
Electrocardiograma (ECG)	10
Ecocardiograma doppler transtorácico	11
ProBNP	11
Recolección de datos	11
Análisis de los datos	12
Resultados	12
Discusión	15
Limitaciones	18
Conclusiones	18
Agradecimientos	20
Bibliografía	21
Anexos	25
Anexo 1 - Grilla de recolección de datos	26
Anexo 2 - Grilla de recolección de paraclínica	27
Anexo 3 - Trazado ECG normal	28
Anexo 4 - Folleto informativo	29
Anexo 5 - Consentimiento informado	31
Anexo 6 - Paraclínica de los pacientes incluidos	32

Resumen

Introducción: La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es considerada una pandemia que ha tenido cambios importantes en la evolución de la enfermedad estos últimos años tras la introducción de la Terapia Antirretroviral (TARV). Una buena adhesión logra restaurar la inmunidad, mejora la calidad y aumenta la esperanza de vida. En cuanto a las causas de morbilidad, actualmente los pacientes son afectados por enfermedades crónicas no transmisibles de manera similar a la población general, donde la enfermedad cardiovascular comienza a cobrar relevancia. Una vez que aparece la enfermedad cardiovascular en estos pacientes, se considera como etiología la multicausalidad; por, el propio virus, que genera un estado inflamatorio crónico con potencial daño cardíaco, la TARV con efectos adversos además de la mayor sobrevida. En búsqueda de datos que nos orientan a dilucidar la afectación cardiovascular en este grupo de pacientes se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo. El objetivo principal fue determinar la presencia de alteraciones cardiovasculares en los pacientes portadores de VIH internados en el Hospital de Clínicas en el período comprendido entre el 1 de julio y 15 de setiembre de 2017.

Material y Métodos: Se realizó la valoración cardiovascular desde el punto de vista estructural y funcional mediante electrocardiograma y ecocardiograma, y neurohumoral por medición de proBNP. Se estudió el estadio de la enfermedad con el recuento de copias de virus en sangre y población linfocitaria. Se indagaron los antecedentes personales relevantes a la patología cardiovascular.

Resultados: 18 pacientes fueron incluidos en el estudio. Se relacionaron los hallazgos cardiológicos con la TARV, el estadio de la enfermedad y los antecedentes personales. La mayoría de los pacientes no presentaron alteraciones en el electrocardiograma. Se encontraron 5 ecocardiogramas patológicos de 14 realizados. 8 pacientes presentaron valores de proBNP elevados, todos presentaban inmunosupresión severa y moderada.

Conclusiones: La mala adherencia a la TARV y el severo compromiso del estado inmunitario fueron aspectos característicos. Se encontraron hallazgos cardiovasculares patológicos que podrían corresponderse a la infección por VIH entre otros factores.

Palabras Claves: VIH, TARV, Cardiovascular

Introducción

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha cobrado relevancia desde la descripción de los primeros casos en la década de los ochenta. Actualmente es responsable de una verdadera pandemia, afectando a más de 32 millones de personas según la Organización de las Naciones Unidas (ONU)[1]. Uruguay no es ajeno a esta problemática con 12.422 pacientes VIH, según el Ministerio de Salud Pública en su última publicación[2]. Previo a la aparición de la Terapia Antirretroviral (TARV), la mortalidad de estos pacientes era elevada y causada fundamentalmente por enfermedades infecciosas oportunistas. Con la introducción de la TARV, este perfil ha cambiado, logrando no solo un incremento significativo en la supervivencia de estos pacientes, sino que además una transición epidemiológica de las causas de morbilidad. Actualmente se ven afectados por enfermedades crónicas no transmisibles y dentro de estas las cardiovasculares, influidas tanto por el estado inflamatorio crónico de la propia infección por el VIH, como por los efectos adversos de la TARV a nivel cardiovascular, además de la mayor longevidad. En cuanto a la epidemiología local, no hay registros de prevalencia sobre la afectación cardiovascular en el paciente VIH. Un estudio observacional que evalúa la esfera cardiovascular desde el punto de vista estructural, funcional y neurohumoral aportará datos sobre las características de esta población, pudiendo servir también como base para estudios posteriores y potenciales herramientas de prevención.

Marco teórico

El Virus de Inmunodeficiencia Humana integra a la familia *Retroviridae* con género *Lentivirus*, este grupo de virus tiene especial tropismo por las células sanguíneas linfocitarias que poseen el receptor celular CD4+ y las células nerviosas. Existen dos especies: el VIH-1, de mayor virulencia, responsable de la pandemia y el VIH-2 limitado a África subsahariana.

La infección por el VIH se caracteriza por el largo período de tiempo asintomático que existe entre el contagio y la aparición de sus complicaciones. Durante este período de tiempo, el virus se replica de forma activa en las células del sistema inmune, la historia natural de la enfermedad está condicionada por el aumento de copias del virus en sangre e implica la progresión de la infección al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Éste síndrome se define como la disminución de linfocitos TCD4+ menor a 200/ml, y/o la aparición de enfermedades oportunistas consideradas estadificadoras de la etapa C.[3]

Debido a que el virus se encuentra en la sangre y otros fluidos corporales, el mecanismo de transmisión ocurre en situaciones que faciliten dicho intercambio, como: relaciones sexuales sin protección, reutilización de agujas en usuarios de drogas intravenosas, transfusiones sanguíneas y verticalmente de madre a hijo. A nivel mundial la principal vía de transmisión es la sexual y es aquí donde se centran las principales estrategias de prevención de la enfermedad. [3]

La enfermedad se describe por primera vez 1981, cuando se registran los primeros casos de muertes por una enfermedad nueva caracterizada por una inmunodeficiencia atípica, hoy denominada como infección por VIH/SIDA. En 1983 se reconoce la primer epidemia de SIDA en África y es en 1987 que la ONU declara la creación del Programa Mundial sobre el SIDA, en respuesta al crecimiento exponencial de las tasas de mortalidad. [3]

En el año 2013 el Ministerio de Salud Pública (MSP) de nuestro país, publica el “Informe epidemiológico de VIH/SIDA”. En el mismo se destaca que, en el 2011 eran 34 millones las personas portadoras de VIH a nivel mundial. Así mismo, se observó una disminución de la mortalidad en estos pacientes, pasando de un nivel histórico máximo de 2.2 millones de muertes en el año 2000 a 1.8 millones en el 2011. [4]

En latinoamérica la incidencia de la epidemia se ha mantenido estable con 100.000 nuevos casos por año en la última década, con una prevalencia que oscila en los 1,4 millones de infectados en el año 2011. [4][1]

En cuanto a la epidemiología en Uruguay, el MSP informa que desde 1983 al 2013 se habían registrado 12.422 pacientes portadores de VIH, y que existe una tasa de 1.000 nuevos casos por año. En la actualización epidemiológica de 2015 se vio que la tasa de incidencia permanece constante reportando 933 nuevos casos en ese año. [4][2] Asimismo, se ha reportado que el 73% de los pacientes registrados tiene entre 15 y 44 años de edad y que si bien existe un aumento de los nuevos casos en ambos sexos la infección predomina en el sexo masculino con una proporción aproximada de 2:1. [2]

En relación a la distribución de la infección en el país, el “informe de la situación nacional de VIH del año 2016” publica que la enfermedad tiene un patrón de tipo concentrado, con una distribución de 5% en la población que presenta mayores conductas de riesgo y un 1% de la población general. [2].

Respecto a los pacientes en terapia con antirretrovirales en nuestro país, en los últimos años ha aumentado el número de adheridos (*Fig.1*), consecuencias de cambios en políticas de salud pública, que han facilitado el acceso al tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad. De esta manera se intenta prevenir la progresión a la inmunosupresión severa y sus comorbilidades.[2]

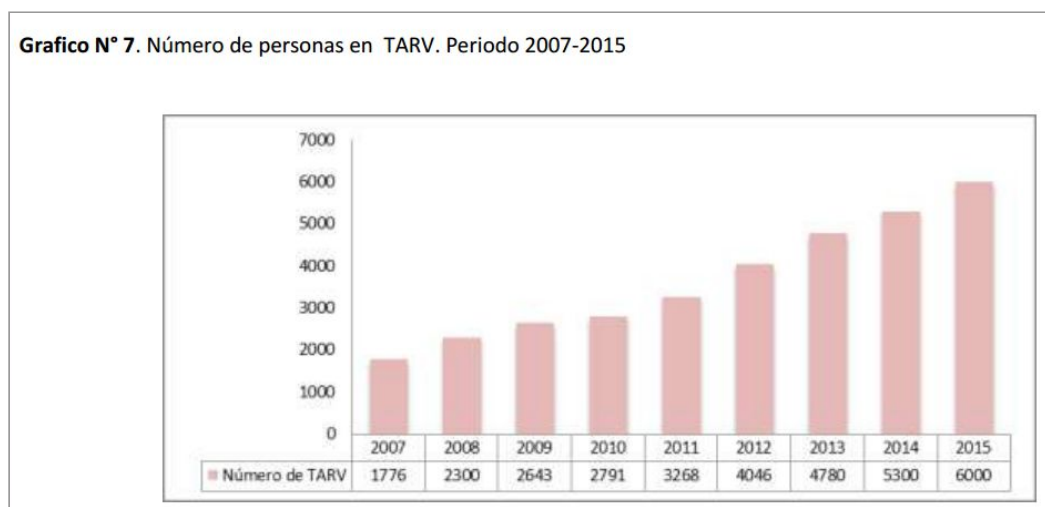


Fig.1 -Extraído de: Ministerio de Salud Pública Uruguay Departamento de Vigilancia en Salud- Área programática ITS/SIDA -INFORME DE LA SITUACIÓN NACIONAL DE VIH 2016.

La TARV consiste en la combinación de tres fármacos que actúan sinérgicamente dirigidos a limitar la replicación del virus en la sangre. De este modo disminuye el número de copias virales permitiendo un aumento de los Linfocitos TCD4+, reestableciéndose así la inmunidad de los pacientes. El tratamiento no es curativo ya que no elimina la infección, debiendo mantenerse a lo largo de toda la vida para que la enfermedad esté controlada.

Una buena adhesión a la TARV ha logrado que hoy los pacientes tengan mayor esperanza y calidad de vida. Según las proyecciones de ONUSIDA se observa que una persona de 20 años portadora de VIH, que cumpla correctamente la TARV tendrá una supervivencia esperada de más de 55 años, mientras que en la era pre-TARV no superaba los 8 años. [5]

Actualmente la infección por VIH se ha cronificado desplazando la progresión a enfermedad SIDA, con su consecuente mortalidad.

Antes predominaban las infecciones oportunistas y ciertas neoplasias malignas características de los inmunodeprimidos, mientras que hoy aparecen con rol preponderante las enfermedades crónicas no transmisibles, dentro de las cuales se destaca la enfermedad cardiovascular. [4].

La OMS reporta que a nivel mundial la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en personas mayores a 45 años. El aumento de la edad es un factor de riesgo en sí mismo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, independientemente de las comorbilidades y los factores conductuales de los pacientes. [6]

En los pacientes con VIH la patología cardiovascular es de causa multifactorial, interactuando el propio virus, la inmunosupresión prolongada, los efectos adversos de la TARV, las distintas infecciones oportunistas y la malnutrición. [7][8][9][10]

Existen numerosos estudios realizados en la era pre TARV que reportan una prevalencia de afectación cardíaca que varía entre 28 y 73% de los pacientes, los cuales apoyan el efecto deletéreo del propio VIH sobre el sistema cardiovascular. [5]

Un estudio observacional que relaciona la TARV con la patología cardiovascular, realizado en el 2004 por la Data Collection on Adverse Effect of Anti-HIV Drugs (DAD), reporta que por cada año de tratamiento, el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), angioplastia o cirugía de bypass aumentó en un 26%. [7][11]

Entre los efectos secundarios del uso prolongado de la TARV se reconocen, según el fármaco utilizado, distintas alteraciones que contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular. Los inhibidores de las proteasas se asocian con trastornos en el metabolismo de lípidos y glúcidos. Los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa pueden producir efectos cardiotóxicos directos. Asimismo, se observa una asociación entre estos fármacos y el aumento en la incidencia de miocardiopatía dilatada. [12][13]

Es vasta la bibliografía que han demostrado el aumento del riesgo cardiovascular debido a la replicación del VIH y al estado pro inflamatorio asociado a la infección, incluso en aquellos pacientes con recuentos linfocitarios normales. [14]

Si bien no se conoce con certeza el mecanismo exacto por el cual el VIH produce un aumento del riesgo cardiovascular, se sabe que éste activa diversas vías inflamatorias, induciendo la liberación de citoquinas y produciendo la disfunción endotelial, generando así un estado proaterogénico y protrombótico, ambos considerados factores de riesgo cardiovascular. [15] [16] [17]

La patología cardiovascular puede presentarse de manera sintomática o asintomática y comprometer una pluralidad de estructuras: pericardio, miocardio, endocardio, válvulas cardíacas y vasos sanguíneos. [18]

A nivel pericárdico se destaca por su frecuencia la pericarditis y el derrame pericárdico, el cual suele ser leve. En lo que respecta a la enfermedad del músculo cardíaco, cobra cierta relevancia la miocarditis, la cual puede ser inducida tanto por el propio VIH como por algunas infecciones oportunistas, y la miocardiopatía dilatada que ha demostrado otra tener un origen multifactorial. Con menor frecuencia se reportan afectaciones que asientan en el endocardio, como endocarditis marántica e infecciosa, alteraciones en la función eléctrica del corazón, hipertensión pulmonar, entre otras. [18]

La evidencia internacional demuestra una asociación positiva entre la infección por VIH y la enfermedad cardiovascular, condicionada por todos los factores descritos. Debido a esto el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en dichos pacientes resulta de vital importancia.[8].

Hasta el momento no se disponía de ningún dato en el país sobre la prevalencia de afecciones cardiovasculares en pacientes portadores de VIH. Es por ello que se ha planteado realizar un estudio observacional que detecte la existencia de afecciones cardiovasculares y sus características en esta población. Se espera que estos resultados brinden bibliografía científica que contribuya a la asistencia médica de estos pacientes.

Objetivos de la investigación

Objetivo general

- Determinar la presencia de alteraciones cardiovasculares en pacientes portadores de VIH.

Objetivos específicos

- Describir los hallazgos ecocardiográficos y electrocardiográficos en el grupo en estudio.
- Determinar los valores de proBNP en los pacientes portadores de VIH.
- Correlacionar los hallazgos estructurales cardiovasculares con el estado inmunitario y la TARV.

Metodología

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes con diagnóstico de VIH internados en sala de medicina y cirugía del Hospital de Clínicas, en el período comprendido entre el 1º julio y el 15 de setiembre de 2017, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Tener diagnóstico serológico positivo para VIH según pautas del MSP 2014. [19]
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes sin patología cardiovascular conocida previa al inicio de esta investigación.

Criterios de exclusión

- Presentar antecedentes personales de patologías cardiovasculares conocidas previas al inicio de esta investigación.
- Pacientes que no deseen participar del estudio.
- Pacientes menores de 18 años.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal con el fin de caracterizar las alteraciones cardiovasculares en la población objetivo.

Definición de variables

Estado inmunitario

Se realizó la extracción de sangre periférica y posterior análisis de laboratorio. El estado inmunitario de los pacientes VIH se obtuvo mediante el recuento de la población linfocitaria (CD4+) que categoriza el grado de inmunosupresión; y la actividad del virus se valoró por medio del número de copias en sangre. Como suele categorizarse a nivel de la literatura internacional, ambas variables fueron definidas de forma cualitativa ordinal. [20]

Estado inmunitario: recuento linfocitos CD4+	Inmunosupresión severa CD4 < 200 ml	Inmunosupresión moderada CD4 200 - 500 / ml	Inmunosupresión leve CD4 > 500 / ml
Carga Viral	Alta > 10,000 copias/ml	Leve 10.000 - 50 copias/ml	Indetectable < 50 copias / ml

Valoración cardiovascular

Electrocardiograma (ECG)

Es un estudio no invasivo que registra la actividad eléctrica del corazón y aporta datos sobre la morfología cardíaca; en él se registran 12 derivaciones que visualizan al corazón en dos planos: frontal (DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF) y transversal (V1, V2, V3, V4, V5). En un trazado normal se identifican ondas, complejos, intervalos y segmentos (ANEXO 3), variaciones respecto a este trazado evidencian alteraciones específicas en la conducción y morfología cardíaca. [21]

Para este estudio se consideró:

1. Ritmo sinusal: onda P positiva en DII y negativa en aVR, seguida siempre por la despolarización ventricular.
2. Frecuencia normal: frecuencia cardíaca entre 60 y 100 lpm.
3. Taquicardia: frecuencia cardíaca mayor de 100 lpm
4. Bradicardia: frecuencias menores de 60 lpm [22]
5. Hipertrofia auricular izquierda: aquel ECG que presente una onda P con una duración mayor a 0,12 seg.
6. Hipertrofia aurícula derecha: aumento del voltaje de la onda P en DII y V1. [22]
7. Bloqueo aurículo-ventricular: cuando el segmento PR es mayor a 0,20 seg o no todas las P se sigan de un complejo QRS. [22]
8. Bloqueo de rama: cuando existe una duración del QRS mayor de 0,12 seg. Un bloqueo de rama derecha presenta una onda R final en V1 y/o onda S final empastada en DI y en V6. El bloqueo de rama izquierda presenta ondas R anchas y empastadas en DI-V5-V6, y/o complejos con onda R secundaria (RsR') en V4 a V6. [22]

9. Hipertrofia ventricular izquierda: cuando el índice de Sokolow es mayor a 35 mm. [22]
10. Secuela de infarto: en los casos donde el complejo QRS presenten una onda Q con amplitud mayor a un tercio del total del complejo o de 0,25 mm en dos o más derivaciones anatómicamente relacionadas, estas serán considerada como indicadora de lesión por isquemia. [22]

Ecocardiograma doppler transtorácico

Es una técnica no invasiva que estudia la bomba cardíaca tanto en estructura como en función. [23]

Se valoró:

1. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): se considera normal cuando sea $\geq 53\%$ y como disfunción sistólica si es $< 53\%$.
2. Hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI): pared posterior y/o septum interventricular > 9 mm de espesor. Se consideran normales valores ≤ 9 mm.
3. Dilatación ventrículo izquierdo: presente cuando se encuentre descrita en el informe del ecocardiograma.
4. Auriculomegalia izquierda: un diámetro auricular > 40 mm.
5. Auriculomegalia derecha: si el área de la misma es > 16 cm².
6. Derrame pericárdico: se catalogó la presencia de líquido en la cavidad pericárdica y categorizó según haya sido leve, moderada o severa.
7. Presencia de alteraciones en la contractilidad: se valoró en el informe la existencia o no de alteraciones de la contractilidad tanto globales como segmentarias.

ProBNP

Es un estudio de laboratorio que se realiza del análisis de sangre periférica que refleja el estrés miocárdico y posee alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca (IC). Es considerada como una variable cuantitativa según su valor numérico. [24]

Recolección de datos

Se estandarizó la recolección de datos mediante una grilla de valoración clínica donde se incluyeron los datos de la historia clínica relevantes de cada paciente (Anexo 1).

Se solicitaron estudios paraclínicos para conocer las variables en estudio, los resultados se registraron en la grilla de recolección de paraclínica (Anexo 2). De contar con paraclínica sanguínea de antigüedad menor a un mes de la captación del paciente los datos fueron incluidos para el estudio. Asimismo, aquellos electrocardiogramas y ecocardiogramas con antigüedad menor a seis meses.

Análisis de los datos

Finalizada la etapa de recolección de datos se incluyeron en una planilla Excel, para el análisis estadístico de los mismos. Los datos fueron analizados utilizando distribución de frecuencias para las variables cualitativas y medidas de resumen para las cuantitativas. Se expusieron los datos resultantes mediante tablas y gráficos.

Los resultados del trabajo serán difundidos mediante póster en actividades académicas de difusión, dando a conocer a la población científica los hallazgos. Se buscará dentro de revistas nacionales las normas de publicación que se adapten al modelo de nuestro trabajo, pudiendo difundir así el estudio a la mayor cantidad de lectores.

Resultados

El número total de pacientes fue 19. De éstos, 18 cumplían con los criterios de inclusión y 1 fue excluido por presentar diagnóstico previo de patología cardiovascular.

De los 18 pacientes incluidos, en 12 se obtuvo el total de las variables, y en 6 por problemas ajenos al estudio no se accedió a todos los datos paraclínicos (Anexo 6).

Respecto a las características demográficas de la población se destaca un predominio del sexo masculino frente al femenino de 13 y 5 pacientes respectivamente.

El rango etario fue entre 21 y 62 años con una media de 37 años y un desvío estándar de 10,7 años.

Respecto a las características de la población, en lo que refiere a antecedentes personales, 12 pacientes eran tabaquistas y de éstos 7 consumían otras drogas como marihuana, pasta base y cocaína. Por otro lado, 6 pacientes del total presentaban consumo diario de alcohol.

Ninguno de los pacientes incluidos presentó diabetes mellitus ni hipertensión arterial.

Respecto a la infección por VIH, la mayoría de los pacientes incluidos (15/18) desconocía su estado inmunitario y el estadio de la enfermedad.

En relación a la TARV, 3 pacientes cumplían con el tratamiento al momento del ingreso al estudio y 15 pacientes no lo hacían.

De los 18 pacientes incluidos, 16 tenían diagnóstico previo de VIH y en 2 casos se realizó el diagnóstico durante la internación. Del total de la población la mayoría (15/18) había presentado enfermedad marcadora de etapa SIDA.

Con respecto al tiempo de diagnóstico de la infección por VIH ver tabla 2.

Tiempo de Diagnóstico (en años)	Nº Pacientes
<2	5
2-5	2
5-10	2
>10	9

Tabla.2. Tiempo de Diagnóstico de infección por VIH

Respecto a la vía de transmisión de la enfermedad, 9 identificaron su contagio por la vía sexual, 8 la desconocían y hubo 1 caso por transmisión vertical.

En cuanto al estado inmunitario se obtuvieron valores de recuento de población linfocitaria y carga viral de 15 pacientes. Tabla 3 y 4.

Estado Inmunitario (cel/mL)	Nº Pacientes
CD4+>500	1
CD4+ 200-500	6
CD4+ <200	8

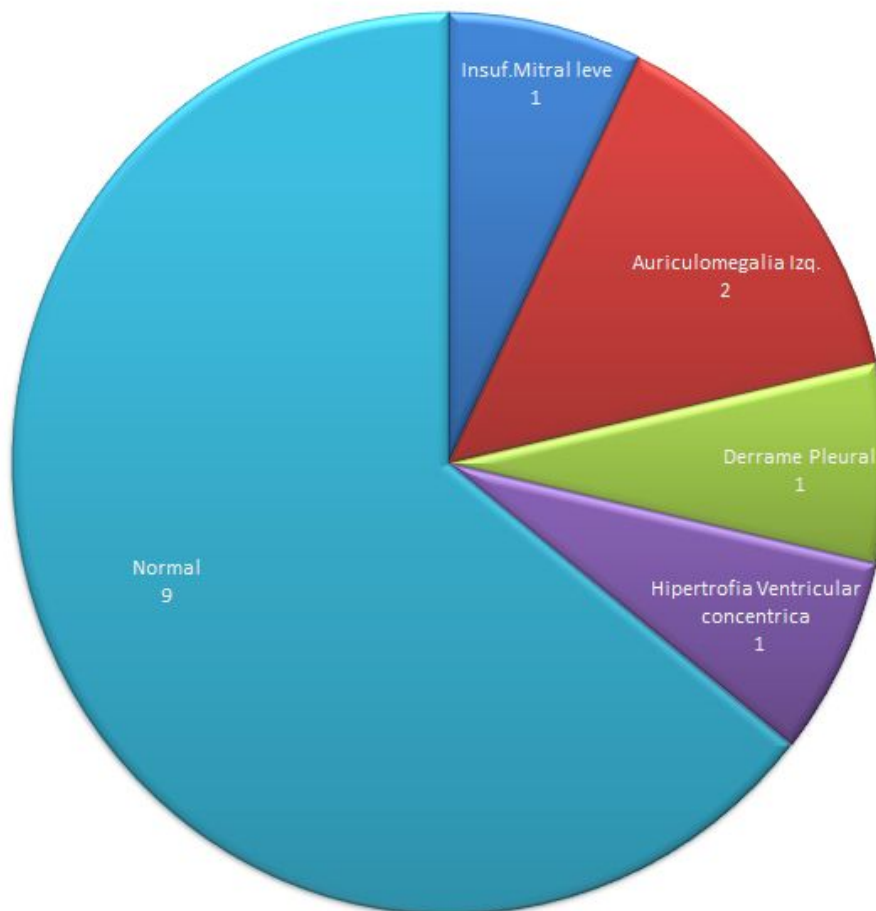
Tabla.3. Recuento de Población Linfocitaria

Carga Viral (N° copias/mL)	N° Pacientes
<50	1
50-10.000	1
>10.000	16

Tabla.4. Carga viral

Respecto a las variables cardiovasculares, se realizó electrocardiograma a 13 pacientes, 10 de éstos fueron normales y 3 registros presentaron HVI por criterio de voltaje (índice de Sokolow mayor a 35 mm).

Se realizaron 14 ecocardiogramas, de los cuales 9 fueron normales y 5 presentaron alteraciones. Las mismas fueron: un paciente con hipertrofia ventricular concéntrica, otro con insuficiencia mitral leve, otro con derrame pericárdico leve, otros dos pacientes presentaron auriculomegalia izquierda (Gráfica 1).



Gráfica 1. Alteraciones ecocardiográficas

Se obtuvo el proBNP de la toda de la población. La mayoría, 10 pacientes, presentaron valores normales (<125 pg/mL para nuestro laboratorio), en estos pacientes el rango de proBNP fue desde 6,3 a 120,9 pg/ml, con una media de 67.23 pg/mL. Del los 8 pacientes con proBNP alterados, los valores obtenidos se encontraron en un rango que va desde 126 a 2.352 pg/mL, con una media de 789,71 pg/mL y un desvío estándar de 735.97.

Discusión

En relación a la demografía, la distribución de pacientes por sexo presentó un predominio del sexo masculino con una proporción hombres-mujeres de 2,6:1, datos que se aproximan a la distribución de la población VIH en Uruguay, proporción 2:1 respectivamente. [4]

Con respecto a la edad, el promedio de edad de los pacientes se encontró dentro del rango etéreo de 25-44 años lo cual coincide con lo reportado en Uruguay según las guías del MSP del 2016. [4]

En relación a los antecedentes personales de los pacientes ninguno presentó hipertensión arterial ni diabetes mellitus, factores de riesgo mayores para el desarrollo de patología cardiovascular.

Se identificaron 6 consumidores diarios de alcohol y 12 pacientes tabaquistas, que de los mismos, 7 eran consumidores de otras drogas como marihuana, cocaína y pasta base; siendo estos factores de riesgo para el desarrollo de patología cardiovascular que podrían explicar alteraciones halladas en los ecocardiogramas, las cuales no pueden ser relacionadas por medio de este estudio.

Se destaca una mala adherencia al tratamiento en la población estudiada, donde solo 3 pacientes cumplían con el tratamiento antirretroviral al momento del ingreso del estudio. Estos hallazgos no son representativos de la población VIH del Uruguay, donde la adhesión al tratamiento se aproxima a un 50% de los pacientes. [2] Se identifica aquí un sesgo de selección de la muestra, dado que el estudio se realizó en pacientes internados, la mayoría con baja inmunidad y afecciones que los han llevado a la internación.

De la población en estudio, se desprende que la mayoría (8/15) presentan un estado inmunitario severamente comprometido (<200 CD4/ml), pudiendo corresponderse en parte a la mala adherencia a la TARV o por el retraso entre la transmisión de la enfermedad y su diagnóstico. Se obtuvo la carga viral de 15 pacientes. 13 presentaron carga viral alta, mayor a 10.000 copias, lo cual es de suponer dado que existe un alto número de pacientes con bajo número de CD4 y la mayoría presentan una mala adherencia a la TARV. 1 paciente presentó carga viral moderada y hubo 1 caso de carga viral indetectable. Teniendo en cuenta estas dos variables se obtuvieron datos conjuntos de carga viral y recuento linfocitario de 14 pacientes, de éstos: 12 presentaron inmunosupresión severa y 9 con carga viral alta, conformando un 75%. Presentar inmunosupresión severa y carga viral alta aumenta el riesgo de afectación miocárdica directa por parte del virus, promueve el estado proinflamatorio sistémico y el riesgo de enfermedades oportunistas, siendo estos factores coadyuvantes a la afectación cardiovascular del paciente. [18]

Respecto al ECG, la mayoría fueron normales. En ningún caso se detectó alteración del ritmo, frecuencia, conducción ni signos de isquemia crónica. En 3 pacientes hubo hallazgos electrocardiográficos patológicos, dado por hipertrofia ventricular izquierda. Solamente uno de éstos fue corroborado por ecocardiograma posterior. En cuanto a los ecocardiogramas, 5 presentaron resultados patológicos (Ver: Gráfica.1), correlacionando estos hallazgos con el estado inmunitario, destacamos que, 3 pacientes presentaron inmunosupresión severa y 2 moderada. Y la mayoría de éstos presentaron carga viral alta. Estos hallazgos se muestran en la tabla 5. Dado que se hallaron ecocardiogramas con alteraciones (hipertrofia ventricular izquierda) no observados en el ECG y sabiendo que la especificidad del ecocardiograma es mayor que la del ECG para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda, se observa una menor sensibilidad del ECG en las alteraciones cardiovasculares de estos pacientes. Tal vez deba considerarse al estudio ecocardiográfico con mayor eficacia para la valoración cardiovascular de los pacientes. [25]

Ecocardiograma	CV	CD4
HV concéntrica	Indetectable	Inmunosupresión moderada
Auriculomegalia izq	Alta	Inmunosupresión moderada
Insuficiencia mitral leve	Alta	Inmunosupresión severa
Auriculomegalia izq	Alta	Inmunosupresión severa

Derrame pericárdico leve	Alta	Inmunosupresión severa
--------------------------	------	------------------------

Tabla.5 Alteraciones ecocardiográficas según estado inmunitario

De las alteraciones halladas en el ecocardiograma un paciente presentó derrame pleural, lo cual coincide con las alteraciones evidenciadas en la literatura internacional, que reportan dicho hallazgo entre un 8 hasta un 28% de los pacientes con VIH e inmunosupresión. El resto de los hallazgos ecocardiográficos no coinciden con las alteraciones más frecuentemente descritas en dichos estudios, desconociendo la posible etiología de las mismas. [18] [26]

Si bien es conocido que la TARV puede actuar como factor de riesgo para el desarrollo de patología cardiovascular, no se puede correlacionar estos hallazgos con el uso de dichos fármacos, dado que los pacientes en estudio no adhieren al tratamiento, o no realizaron la terapia por un período de tiempo suficiente como para que esta cumpla un rol significativo.

En relación a los valores de proBNP, se destaca que los pacientes con valores patológicos fueron 8, la mayoría presentó carga viral alta e inmunosupresión moderada o severa (Tabla.6), distribuidos sin un patrón específico en cuanto a sexo y edad.

proBNP (pg/mL)	C. Viral	CD4+
2352	Alta	Inmunosupresión moderada
1089	Alta	Inmunosupresión severa
1019	Alta	Inmunosupresión severa
869	Indetectable	Inmunosupresión moderada
345	Alta	Inmunosupresión severa
274	Alta	Inmunosupresión severa
244	Alta	Inmunosupresión severa
126	-	-

Tabla.6. Estado Inmunitario en pacientes con proBNP alterado

De los 8 pacientes en que se detectaron valores de proBNP por encima del punto de corte, 6 presentaron una carga viral alta, mientras que en un caso no fue determinada. En 4 casos se trata de pacientes fumadores, por lo cual podría estar influyendo en el incremento de este marcador neurohumoral [27]. Además del estado proinflamatorio inducido por el VIH y del tabaquismo existen múltiples factores que pueden incrementar los valores de pro-BNP, los cuales no fueron analizados en este estudio.

Limitaciones

Se destaca que el proyecto de investigación se realizó en el contexto del curso Metodología Científica II, en donde se contó con un período acotado tiempo, teniendo solamente dos meses para la inclusión de los pacientes al estudio y solicitud de paraclínica. Se obtuvo una muestra pequeña de pacientes la cual no se considera representativa de la población portadora de VIH.

Conclusiones

La población analizada en este estudio presenta una mala adherencia a la TARV, por el cual la mayoría de los pacientes presentan un estado inmunitario deficitario con una elevada carga viral. Se debe hacer énfasis en que los pacientes comprendan la importancia de la misma, lo que lograría mejorar su estado inmunitario y prevenir enfermedades oportunistas, con el potencial riesgo de morbilidad y mortalidad que éstas conllevan y además de evitar el contagio a personas seronegativas.

Es sumamente importante fortalecer las políticas en salud pública en cuanto a la TARV, concientizar al paciente de sus beneficios, mejorar la accesibilidad a la medicación y organizar un plan de seguimiento individualizado adaptado a los recursos del paciente, lo cual favorecería una mejor adherencia.

Con respecto a la caracterización cardiovascular la mayoría de los pacientes no presentaron alteraciones en los estudios solicitados. En el porcentaje de pacientes en los cuales se encontró alteraciones, es probable que los hallazgos se sean de etiología multifactorial, no pudiendo concluir con respecto al rol de la infección por VIH ni de la TARV.

Se logró objetivar afectación del miocardio, dado por valores de proBNP por encima del límite de la normalidad, no pudiendo precisar la etiología específica de dichos valores, por tratarse de

un estudio descriptivo y por tener un número de pacientes no representativo, pudiendo estar el VIH involucrado en el origen en dichas alteraciones, entre otras causas. En este caso surge la interrogante de si estudios con mayor sensibilidad podrían identificar las alteraciones específicas del miocardio que son causales de elevar el valor de proBNP.

También se evidenció alteraciones cardiovasculares a nivel ecocardiográfico en las cuales se desconoce su vinculación al VIH, no concordando con los principales hallazgos evidenciados en la bibliografía, a excepción del derrame pericárdico. Existen otros métodos de medida ecocardiográficos de elevada sensibilidad y especificidad como el Strain los cuales podrían ser más precisos a la hora de valorar la función cardiovascular.

Un estudio prospectivo, multicéntrico y con una muestra de mayor tamaño, podría llegar a tener resultados con significancia estadística para valorar el VIH como posible etiología de alteraciones cardiovasculares.

Agradecimientos

Prof. Adj. Dr. Gabriel Parma y equipo de ecocardiografía del Centro Cardiovascular Universitario del Hospital de Clínicas.

Dra. Lucía Noboa. Residente de medicina interna de la Clínica Médica “B”.

Equipos de sala de los servicios de Medicina y Cirugía del Hospital de Clínicas. “Dr. Manuel Quintela”.

Bibliografía

- [1]. Onusida E. Informe Mundial VIH/SIDA. Naciones Unidas. 2013. 214 p.
- [2]. Ministerio de Salud Pública Uruguay Departamento de Vigilancia en Salud- Área programática ITS/SIDA -Informe de la situación nacional de VIH 2016. (2-10). Disponible en https://medios.presidencia.gub.uy/tav_portal/2016/noticias/NO_U311/Informe.pdf
- [3]. Temas de Bacteriología y Virología Médica. Departamento de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. UdelaR. Oficina del Libro. 3ª Edición, 2008 y anteriores. Disponible en Biblioteca del Instituto de Higiene.
- [4]. Ministerio de Salud Pública Uruguay. Infección por virus de la inmunodeficiencia humano (VIH). Pautas de tratamiento. 2014;25–30. Disponible en: www.msp.gub.uy
- [5]. G. Valenzuela, Guerra O, Narvarte G, Salmavides F, Castillo R, Medina F, Salazar R, Gotuzzo E. Compromiso cardíaco en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Estudio comparativo en dos hospitales nacionales. Revista Sociedad Peruana de Medicina Interna [Internet]. 2003; 16(4) Disponible en: <http://www.medicinainterna.org.pe/revista>
- [6]. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet, 2016; 388(10053):1659-1724.
- [7]. Risso D. Enfermedad cardiovascular en sujetos con VIH / SIDA. Cardiovascular disease in patients with HIV / AIDS. Revista de la Federación Argentina de Cardiología [Internet]. 2012; 41(4): [48] . Disponible en: www.fac.org.ar/revista
- [8]. Valenzuela Rodríguez G. Patología cardiovascular en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Anales de la Facultad de Medicina [Internet]. 2012; 73(4) 315-20. Disponible en: www.scielo.org.pe/pdf/afm/v73n4/a08v73n4.pdf

- [9]. Zareba K.M, Lipshultz S.E. Cardiovascular disease and toxicities related to HIV infection and its therapies. Expert Opinion on Drug Safety [Internet]. Nov 2005, 4(6):1017–25. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.4.6.1017>
- [10]. Zareba KM, Lipshultz SE. Cardiovascular complications in patients with HIV infection. University of Miami, Department of Pediatrics [Internet] 2003 (5): 513–20. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=38899185>
- [11]. The DAD Writing Committee. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. AIDS. Milán, Italia. Ed. Lippincott Williams & Wilkins 2004.
- [12]. 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. The FASEB Journal [Internet]. 2008; (22) 2161–2167. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256305>
- [13]. Kohler JJ, Hosseini SH, Lewis W. Mitochondrial DNA impairment in nucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated cardiomyopathy. American Chemical Society 2008; 21 (5):990–996.
- [14]. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med [Internet] 2008; 5(10):1496–1508. Disponible en; <http://journals.plos.org/plosmedicine/>
- [15]. Petroni A, Deluchi G, Larrañaga GF De, Alonso BS, Benetucci JA. Viral load and disease progression as responsible for endothelial activation and / or injury in human immunodeficiency virus-1-infected patients. Blood Coagul Fibrinolysis [Internet]. 2003;14(1):15–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544723>
- [16]. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, Erb P, Battegay M. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2002;185(4):456-62 Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/cgi/content/long/185/4/456>

- [17]. Masiá M, Gutiérrez F. Factores de riesgo cardiovascular dependientes de la infección por VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [Internet]. 2009;27:17–23. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864015000449>infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-factores-riesgo-cardiovascular-dependientes-infeccion-S0213005X0973441X
- [18]. Yovanovich J.S. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Compromiso Del Corazón Y De Los Vasos. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2015;26(2):234–40 Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864015000449>
- [19]. Ministerio de Salud Pública, Dirección General de la Salud. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pautas para diagnóstico, monitorización y tratamiento antirretroviral. Actualización 2014 .[Internet]. 2014
Disponible en: http://www.unfpa.org.uy/userfiles/publications/109_file1.pdf
- [20]. Gatell J. M., Miró Meda J. M., Pumarola Suñé T.. Infecciones causadas por los virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipos 1 y 2.
P. Farreras - C. Rozman - *Medicina Interna* 17Ed. - ElSevier España 2012 (2298-2309)
- [21]. Vélez. ECG. 2da Ed. - Madrid, España .Marbán Libros S.L. 2013
- [22]. Rocha Álvarez A. Stefansky H. *Semiología Cardiovascular*, 2da Edición, Montevideo-Uruguay. Oficina del Libro FEFMUR 2004.
- [23]. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2015;16(3):233–71. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [24]. Barisani JL. Consenso de Insuficiencia Cardíaca Aguda y Avanzada. *Revista Asociación Argentina de Cardiología* [Internet]. 2010;78(3):264–81.Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305326921020>

[25] Bichara Valentina M., Tazar Jorge, Ventura Héctor O.. El ecocardiograma como herramienta para el diagnóstico y la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Insuf. card. [Internet]. 2010 Jun [citado 2017 Oct 12] ; 5(2): 51-58. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622010000200003&lng=es.

[26]. Guillamón Torán L, Romeu Fontanillas J, Forcada Sáinz JM, Curós Abadal A, Larrousse Pérez E, Valle Tudela V. Patología del corazón de origen extracardíaco (I) Afectación cardíaca en el sida. Rev Española Cardiol [Internet].1997;50(10):721–8. Available from: www.revespcardiol.org/es/patologia-del-corazon-origen-extracardiaco/articulo/534/

[27] Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Maden O, Topaloglu S, Ozbakir C, et al. Effects of Cigarette Smoking on Heart Rate Variability and Plasma N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Healthy Subjects :Is There the Relationship between Both Markers? 2008;137–44.

Anexos

Anexo 1 - Grilla de recolección de datos

Número de Registro	
--------------------	--

Respecto a la Historia Clínica del paciente

Sexo	Masculino		Femenino			
Edad	<30		30-50		>50	
Patologías conocidas	Hipertensión arterial		Diabetes Mellitus		Otra	
Adicciones	Alcoholista		Tabaquista		Otras drogas	

Respecto a la Infección por VIH

Fecha de diagnóstico	< 2 años		2-5 años		5-10 años		>10 años	
Noción de contagio	< 2 años		2-5 años		5-10 años		>10 años	
Vía de transmisión	Sexual		Parenteral		Vertical		Desconoce	
TARV	< 6 meses		6 meses- 1 años		> 1 años		no/nunca	
Enfermedades marcadoras	Si		No		Nº Internaciones			
Estado inmunitario previo	Carga viral		T CD4		Estadío			

Observaciones:

Anexo 2 - Grilla de recolección de paraclínica

Número de Registro	
--------------------	--

Monitorización de la infección

Estado inmunitario: recuento linfocitos CD4+	Inmunosupresión severa CD4 < 200 /ml	Inmunosupresión moderada CD4 200 - 500 /ml	Inmunosupresión leve CD4 > 500 / ml
Carga Viral	Alta > 10,000 copias/ml	Leve 10.000 - 50 copias/ml	Indetectable < 50 copias / ml

Valoración cardiovascular del paciente

Electrocardiograma

Ritmo	Sinusal				
Frecuencia	Normal		Taquicardia		Bradicardia
Aurículas	Normal		Hipertrofia Aurícula Derecha		Hipertrofia Aurícula Izquierda
Conducción Aurículo-Ventricular	Normal		Bloqueo A-V		Observaciones
Duración complejo QRS	Normal		Bloqueo Rama Derecha		Bloqueo Rama Izquierda
Amplitud QRS	Normal		Hipertrofia Ventricular Izq		
Ondas Q	No		Si		



Anexo 3- Trazado ECG normal

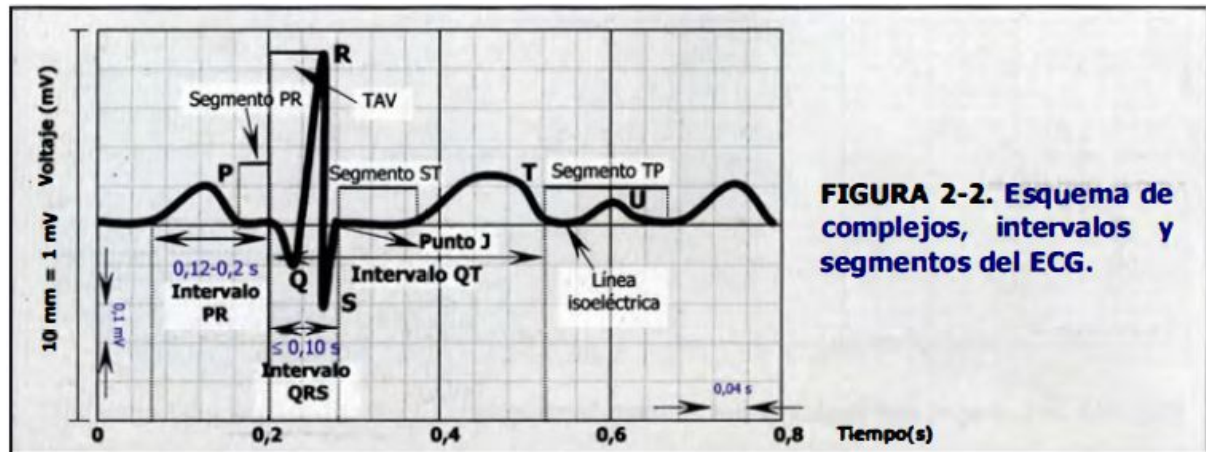


FIGURA 2-2. Esquema de complejos, intervalos y segmentos del ECG.

Vélez. ECG. 2da Ed. - Madrid, España .Marbán Libros.S.L. 2013 (Pág 44)



Anexo 4 - Folleto informativo del proyecto de investigación

“Caracterización cardiovascular de pacientes portadores de VIH internados en el Hospital de Clínicas en el periodo de julio - setiembre de 2017”

Somos estudiantes de 6to año de la carrera Dr. en Medicina y estamos realizando un estudio tutorizados por Dres. docentes de la Clínica Médica “A” del Hospital de Clínicas. Nuestro objetivo es describir las características cardiovasculares de los pacientes portadores de VIH, para obtener datos y conocer la situación de esta población con el fin de generar nuevo conocimiento.

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) infecta las células del cuerpo y disminuye las defensas, dejándolo débil para poder combatir infecciones y otras enfermedades. Existe un tratamiento para este virus llamado Terapia Antirretroviral (TARV) el cual sube las defensas, pudiendo disminuir las infecciones pero no protege al corazón.

En el mundo se ha visto una relación positiva entre el VIH y la enfermedad cardiovascular, sin embargo en nuestro país no existen estudios que demuestren esto.

Teniendo en cuenta que en Uruguay la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en personas mayores de 45 años y sabiendo que son múltiples los factores de riesgo asociados a ella, nosotros proponemos investigar la afectación cardiovascular en pacientes portadores de esta infección.

Para realizar el estudio será necesario revisar su historia clínica y realizarle algunos estudios. Estos son:

- ☐ Extracción de sangre: para evaluar sus defensas (carga viral y cantidad de linfocitos CD4+), y su corazón (proBNP). Siendo este un procedimiento mínimamente invasivo, cuyas consecuencias podrán ser hematoma y dolor leve en el sitio de punción.
- ☐ Electrocardiograma: estudio no invasivo, que permite valorar la función y estructura de su corazón. Se realiza colocando sensores en el tórax y extremidades. No presenta ningún riesgo ni molestia.
- ☐ Ecocardiograma: estudio no invasivo, que permite valorar la función y estructura de su corazón, mediante un equipo ecográfico. No presenta ningún riesgo ni molestia.

Los estudios se realizarán en el Hospital de Clínicas mientras esté internado y serán gratuitos. Si usted ya cuenta con el examen de sangre realizado en el último mes, o con los otros estudios realizados en los últimos 6 meses, se valorará la posibilidad de no repetirlos.

Toda información recabada será utilizada únicamente con fines académicos y será anónima, asegurando la privacidad de sus datos personales. Dichos estudios le serán de utilidad dado que le permitirán conocer el estado y funcionamiento de su corazón.



La participación en el estudio es voluntaria, y no recibirá ningún dinero a cambio. Usted podrá negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento que desee sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en su atención médica. Además podrá conocer los resultados de todos los estudios que se le realizaron. Los mismos serán entregados por los médicos de sala, quedando a su criterio ofrecer e iniciar un tratamiento específico de acuerdo a los resultados.

Usted tendrá el tiempo que necesite para decidir su participación en el estudio y consultar con familiares o equipo médico.

Por cualquier pregunta que quiera realizar estamos a las órdenes.

Teléfono de contacto: 24805901

Email: climeda@hc.edu.uy

Estudiantes a cargo de la investigación: Br. Daniela Ema Barcala, Br. Lucas Bentancor, Br. Ana Laura de Sosa, Br. Mariana Mello, Br. Leticia Peluffo, Br. Alejandro Vital.

Docentes a cargo: Dr. Rodrigo Andrade, Dra. Selva Romero.



Anexo 5 - Consentimiento informado

“Caracterización cardiovascular de pacientes portadores de VIH internados en el Hospital de Clínicas en el periodo de julio - setiembre de 2017”

Como paciente fui informado en forma clara y completa sobre la presente investigación comprendiendo todos los procedimientos clínicos.

Dejo constancia de mi libre voluntad en participar de este estudio de investigación, dejando mi consentimiento expreso para: revisión de mi historia clínica, extracción de sangre periférica para control de la carga viral, recuento de la población linfocitaria y proBNP; electrocardiograma y ecocardiograma.

Firma Paciente / Tutor _____

Aclaración _____

Cédula _____

Fecha __/__/__

Firma del investigador _____

Estudiantes a cargo de la investigación:

Br. Daniela Ema Barcala

Br. Lucas Bentancor

Br. Ana Laura de Sosa

Br. Mariana Mello

Br. Leticia Peluffo

Br. Alejandro Vital

Docentes a cargo:

Dr. Rodrigo Andrade

Dra. Selva Romero

Teléfono de contacto: 24805901

Email: climeda@hc.edu.uy

Anexo 6 - Paraclínica de los pacientes incluidos

Paciente	Sexo	Edad	Carga Viral	CD4+	ECG	Ecocardiograma	Pro BNP
1	M	62	✓	✓	✓	✓	✓
2	M	28	✓	✓	✓	✓	✓
3	M	48	✓	✓	✓	✓	✓
4	M	32	✓	✓	✓	✓	✓
5	M	42	✓	✓	✓	✓	✓
6	M	27	✓	✓	✓	✓	✓
7	F	29	✓	✓	✓	✓	✓
8	F	31	✓	✓	✓	✓	✓
9	M	54	✓	✓	✓	✓	✓
10	F	31	✓	✓	✓	✓	✓
11	F	37	✓	✓	✓	✓	✓
12	M	45	✓	✓	✓	✓	✓
13	M	21	✓	✓	x	✓	✓
14	F	46	✓	✓	x	x	✓
15	M	32	x	x	✓	x	✓
16	M	44	✓	x	x	x	✓
17	M	32	x	✓	x	✓	✓
18	M	34	x	x	x	x	✓

Tabla 1. Paraclínica de los pacientes incluidos.