

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES IMPLICADOS EN EL AUMENTO DE
LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA EN UNA COHORTE DE
PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH-1.**

TESIS DOCTORAL

MARTA POMBO JIMÉNEZ



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: Marta Pombo Jiménez

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Universidad de Málaga

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Pediatría

Don Julián Olalla Sierra, Profesor Colaborador Honorario de Farmacología de la Universidad de Málaga y Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que presenta Doña MARTA POMBO JIMÉNEZ sobre “título de la tesis” ha sido realizado bajo mi dirección y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctora.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en Málaga a quince de abril de dos mil quince.

Fdo. Dr. Julián Olalla Sierra.

Universidad de Málaga

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Pediatría

Don Francisco Martos Crespo, Profesor Titular de Farmacología de la Universidad de Málaga,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que presenta Doña MARTA POMBO JIMÉNEZ sobre “título de la tesis” ha sido realizado bajo mi dirección y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombra la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctora.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en Málaga a quince de abril de dos mil quince.

Fdo. Dr. Francisco Martos Crespo

**A Julio, mi
compañero siempre y a
mis niños queridos,
Juan, Carlos y Marta.**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr Julián Olalla, especialista en Medicina Interna y adjunto al Departamento de Medicina Interna de la Agencia Sanitaria Costa del Sol, sin cuyo esfuerzo y empeño no hubiera sido posible este trabajo.

Al Dr Ruiz Mateas, Director de Área de Gestión de Cardiología de la Agencia Sanitaria Costa del Sol, por su confianza depositada en mi labor como profesional y su apoyo en éste y otros proyectos.

A la Dra Regina Dalmau, especialista en cardiología, adjunta al Servicio de Cardiología del Hospital de la Paz de Madrid, y compañera desde el inicio en este camino de la Cardiología, por su amistad, su fortaleza y su ejemplo como médico y persona.

A la Dra Arantza Martín, Dra Elena Mendía, Dra María Molina y Dra Ainhoa Arenaza, compañeras de Universidad y de vida, por su apoyo incondicional y por tantos momentos compartidos.

A mis padres, sin cuyo esfuerzo, ejemplo y generosidad nunca habría llegado a ejercer mi profesión.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. BREVE RESEÑA HISTÓRICA.....	14
1.2. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DEL VIH.....	14
1.2.1. LA INFECCIÓN VIH COMO UNA ZONOSIS.....	14
1.2.2. ESTRUCTURA DEL VIH.....	15
1.2.3. CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH.....	16
1.3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN.....	18
1.3.1. Transmisión del virus.....	18
1.3.2. Infección Primaria.....	19
1.3.3. Seroconversión.....	19
1.3.4. Periodo de latencia clínica.....	20
1.3.5. Infección sintomática temprana.....	20
1.3.6. Sida.....	21
1.3.7. Progresores lentos.....	22
1.3.8. Controladores de élite.....	22
1.4. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN.....	22
1.4.1. Fundamentos.....	22
1.4.2. Parámetros para guiar el TARGA.....	23
1.4.2.1. Linfocitos CD4.....	24
1.4.2.2. Carga viral plasmática.....	26
1.4.3. Tratamiento antirretroviral inicial.....	26
1.4.3.1. Efectos del TARGA en la reducción de la mortalidad y el Sida.....	26
1.4.3.2. Efectos del TARGA en la morbilidad asociada a la infección VIH.....	27
1.4.3.3. Combinaciones de fármacos en el TARGA inicial.....	28
1.4.4. Efectos adversos del TARGA.....	30
1.4.4.1. Toxicidad mitocondrial.....	30
1.4.4.2. Reacciones de hipersensibilidad.....	30
1.4.4.3. Hepatotoxicidad.....	30
1.4.4.4. Trastornos neuropsiquiátricos.....	31
1.4.4.5. Nefrotoxicidad	31

1.4.4.6.	Anomalías de la distribución de la grasa corporal.....	31
1.4.4.7.	Otros afectos adversos.....	31
1.5.	RIESGO VASCULAR E INFECCIÓN VIH.....	32
1.5.1.	Evidencias Clínicas de eventos vasculares en población con infección VIH.....	32
1.5.2.	Papel del VIH como factor de riesgo vascular.....	34
1.5.3.	Inhibidores de la Proteasa y riesgo vascular.....	35
1.5.4.	Análogos de nucleósido/nucleótido y riesgo vascular.....	36
1.5.5.	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido y riesgo vascular.....	38
1.5.6.	Inhibidores de la integrasa	38
1.5.7.	Inhibidores del correceptor CCR5.....	38
1.6.	INFECCION VIH Y APARATO CARDIOVASCULAR.....	39
1.6.1.	Miocardiopatía dilatada.....	39
1.6.2.	Derrame pericárdico.....	41
1.6.3.	Endocarditis.....	42
1.6.4.	Hipertensión Pulmonar.....	42
1.7.	HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA	43
1.7.1.	Diagnostico de HVI.....	44
1.7.1.1.	Diagnóstico electrocardiográfico.....	45
1.7.1.2.	Diagnóstico ecocardiográfico.....	48
1.7.1.2.1.	Cálculo de medidas lineales y volumétricas del VI.....	49
1.7.1.2.2.	Cálculo de la masa ventricular izquierda.....	54
1.7.1.2.2.1.	Medición en modo 2D.....	55
1.7.1.2.2.2.	Medición en modo M.....	56
1.7.1.2.3.	Ajuste de la MVI por altura/área de superficie corporal..	57
1.7.1.2.4.	Valores de referencia y puntos de corte.....	58
1.7.1.2.5.	Patrones geométricos.....	61
1.7.1.3.	Diagnóstico por Resonancia Magnética Nuclear Cardíaca.....	64
1.7.2.	Influencia de factores adicionales en la determinación de la MVI.....	65
1.7.2.1.	Sexo.....	65
1.7.2.2.	Obesidad.....	66
1.7.2.3.	Edad.....	67
1.7.2.4.	Raza.....	68
1.7.3.	Factores clínicos relacionados con HVI.....	70

1.7.3.1.	Presión arterial y HTA.....	70
1.7.3.2.	Diabetes y síndrome metabólico.....	75
1.7.3.3.	Otros factores relacionados.....	77
1.7.4.	Patogénesis de la HVI.....	79
1.7.4.1.	Respuesta del cardiomiocito a la sobrecarga de presión.....	81
1.7.4.2.	Estructura miocárdica en el corazón hipertrófico.....	82
1.7.4.2.1.	Cambios en el miocardio hipertrófico y repercusión clínica.....	82
1.7.4.2.2.	Mecanismos de remodelado miocárdico.....	84
1.7.5.	Implicaciones pronósticas de la HVI.....	87
1.7.6.	Tratamiento de la HVI.....	91
1.7.7.	MVI e infección VIH.....	97
2.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	108
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	110
3.1.	Diseño del estudio.....	111
3.1.1.	Tipo de estudio, ámbito temporal y geográfico.....	111
3.1.2.	Población a estudio.....	111
3.1.3.	Ecocardiografía transtorácica.....	111
3.1.4.	Variables recogidas.....	112
3.2.	Análisis estadístico.....	114
3.2.1.	Estadística descriptiva y análisis univariante.....	114
3.2.2.	Regresión logística.....	114
3.2.3.	Regresión lineal.....	114
4.	RESULTADOS.....	115
4.1.	Características demográficas.....	116
4.2.	Características clínicas de la infección VIH.....	116
4.2.1.	Antigüedad de la infección VIH.....	116
4.2.2.	Antigüedad del TARGA.....	116
4.2.3.	Pacientes Naive.....	116
4.2.4.	Clasificación de los CDC.....	117
4.2.5.	Grupos de exposición.....	117
4.2.6.	Nadir de linfocitos CD4 y linfocitos CD4 actuales.....	118
4.2.7.	Proporción de pacientes con carga viral indetectable.....	118

4.3. Parámetros de la analítica general.....	119
4.4. Coinfección por virus hepatotropos.....	120
4.5. Datos antropométricos.....	120
4.6. Factores de riesgo cardiovascular clásicos.....	120
4.6.1. Hipertensión arterial y determinación de tensión arterial en Consulta.....	120
4.6.2. Diabetes Mellitus.....	121
4.6.3. Dislipemia.....	121
4.6.4. Consumo de tabaco.....	121
4.6.5. Antecedentes de eventos vasculares en familiares de primer grado de forma precoz.....	121
4.7. Antecedentes personales de eventos vasculares.....	121
4.8. Medicación concomitante.....	122
4.8.1. Medicación cardiovascular.....	122
4.8.1.1. Antiagregantes.....	122
4.8.1.2. Anticoagulantes.....	122
4.8.1.3. Nitratos.....	122
4.8.1.4. Betabloqueantes.....	122
4.8.1.5. Antagonistas del calcio.....	122
4.8.1.6. Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina.....	122
4.8.1.7. Antagonistas del receptor de la angiotensina II	123
4.8.1.8. α antagonistas.....	123
4.8.1.9. Diuréticos.....	123
4.8.1.10. Hipolipemiantes.....	123
4.8.1.10.1. Estatinas.....	123
4.8.1.10.2. Fibratos.....	123
4.8.1.10.3. Otros.....	123
4.8.1.11. Antidiabéticos orales e insulina.....	123
4.8.2. Inhibidores de la bomba de protones.....	124
4.8.3. Antibióticos.....	124
4.8.3.1. Trimetoprim-sulfametoxazol.....	124
4.8.3.2. Tratamiento antituberculoso.....	124
4.8.3.3. Interferón pegilado y ribavirina y otros agentes antiinfecciosos.....	124
4.8.4. Medicación psiquiátrica.....	124

4.8.4.1.	Benzodiacepinas.....	124
4.8.4.2.	Antidepresivos.....	125
4.8.4.3.	Antipsicóticos.....	125
4.8.4.4.	Metadona.....	125
4.8.5.	Medicaciones de baja frecuencia de uso.....	125
4.9.	Riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años	125
4.10.	Uso de antirretrovirales	126
4.10.1.	Uso de antirretrovirales en la historia del paciente.....	126
4.10.2.	Uso acumulado de antirretrovirales.....	127
4.10.3.	Uso actual de antirretrovirales.....	129
4.11.	Masa ventricular izquierda.....	130
4.11.1.	Análisis de regresión logística.....	130
4.11.2.	Análisis de la MVI como variable continua.....	131
4.11.2.1.	Correlación de la MVI considerada de forma continua con las variables independientes continuas, exceptuando el uso acumulado de antirretrovirales.....	131
4.11.2.2.	Asociación de las variables independientes categóricas con la MVI considerada de forma continua.....	133
4.11.2.2.1.	Sexo.....	133
4.11.2.2.2.	Naive.....	133
4.11.2.2.3.	Estadio de los CDC y Sida.....	134
4.11.2.2.4.	Grupo de exposición.....	134
4.11.2.2.5.	Infección por VHC y VHB.....	134
4.11.2.2.6.	Diabetes Mellitus.....	134
4.11.2.2.7.	HTA.....	135
4.11.2.2.8.	Cualquier tipo de dislipemia.....	135
4.11.2.2.9.	Consumo actual de tabaco.....	137
4.11.2.2.10.	Antecedentes personales de eventos vasculares.....	137
4.11.2.2.11.	Medicación de la esfera cardiovascular.....	137
4.11.2.2.12.	Hipolipemiantes.....	138
4.11.2.2.13.	Antidiabéticos orales.....	138
4.11.2.2.14.	Medicación psiquiátrica.....	138
4.11.2.2.15.	Otros fármacos.....	138
4.11.2.2.16.	Uso acumulado de antirretrovirales.....	138
4.11.2.2.17.	Uso actual de antirretrovirales.....	140
4.11.2.2.18.	Uso de antirretrovirales en la historia del paciente.....	141

4.11.2.2.19. Análisis multivariante.....	143
4.11.3. Análisis de los patrones de remodelado miocárdico.....	143
5. DISCUSIÓN.....	151
5.1. Principales hallazgos.....	152
5.1.1. Factores demográficos.....	152
5.1.2. Características clínicas de la infección.....	152
5.1.3. Factores de riesgo cardiovascular.....	152
5.1.4. Medicación.....	152
5.1.5. Riesgo cardiovascular de la cohorte a 10 años.....	153
5.1.6. Uso de antirretrovirales.....	153
5.1.7. MVI considerada como variable cualitativa: análisis de los factores asociados a su incremento.....	153
5.1.8. MVI considerada como variable cuantitativa: análisis de los factores asociados a su incremento.....	155
5.1.9. Patrones geométricos.....	156
5.2. Sesgos.....	157
5.2.1. Error aleatorio.....	157
5.2.2. Error sistemático.....	158
5.2.2.1. Sesgo de selección.....	158
5.2.2.2. Sesgo de clasificación.....	159
5.2.2.3. Sesgo de indicación.....	162
5.3. Comparación con otros estudios.....	165
6. CONCLUSIONES.....	178
7. BIBLIOGRAFÍA.....	180
8. ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	204
9. ANEXO 2: PUBLICACIONES.....	207

1. INTRODUCCIÓN

1. 1. BREVE RESEÑA HISTÓRICA

En 1981 se comunican los primeros casos de neumonía por *Pneumocistis jirovecii*, entonces *Pneumocistis carinii*, en varones residentes en Estados Unidos. En todos ellos se detectaban unos bajos niveles de linfocitos CD4 y la mortalidad descrita fue de cerca del 75%¹. Dos años más tarde se procedía al aislamiento del virus responsable de la inmunodeficiencia de dichos pacientes: el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)². Tan solo cuatro años después se introducían los primeros antirretrovirales, y en 1996 se comenzaron a combinar entre sí dichos fármacos, constituyendo lo que a partir de entonces se conoce como terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Tras la introducción del TARGA se observó una caída de en torno al 80% en las hospitalizaciones, los diagnósticos de Sida y la mortalidad de forma progresiva^{3,4}.

Hasta 2006, la infección VIH había producido más de 35 millones de muertes en todo el mundo, constituyendo una pandemia equiparable a la gripe de 1900 o a la peste bubónica del siglo catorce⁵.

Hoy por hoy, una vez que el individuo es infectado, la erradicación del virus no es factible. Aunque los diagnósticos definitivos de Sida siguen siendo la principal causa de mortalidad entre los pacientes con infección VIH, comorbilidades como la hepatopatía crónica, las enfermedades cardiovasculares o las neoplasias no asociadas al VIH cobran cada vez más importancia como causa de morbimortalidad en estos pacientes. Además, la toxicidad del TARGA a corto y largo plazo constituye hoy una fuente de preocupación en el manejo de estos pacientes.

1.2. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DEL VIH

1.2.1. La infección VIH como una zoonosis

El VIH es un virus perteneciente a la familia de los retrovirus (*Retroviridae*), subfamilia de los lentivirus. Existen cuatro retrovirus humanos reconocidos pertenecientes a dos grupos distintos: los virus linfotrópicos de células T humanas (HTLV I y II), que son retrovirus transformadores; y los virus VIH (1 y 2), que tienen efectos citopáticos directos e indirectos.

Tanto la infección del VIH 1 como la del VIH 2 son zoonosis. Ambos virus proceden del grupo de los Virus de la Inmunodeficiencia de los simios (VIS). La especie de chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* se ha establecido como el reservorio natural del VIH-1. A través de la práctica de la caza de estos chimpancés para su consumo humano, se habría producido el salto entre especies en el ámbito geográfico de África Occidental. El VIH-2 guarda más relación filogenética con el VIS presente en el mangabey fuliginoso (*Cercocebus atis*) que con el VIH-1, avalando el salto entre especies. En los chimpancés el VIS produce un cuadro de inmunodeficiencia progresiva similar al que el VIH produce en los humanos⁶.

Son dos los virus VIH que producen infección en humanos: el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es el más extendido en nuestro medio y el más virulento. Deriva del virus del chimpancé VIScpz, habiéndose introducido en la población humana al menos tres veces, originando tres grupos diferentes: M (de *main*, en inglés, el grupo principal en cuanto a frecuencia⁷), O (de *outlier*, del que se han descrito varios centenares de casos, sobre todo procedentes de Camerún, Gabón y Guinea Ecuatorial) y N, con muy pocos casos descritos, también procedentes de Camerún. Además, en 2009 se aisló un nuevo grupo de VIH en una mujer camerunesa, recibiendo éste el nombre de grupo P⁸.

El grupo M se subdivide a su vez en diez subtipos, que se nombran de forma consecutivas con las letras del alfabeto de la A a la J, siendo el más prevalente en nuestro medio el subtipo B.

1.2.2. Estructura del VIH

El VIH-1 es una partícula icosaédrica de 80-100 nm con una estructura en tres capas: la interna o nucleoide, (que contiene el ARN más la nucleoproteína y algunas enzimas), una cápside icosaédrica y una envoltura derivada de la célula infectada, (donde se insertan las glicoproteínas del virus, lipoproteínas y los antígenos de histocompatibilidad de clases I y II).

Cada virión contiene 72 complejos de glicoproteína compuestos por trímeros de la glicoproteína externa gp 120 y de la glicoproteína transmembrana gp41. La cápside está formada por una proteína: el antígeno p24.

El genoma del VIH se conforma por dos hebras de ARN de polaridad positiva. Este ARN forma parte de un complejo proteína-ácido nucleico compuesto por la nucleoproteína p7 y la transcriptasa inversa p66. El virión contiene en sí todo el equipo

de enzimas necesario para replicarse: la transcriptasa inversa, la integrasa p32 y la proteasa p11. La mayoría de los retrovirus competentes para la replicación presentan tres genes fundamentales: *Gag* (hace referencia al antígeno de grupo), *env* (a la envoltura) y *pol* (a la polimerasa). *Gag* y *env* codifican para la nucleocápside y las glicoproteínas de la membrana viral, y *pol* para la transcriptasa inversa y otras enzimas. Además el VIH-1 presenta otros genes (*vif*, *vpu*, *vpr*, *tat*, *rev*, *nef*), que contribuyen a su complejidad genética.

1.2.3. Ciclo de replicación del VIH

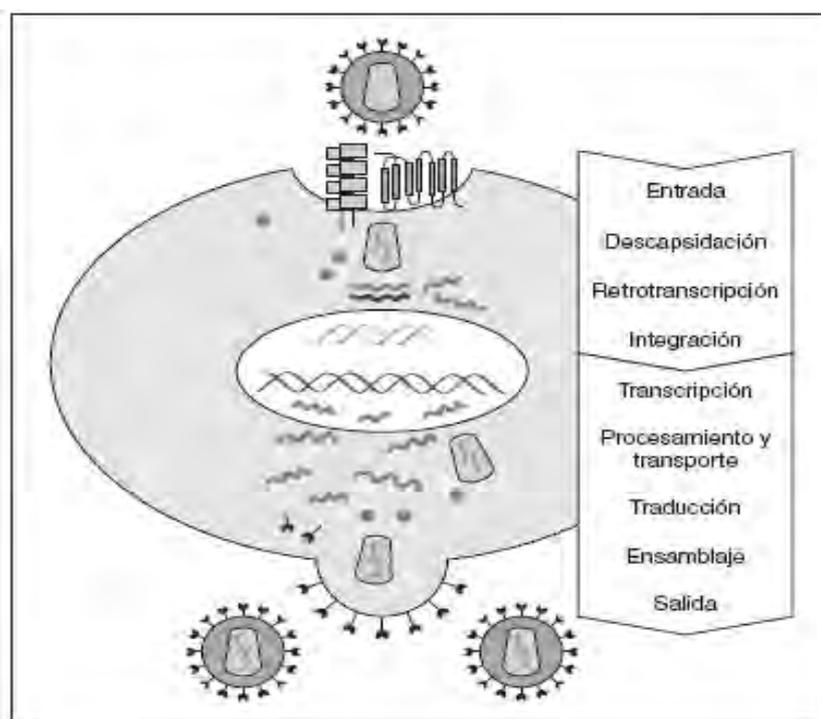


Fig.1. Ciclo de replicación del VIH

El VIH se une a la célula que va a ser infectada a través de la glicoproteína gp120, siendo su principal receptor el receptor CD4⁹, una glicoproteína monomérica que se detecta en torno al 60% de los linfocitos T, en los precursores de las células T de médula ósea y timo, en los monocitos, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas, células de Langerhans y células de la microglía del sistema nervioso central. En los primeros días de la infección la replicación viral es masiva, y se estima que en una semana todos los órganos linfoides del individuo han quedado infectados¹⁰, siendo los grandes reservorios de la infección.

Cuando gp 120 se une al receptor CD4, experimenta cambios en su conformación que hacen posible su unión a una de las dos familias de receptores de

quimiocinas (CCR5, CXCR4)¹¹. El virus se une a uno u otro correceptor en función de la secuencia de su envoltura. Según el correceptor que use el virión, se clasifica en tres grupos: R5 (usa exclusivamente el correceptor R5), X4 (usa exclusivamente el correceptor CXCR4) y R5X4 o dual (puede usar cualquiera de los dos correceptores). Tras la unión con el correceptor, se produce la fusión de la membrana celular con la viral y el vertido de la cápside en el interior de la célula.

La cápside se desensambla de forma parcial, liberándose el ARN monocatenario que es transcrito a ADN de doble hebra gracias a la transcriptasa inversa o retrotranscriptasa viral. Este ADN de doble cadena se asocia a factores celulares y virales formando el complejo de preintegración, que se transporta al núcleo de la célula y se integra en el genoma de la célula hospedadora. A partir de ese momento, el virus puede permanecer latente o dar paso a su replicación con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada. Precisamente, el inicio de la replicación viral va a depender de factores celulares como ReL/NF- κ B¹², que se activan tan solo cuando el linfocito T es activado. Una vez activada la replicación, la proteína viral Tat estimulará dicho proceso y otra proteína viral (rev) hará posible el transporte del ARNm al citosol celular. Tras su síntesis, las proteínas virales deben ser procesadas por proteasas virales y celulares antes de su ensamblaje.

El virus inducirá una linfopenia CD4 progresiva a través, sobre todo, de un efecto citopático directo (se estima que diariamente se destruyen 10^8 linfocitos CD4 por efecto citopático directo en el individuo infectado¹³), destrucción por mecanismos inmunológicos (el linfocito infectado expresa en su superficie partículas virales, convirtiéndose en diana de los linfocitos citotóxicos¹⁴), apoptosis (tanto por vía intrínseca por la unión de factores como el factor de necrosis tumoral -TNF-, como por la extrínseca por alteración de la permeabilidad de la pared mitocondrial), redistribución linfocitaria (una vez establecida la infección, gran parte de los linfocitos CD4 quedan “atrapados” en los ganglios linfáticos, estos son los que van a quedar liberados de forma precoz con el inicio del TARGA efectiva antes de que se verifique una verdadera repoblación celular¹⁵) y la hiperactivación y agotamiento del sistema inmune. La vida media del VIH en suero es de 1.2 días, de 24 h intracelularmente, y de 6 horas como virus extracelular, lo que implica que aproximadamente el 30% del montante de virus de una persona se renueva diariamente.

1.3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN VIH

Las fases de la historia natural de la infección VIH-1 son:

1. Transmisión del virus.
2. Infección primaria.
3. Seroconversión.
4. Período clínico latente con o sin linfadenopatía generalizada persistente (LGP).
5. Infección VIH sintomática temprana.
6. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida).

La historia natural de la infección por VIH hizo que se adoptara un sistema de clasificación de la infección, propuesto en 1993 por los *Centers for Diseases Control* de Estados Unidos¹⁶, y se refleja en la tabla 1.

Niveles de linfocitos CD4	A (asintomático, LGP, o infección aguda)	B (sintomático (no A, no C))	C (evento definitorio de Sida)
>500 cél/μl (≥29%)	A1	B1	C1
200-499 cél/μl (14-28%)	A2	B2	C2
<200 cél/μl (<14%)	A3	B3	C3

Tabla 1. Clasificación de la infección VIH

1.3.1. Transmisión del virus

El VIH se adquiere a través de contactos sexuales, exposición a sangre contaminada o por transmisión perinatal. Los principales factores de riesgo para la transmisión son:

1. Carga viral del VIH: a mayor carga viral de la fuente, mayor es la probabilidad de infección del individuo expuesto¹⁷, por cada incremento de la carga viral de un logaritmo decimal, la probabilidad de contagio se multiplica por 2.45. En el caso de los contagios por vía sexual, se estima que buena parte de los casos son transmitidos por individuos con infección primaria, con cargas virales muy elevadas¹⁸.
2. Enfermedades de transmisión sexual: la presencia de úlceras genitales multiplica por 4 la posibilidad de contagio¹⁷.

3. Ausencia de circuncisión: se asocia a mayor probabilidad de contagio tanto en contactos hetero como homosexuales¹⁷.

La posibilidad de contagio en función de la exposición¹⁹ queda reflejada en la tabla 2.

Tipo de exposición	Riesgo estimado de transmisión del VIH (%)
Transfusión de sangre (una unidad)	90-100
Recepción anal	0.1-3
Recepción vaginal	0.1-0.2
Penetración vaginal	0.03-0.09
Penetración anal	0.06
Sexo oral-genital receptivo	0-0.04
Pinchazo percutáneo con aguja	0.3
Compartir material de inyección	0.67
Exposición de mucosas	0.09

Tabla 2. Riesgo de contagio según la exposición

1.3.2. Infección primaria

Es sintomática en más de la mitad de los casos, siendo sus síntomas similares a los de una viriasis común, sobre todo a una mononucleosis o una meningoencefalitis viral. Los más comunes son la fiebre, adenopatías, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias²⁰. La intensidad de los síntomas y la duración de los mismos (>14 días) se asocian a una mayor rapidez en la progresión a Sida²¹.

1.3.3. Seroconversión

Tras la primoinfección, existe un período de ventana en el que no se detecta respuesta humoral específica, coincidiendo con niveles elevados de carga viral, aunque ya comienza la respuesta celular clonal. Después del período ventana se produce la positivización de la serología VIH.

Tras este período disminuye la carga viral hasta un nivel que refleja el equilibrio entre el virus y el sistema inmune, siendo este nivel un factor pronóstico en la evolución del paciente. Comienza así la fase crónica de la infección. En la fase avanzada de la infección decaen tanto la respuesta humoral como la celular, con aumento progresivo de la carga viral y disminución de los linfocitos CD4. Esta evolución se refleja en la figura 2.

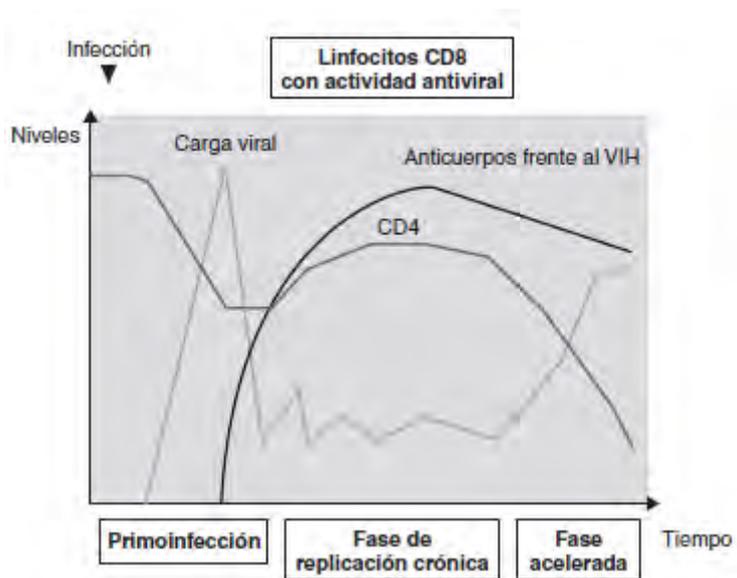


Fig.2. Evolución de la carga viral y respuesta humoral y celular

1.3.4. Período de latencia clínica

El paciente permanece asintomático, salvo por la presencia a veces de adenopatías. La linfadenopatía generalizada persistente propia de esta fase, se define como la presencia de adenopatías en al menos dos territorios no contiguos, excluidas las regiones inguinales.

Durante este período, la cifra de linfocitos CD4 cae, como media, en torno a 50 células/ μ l por año, relacionado siempre con los niveles de carga viral^{22,23}. Sin embargo, los progresores lentos mantienen generalmente altos niveles de linfocitos CD4.

1.3.5. Infección sintomática temprana

Se corresponde con la categoría B de la clasificación de los CDC de 1993. Se corresponde con presencia de infecciones como la candidiasis vaginal persistente o frecuente, leucoplasia oral vellosa, herpes zóster que afecta a más de un dermatoma o

más de un episodio, displasia cervical, carcinoma cervical *in situ*, síntomas constitucionales (como fiebre o diarrea) de más de un mes de duración, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria pélvica, listeriosis, angiomatosis bacilar, neuropatía periférica o aftas.

1.3.6. Sida

Las condiciones definitorias de caso Sida son:

- Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones.
- Cáncer de cérvix invasivo.
- Coccidiomicosis extrapulmonar.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis con diarrea de al menos un mes de duración.
- Infección por Citomegalovirus en un órgano diferente de ganglios linfáticos, hígado, bazo.
- Herpes simples con úlcera mucocutánea de más de un mes de duración o esofagitis, bronquitis o neumonitis.
- Histoplasmosis extrapulmonar.
- Demencia asociada a VIH.
- Síndrome consuntivo asociado al VIH.
- Isosporiasis con diarrea de al menos un mes.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma cerebral primario.
- Linfoma no Hodgkin fenotipo B o indeterminado, de células pequeñas no hendidas o inmunoblástico.
- Infección diseminada por *Mycobacterium avium complex* o *M. kansasii*.
- Infección diseminada por *Mycobacterium tuberculosis*.
- Tuberculosis pulmonar.
- Nocardiosis.
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.
- Neumonía bacteriana de repetición (dos o más en un año).
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Septicemia recidivante por *Salmonella* (no tifoidea).
- Estrogiloidosis extraintestinal.
- Toxoplasmosis cerebral.

1.3.7. Progresores lentos

Se definen como pacientes con infección VIH conocida al menos desde hace 13 años, sin tratamiento antirretroviral, asintomáticos, linfocitos CD4 por encima de 600 células/ μ l y nivel de CD4 mantenido en los últimos cinco años. Según las series, entre un 4 y un 7% de los pacientes infectados son progresores lentos. En ellos la respuesta citotóxica es efectiva en los primeros estadios de la infección²⁴ y la arquitectura del ganglio linfático está preservada.

1.3.8. Controladores de élite

Son individuos con infección VIH en los que no se logra detectar viremia por métodos ultrasensibles (<50 copias/ml) y mantienen altos niveles de linfocitos CD4. Se da en uno de cada trescientos infectados. Se especula sobre si son individuos infectados por virus defectivos o si son las características de la respuesta inmune del individuo las que condicionan su aparición.

1.4. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN VIH

1.4.1. Fundamentos

A finales de 2014 se dispone en España de 25 fármacos antirretrovirales (ARV) frente al VIH englobados en 7 familias:

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN): zidovudina (AZT), didanosina (ddl), estavudina (d4T), abacavir (ABC), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC).
2. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótido (ANt): tenofovir (TDF).
3. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINAN): efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), etravirina (ETV) y rilpivirina (RPV).
4. Inhibidores de la proteasa (IP): saquinavir (SQV), nelfinavir (NFV), indinavir (IDV), fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), ritonavir (rtv), atazanavir (ATV), darunavir (DRV) y tipranavir (TPV).
5. Inhibidores de la integrasa (INI): raltegravir (RTG), elvitegravir (EVG) y dolutegravir (DTG).

6. Inhibidores del correceptor CCR5: maraviroc (MRV).

7. Inhibidores de la fusión: enfuvirtide (ENF).

El TARGA se basa, como normal general, en el uso combinado de al menos tres fármacos, lo que ha disminuido drásticamente la mortalidad, morbilidad y los costes asociados a la infección VIH⁴. La adherencia al TARGA es fundamental en la eficacia del mismo.

Los elementos básicos para decidir cuándo iniciar tratamiento y monitorizar su eficacia son la situación clínica del paciente, la cifra de linfocitos CD4 y la carga viral plasmática (CV). Existe en general una buena correlación entre la respuesta virológica, inmunológica y clínica²⁵. Una vez iniciado el TARGA, el objetivo del mismo es mantener la CV por debajo de los límites de detección habitual (<50 copias/ml) el mayor tiempo posible. Sin embargo, si se mantiene una presión selectiva de fármacos pero el VIH continúa su replicación, es inevitable la selección de cepas resistentes; en este sentido, son muy útiles las pruebas de resistencia genotípica y fenotípica.

Un TARGA eficaz logra generalmente la restitución del sistema inmune cuantitativa y cualitativamente, con mayor dificultad en pacientes de edad avanzada y cuando el deterioro previo es muy marcado²⁶.

En el caso de los IP, rfv no se usa como fármaco activo a dosis plenas, sino como cofármaco, ya que su actividad inhibidora potente sobre el citocromo P450 lleva a una disminución del metabolismo del IP al que acompaña aumentando los niveles del mismo. Hoy día se usa, según los casos, en dosis de 100 ó 200 mg diarios.

Aunque no es el propósito de esta exposición, no se puede hablar de TARGA sin incidir en la adherencia al mismo. La mala adherencia al TARGA es la primera causa de fracaso viral, relacionándose con la peor restauración inmunológica y una mayor mortalidad²⁷⁻²⁹. Se recomienda evaluar la adherencia a las 2-4 semanas de iniciado el TARGA.

1.4.2. Parámetros para guiar el TARGA

Los principales motivos para iniciar el TARGA son la reducción de morbimortalidad asociada a la infección, la recuperación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH. Como hemos dicho, los linfocitos CD4 y la CV constituyen los dos principales parámetros a la hora de indicar el TARGA.

1.4.2.1. Linfocitos CD4

Son un factor fundamental para decidir el inicio del TARGA.

No existe duda sobre la necesidad de tratar a todos los pacientes con sintomatología relacionada con la infección (eventos clínicos B o C de la clasificación CDC del 2003), puesto que el tratamiento aumenta la supervivencia. Con respecto a los pacientes asintomáticos diversos ensayos clínicos han demostrado que el riesgo de progresión y/o muerte es mayor cuando se inicia el TARGA con cifras de linfocitos CD4<350 células/ μ l, que cuando se inicia con cifras superiores a ésta. Estudios como el Art Cohort Collaboration³⁰, HIV CAUSAL³¹ o CASCADE Collaboration³², han demostrado este hecho. El debate actual se centra en si es necesario iniciar el tratamiento en pacientes con CD4>500células/ μ l. El Art Cohort Collaboration no demostró una menor progresión a SIDA o muerte en los pacientes con CD4 entre 500 y 799 células/ μ l con respecto al grupo que lo inició entre 350-500 células/ μ l. Por el contrario, los datos de la cohorte NA-ACCORD³³ sí que mostraron una mayor mortalidad entre los pacientes en los que se retrasa el inicio del TARGA hasta cifras de CD4<500 células/ μ l comparados con aquellos en los que se iniciaba más precozmente. Así, no existen datos concluyentes, si bien la tolerabilidad y la simplicidad de los regímenes actuales no justifica la demora en el inicio del tratamiento. Se ha descrito, además, una reducción en las tasas de transmisión y en nuevas infecciones, con el inicio precoz del TARGA. En cualquier caso hay determinados grupos de riesgo en los que sí se debería iniciar el tratamiento de forma precoz, como aquellos con mas posibilidad de progresión: pacientes con más de 10⁵ copias/ml y edad mayor o igual a 55 años, mujeres embarazadas, coinfectados por VHC, cirrosis hepática, riesgo vascular elevado, tumores no relacionados con el SIDA y trastornos neurocognitivos.

Por tanto se recomienda el inicio del TARGA en todo paciente infectado con el VIH para evitar la progresión de la enfermedad, disminuir el riesgo de transmisión y limitar el efecto nocivo sobre comorbilidades, si bien en función de la cifra de linfocitos CD4, varía la fuerza de la evidencia para justificar la indicación del TARGA (Tabla 3).

RECOMENDACIÓN GENERAL	
Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH ² . La fuerza y gradación de la recomendación varía según las siguientes circunstancias:	
Condición / circunstancia	Fuerza y gradación
Enfermedades B o C del CDC	<i>A-I</i>
Cifra de linfocitos T CD4+	
<350/ μ L	<i>A-I</i>
350 a 500/ μ L	<i>A-II</i>
>500/ μ L	<i>B-III</i>
Comorbilidades	
Nefropatía por VIH	
Hepatitis crónica por VHC	
Hepatitis crónica por VHB	
Edad \geq 55 años	
Riesgo cardiovascular elevado	
Trastornos neurocognitivos	
Neoplasias	<i>A-II</i>
Riesgo de transmisión	
Mujeres gestantes	<i>A-I</i>
Transmisión heterosexual	<i>A-III</i>
Transmisión sexual entre varones	

Tabla 3. Indicaciones del TARGA en pacientes con infección crónica con el VIH.

Se debe determinar el número absoluto y porcentaje de CD4 antes de iniciar el TARGA y de forma periódica para monitorizar la respuesta inmunológica la mismo. La mejor forma de valorar la restitución del sistema inmune es observar el ascenso de la cifra de linfocitos CD4 tras el inicio del TARGA, evidente sobre todo en las primeras semanas de tratamiento²⁶. Se restaura también la respuesta frente a mitógenos y antígenos memoria que permite la suspensión de la profilaxis de infecciones oportunistas³⁴.

Se consideran significativos los cambios de linfocitos CD4 cuando son de al menos un 30% de la cifra total o, si se toma como referencia el porcentaje, el cambio es de al menos un 3%.

1.4.2.2. Carga viral plasmática

La CV desciende de forma rápida con un TARGA eficaz, alcanzando su nadir a las 4-8 semanas; este nadir se correlaciona con la duración de la respuesta³⁵. Si la CV inicial es muy elevada, puede tardarse hasta 24 semanas en lograr CV indetectable (<50 copias/ml), objetivo del TARGA una vez iniciado.

Podemos definir los siguientes términos atendiendo a la respuesta virológica:

1. Respuesta virológica: caída de la CV >1 log a las 4 semanas de inicio del TARGA y CV <50 copias/ml a las 16-24 semanas.
2. Fracaso virológico: CV detectable tras 24 semanas de TARGA o detectabilidad de la CV en dos determinaciones consecutivas tras lograr ser indetectable.
3. Blips: pequeños rebotes de CV o blips que vuelven a la indetectabilidad sin cambios en el TARGA, se cree que por activación de células crónicamente infectadas. No se han relacionado de forma clara con una mayor incidencia de fracasos virales³⁶.

Se consideran cambios significativos de la CV aquéllos mayores de 0.5 log.

1.4.3. Tratamiento antirretroviral inicial

1.4.3.1. Efectos del TARGA en la reducción de la mortalidad y el Sida

Existe evidencia proveniente de ensayos clínicos sobre el beneficio del inicio del TARGA por debajo de 200 linfocitos CD4/ μ l o ante la presencia de eventos oportunistas^{37,38}. Los estudios observacionales también apoyan esta postura^{39,40}.

Entre 200 y 350 CD4/ μ l existe también evidencia proveniente de ensayos clínicos de beneficio en términos de mortalidad e incidencia de eventos oportunistas, y también de estudios observacionales²⁵.

Se han publicado los resultados del análisis de 17.517 pacientes con infección VIH asintomática provenientes de EEUU y Canadá, a los que se estratificó según la cifra de CD4 previo al inicio del TARGA³³. En concreto se comparó el estrato de inicio del TAR entre 350-500 CD4/ μ l y por otro lado los de más de 500 linfocitos CD4/ μ l. En cada estrato se comparó a los pacientes que iniciaron tratamiento antes de llegar al punto de corte (tratamiento precoz) frente aquéllos que empezaban TARGA sólo cuando llegaban al punto de corte (350 ó 500 linfocitos CD4/ μ l según el estrato,

tratamiento diferido). Al comparar el tratamiento precoz del TARGA (>500 CD4/ μ l) frente al diferido, el RR de muerte para el grupo de TARGA diferido fue de 1.94 (IC95%: 1.37-2.79).

1.4.3.2. Efectos del TARGA en la morbilidad asociada al VIH

- a) Nefropatía asociada al VIH: se ve de forma casi exclusiva en pacientes de raza negra, y constituye la principal causa de enfermedad renal terminal en pacientes VIH. Se describe independientemente del nivel de CD4, en relación con la replicación viral, y es excepcional su aparición en presencia de TARGA. Su uso una vez diagnosticada la nefropatía se asocia a aumento de la supervivencia y preservación de la función renal⁴¹.
- b) Coinfección por VHB y VHC: en los pacientes con infección VIH, la progresión de la enfermedad hepática es mayor que en mono infectados⁴². El TARGA puede disminuir la progresión de la enfermedad hepática. Además, en el caso del VHB, TDF, 3TC y FTC tienen actividad intrínseca frente a VHB. Algunos estudios sugieren que la hepatotoxicidad inducida por el TARGA es mayor cuanto más inmunodeprimido está el paciente, salvo en el caso de la NVP, en que pasa lo contrario⁴³.
- c) Enfermedades cardiovasculares: el efecto del VIH y el TARGA en las enfermedades cardiovasculares se tratará en extenso la sección 1.5.
- d) Neoplasias: la incidencia de neoplasias no definitivas de Sida está aumentada en población VIH frente a población no infectada⁴⁴. Este vínculo es mayor cuanto mayor es la inmunosupresión⁴⁵. La incidencia de neoplasias (incluso excluyendo el cáncer anal) en pacientes VIH por debajo de 500 linfocitos CD4/ μ l es significativamente mayor que en los pacientes con más de 500 linfocitos CD4/ μ l con TARGA. Este efecto se observa sobre todo en cánceres asociados a infecciones virales crónicas (VHB, VHC, HHV-8, VPH, EBV).
- e) Deterioro neurocognitivo: la introducción del TARGA conllevó una disminución drástica de la demencia asociada al VIH⁴⁶. Estudios observacionales han mostrado que el riesgo de presentar dicha condición se minimiza con cifras de más de 350 linfocitos CD4/ μ l⁴⁷.

1.4.3.3. Combinaciones de fármacos en el TARGA inicial

Las recomendaciones difieren según la sociedad científica u organismo que se consulte. En España contamos con las guías elaboradas por el Grupo de Estudio del Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica⁴⁸.

Se dividen las pautas recomendadas en “preferentes” (avaladas por ensayos clínicos, con eficacia y durabilidad óptimas, tolerancia aceptable y fáciles de usar) y “alternativas” (eficacia demostrada con menor número de pacientes, más complejas o tóxicas). Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 en el momento actual consisten en una combinación de 3 fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un INI o un ITINAN o un IP/rtv. Con estas combinaciones se puede conseguir una CV<50 copias/ml en mas del 75% de los casos a las 48 semanas.

De forma literal se expone la tabla 4 las combinaciones de fármacos recomendadas en el Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el VIH, publicado en Enero 2015.

3er Fármaco	Pautas†	Comentarios‡
Preferentes. Pautas que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras (menos fracasos virológicos y/o menos discontinuaciones por efectos adversos) y que presentan un bajo riesgo de interacciones farmacológicas. Son aplicables a la mayoría de los pacientes		
INI	ABC/3TC+DTG	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Una coformulación en un comprimido, aprobada por la EMA, no está disponible actualmente en España - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL
	TDF/FTC+DTG	<ul style="list-style-type: none"> - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL
	TDF/FTC+RAL	<ul style="list-style-type: none"> - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa
Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser sin embargo de elección en algunos pacientes		
ITINN	TDF/FTC/RPV	<ul style="list-style-type: none"> - No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Pauta que puede ser de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL (más eficaz que TDF/FTC/EFV) en especial si se desea priorizar la simplicidad - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se debe tomar siempre con una comida
	TDF/FTC/EFV	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ <200 células/μL por lo que puede ser de elección en pacientes muy inmunodeprimidos especialmente si se desea priorizar la simplicidad (si está disponible en preparado coformulado). - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN
INI	TDF/FTC/EVG/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - No indicado en pacientes con FGe <70 ml/min. Usar con precaución en pacientes con FGe <90 ml/min - Puede considerarse de elección cuando se desea priorizar la simplicidad - Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μL - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	ABC/3TC+RAL	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables
IP/r	TDF/FTC+DRV/r o DRV/COBI*	<ul style="list-style-type: none"> - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ <200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - El uso combinado de IP/r y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	TDF/FTC+ATV/r o ATV+COBI*	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ < 200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - El uso combinado de IP/r y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	ABC/3TC+ATV/r o ATV/COBI*	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Mayor potencial de interacciones que otras pautas

Tabla 4. Combinaciones de fármacos antirretrovirales

1.4.4. Efectos adversos del TARGA

Existen efectos adversos de clase y efectos adversos propios de cada fármaco. Comentaremos los que son más frecuentes o importantes, excluyendo el riesgo vascular, que se tratará en la sección 1.5.

1.4.4.1. Toxicidad mitocondrial

Engloba entidades como la neuropatía periférica, la miopatía, la cardiomiopatía inducida por AZT, pancreatitis, mielotoxicidad...Todas ellas tienen en común que el daño se produce por inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial por efecto directo de los ITIAN. El cuadro más grave lo constituye el cuadro de acidosis láctica con esteatosis hepática. Su presentación clínica es inespecífica, con astenia, disnea, insuficiencia hepática..., si no se diagnostica puede ser mortal. Tanto la clínica como la acidosis aparecen cuando el lactato es mayor de 5-10 mmol/L⁴⁹. El tratamiento exige la retirada de los ITIAN y medidas de sostén.

1.4.4.2. Reacciones de hipersensibilidad

ABC puede inducir una reacción de hipersensibilidad multiorgánica (RHS) que se manifiesta como fiebre, mialgias, síntomas abdominales y respiratorios (dolor de garganta, disnea...) y exantema, que puede ser fatal si el fármaco no es interrumpido o si se reintroduce. Se da en un 5-8% de los casos, durante las 6 primeras semanas de uso.

Los estudios farmacogenéticos han demostrado que la RHS se da entre portadores del alelo HLA B*5701. Su realización reduce al 0% las RHS confirmadas por parche cutáneo y al 3.4% las sospechas clínicas. No se debe usar ABC en pacientes portadores del HLA B*5701. Su negatividad no descarta la posibilidad de RHS.

Otro grupo de fármacos que puede producir hipersensibilidad son los ITINAN, en forma de exantema cutáneo, rara vez en forma de síndrome de Steven-Johnson o necrosis epidérmica tóxica. No se debe reintroducir nunca un fármaco retirado por sospecha de hipersensibilidad.

1.4.4.3. Hepatotoxicidad

Los que más frecuentemente la producen son los ITINAN clásicos (EFV y NVP). Es rara la hepatitis clínica, siendo lo habitual la elevación asintomática de

transaminasas. Debido a una mayor incidencia de hepatotoxicidad, se desaconseja el uso de NVP en varones con más de 400 linfocitos CD4/ μ L o en mujeres con más de 250 linfocitos CD4/ μ L⁵⁰.

1.4.4.4. Trastornos neuropsiquiátricos

EFV produce síntomas neuropsiquiátricos diversos (mareo, somnolencia, sueños vívidos, etc...) en algo más de la mitad de los pacientes. Suelen remitir en las primeras 2-4 semanas, siendo causa de interrupción en pocos casos. Se desaconseja su uso en pacientes con trastornos psiquiátricos mayores.

1.4.4.5. Nefrotoxicidad

TDF puede inducir toxicidad renal en un reducido grupo de pacientes. En los ensayos clínicos se ha observado el descenso no progresivo de un 10% del filtrado glomerular⁵¹. Puede producir un daño tubular que se manifiesta como un síndrome de Fanconi con disminución del filtrado glomerular⁵². Suele coincidir con otros factores de riesgo para disfunción renal. IDV y ATV (menos frecuentemente) pueden producir nefrolitiasis por depósito de cristales.

1.4.4.6. Anomalías de la distribución de la grasa corporal

La lipodistrofia se caracteriza por la pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y acúmulo de grasa perivisceral, en abdomen, mamas y cuello (lipohipertrofia). La lipoatrofia se relaciona sobre todo con los análogos de timidina. Las pautas con d4T o AZT presentan un mayor riesgo de lipoatrofia, y su cambio a TDF o ABC se relaciona con leve mejoría⁵³.

1.4.4.7. Otros efectos adversos

La incidencia de fracturas óseas, osteopenia y osteoporosis está aumentada en la población infectada respecto a la no infectada, jugando un papel en dicho aumento de la incidencia tanto el propio VIH como el TARGA⁵⁴. TDF ha sido asociado a una mayor disminución de densidad mineral ósea que ABC. EFV es teratogénico, contraindicándose en el primer trimestre de gestación.

1.5. RIESGO VASCULAR E INFECCIÓN VIH

Con la instauración del TARGA no sólo se ha asistido a una drástica disminución de la morbimortalidad de los pacientes infectados por el VIH, sino que, a través de los años, hemos observado un cambio en las causas de morbimortalidad. Existen condiciones no asociadas directamente a la infección, sino más bien al envejecimiento, como los eventos vasculares, las neoplasias no asociadas al VIH, el deterioro neurocognitivo, las fracturas osteoporóticas, la hepatopatía crónica y la insuficiencia renal, que se han constituido como una causa de mortalidad conjunta mayor que los eventos Sida y se engloban bajo el acrónimo ENOS (eventos no Sida)⁵⁵. En 2010 los pacientes VIH integrantes de la cohorte D:A:D morían 2.34 veces más por este tipo de eventos no Sida que por eventos Sida⁵⁶, y de forma específica, el número de fallecimientos atribuibles a los eventos Sida (1.75 muertos por 1000 pacientes-año) era comparable al producido por eventos vasculares (1.5 muertos por 1000 pacientes-año).

Buena parte de la evidencia de estos ENOS no proviene de ensayos clínicos aleatorizados, sino de cohortes de pacientes de gran tamaño. Entre ellas merece destacar la cohorte a la que hemos hecho referencia anteriormente: la cohorte D:A:D. Esta es una cohorte observacional prospectiva que nace de la unión de once cohortes de diferentes países del entorno cultural occidental. Ya en el análisis de 2008 fueron evaluados 33.308 pacientes que sumaban un total de 178.835 pacientes-año⁵⁷.

1.5.1. Evidencias Clínicas de eventos vasculares en población con infección VIH

Al aplicar la ecuación de Framingham, usada para predecir el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en población sin infección VIH, a la población incluida en el D:A:D, se observa cómo aquéllos que nunca recibieron TARGA presentan una tendencia a un menor riesgo IAM que los que siguen tratamiento durante más de un año⁵⁸. A partir de ese año, la incidencia de IAM observada es mayor que la predicha de forma constante sin alcanzar significación estadística. Esto puede ser explicado por los factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCV): a más años de exposición al TARGA aumenta la edad, el LDL colesterol, triglicéridos, incidencia de diabetes mellitus, etc... Sin embargo, el riesgo era menor en el primer año de TARGA frente a aquéllos que nunca habían recibido tratamiento. Esto es, a partir de un tiempo de TARGA, el riesgo de IAM es mayor que el esperado si esa población no tuviera infección VIH. Otros estudios de cohortes estiman que los pacientes con infección VIH presentan un incremento de enfermedad coronaria entre 1.5 y 2 veces la de la

población no infectada⁵⁹, lo que aún no supone una gran diferencia en términos de incidencia absoluta. Los pacientes VIH suelen ser más jóvenes al diagnóstico de IAM, con mayor frecuencia de enfermedad monovasos, menores niveles de HDL colesterol y con una tasa de reestenosis de los stents coronarios mayor que los no infectados (52% vs 14%)⁶⁰.

Estas diferencias de eventos se han observado no sólo con el IAM, sino también con la Insuficiencia Cardíaca (IC) o el ictus. Respecto a este último, en Estados Unidos se ha visto como entre 1997 y 2006 los pacientes VIH ingresados por ictus crecieron del 0.09% al 0.15%, mientras que los no VIH bajaron un 7%⁶¹. En 2011 la cohorte de veteranos publicaba los resultados de seguimiento de 8486 integrantes de su cohorte, de los que un 28.2% sufrían infección por el VIH. La mediana de seguimiento era de 7.3 años y se recogieron los casos incidentes de IC de debut, de los que se registraron 286. Ninguno de ellos tenía diagnóstico previo de enfermedad coronaria. La incidencia de IC de debut fue significativamente mayor en los pacientes VIH (7.12 vs 4.82 casos por 1000 pacientes-año). Al ajustar el resultado por edad, sexo, raza, HTA, DM, consumo actual de tabaco, dislipemia, historia de abuso de alcohol o cocaína, la infección VIH mantuvo su asociación a la aparición de IC de debut con una Hazard Ratio (HR) de 1.81 (IC95%: 1.39-2.36), comparable en la magnitud de la asociación a una década de envejecimiento, o la HTA o la DM⁶².

Diferentes estudios confirman una mayor prevalencia de enfermedad vascular silente en la población VIH. Se ha comparado el grosor íntima-media carotídeo (GIMc) y medidas de distensibilidad arterial en pacientes con y sin infección VIH⁶³. Tras ajustar por los factores de riesgo vascular clásicos (FRCV), en los pacientes VIH el GIMc era un 10.8% mayor que en los controles. También era menor la distensibilidad arterial. Al comparar los pacientes con TARGA y sin TARGA, el GIMc era similar, pero la distensibilidad arterial era un 25.9% menor en los que tomaban antirretrovirales. Estudios previos habían mostrado que la infección VIH se asociaba de forma significativa a un mayor GIMc (0.91 vs 0.74 mm) y a mayor progresión de este índice al año⁶⁴. Al intentar asociar los diferentes componentes del TARGA con el GIMc, un estudio observacional sobre 538 pacientes infectados encontró una asociación entre una mayor exposición a TDF y un menor GIMc (-0.0094 mm/año de exposición)⁶⁵.

El contenido coronario de calcio, predictor independiente de eventos vasculares y de la extensión de la placa de ateroma coronario⁶⁶, ha sido también evaluado en población infectada por VIH frente a seronegativos. Ajustando por FRCV,

el análisis de la cohorte MACS establece que la calcificación coronaria es más frecuente en la población VIH (Odds Ratio-OR- de 1.35, IC95%: 0.7-2.6)⁶⁷.

1.5.2. Papel del VIH como factor de riesgo vascular

La replicación del VIH puede incrementar la incidencia de eventos vasculares. El estudio SMART⁶⁸ fue un ensayo clínico aleatorizado en el que se administraba TARGA a un grupo de pacientes de forma continua, mientras que al otro grupo se les interrumpía el TARGA cuando los linfocitos CD4 llegaban a 350, volviéndose a introducir cuando caían a 250 células/ μ l. Dicho estudio observó como los pacientes aleatorizados a interrupción estructurada del TARGA presentaban una incidencia de eventos vasculares mayores o fatales 1.6 veces la del grupo control (IC95%: 1-2.5).

La infección VIH supone un estado inflamatorio crónico nunca completamente revertido, con una mayor expresión de marcadores de disfunción endotelial y de activación plaquetaria, que descienden con el TARGA efectivo^{69,70}. La incidencia de eventos trombóticos es mayor que en los no infectados⁷¹, derivado de una mayor presencia de factores procoagulantes (como el factor tisular) y una depleción de los factores anticoagulantes. Pero existen otros mecanismos: la seroconversión se asocia a un descenso de los niveles de HDL y LDL colesterol. El HDL colesterol realiza el transporte reverso del colesterol desde las células periféricas hacia el hígado, iniciado por la activación de proteínas específicas a nivel de macrófagos (ABCA-1). La proteína viral Nef regula a la baja la expresión de estas proteínas, favoreciendo el acúmulo macrofágico de colesterol. Los pacientes infectados presentan menor vasodilatación arterial que los no infectados, y niveles de vasodilatación dependientes del endotelio similares a los no infectados 25 años mayores. Además, el VIH disminuye la capacidad fibrinolítica del endotelio.

Hay también una mayor prevalencia de síndrome metabólico en población VIH sin TARGA respecto a los no infectados, como se ha observado en población mediterránea⁷² (OR 2.2, IC95%: 1.5-3.3), aunque no todos los estudios coinciden en este punto. Por otro lado, la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha relacionado con la presencia de insulinoresistencia.

El metaanálisis⁷³ de Islam establece, a través de la comparación de 82.762 infectados vs 1.493.403 no infectados, un riesgo relativo (RR) para eventos isquémicos: enfermedad isquémica cardíaca y enfermedad cerebrovascular de 1.61 (IC95%: 1.43-1.81).

1.5.3. Inhibidores de la Proteasa y riesgo vascular

La primera entrega del D:A:D⁷⁴ apuntaba ya a una HR de IAM por año de TARGA de 1.26 (IC95%: 1.12-1.41). En el siguiente corte, se observó un riesgo acumulado por año de tratamiento de 1.16 (IC95%: 1.1-1.23). En el corte dado a conocer en 2009 sólo se incluyeron en el análisis aquellos ARV que aportaran en torno a 30.000 pacientes/año, lo que a efectos de los IP cumplían indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), saquinavir (SQV) y lopinavir/ritonavir (LPV/r). Se dividió la exposición a ARV en acumulada (por cada año de uso) y reciente (si se usaba actualmente o en los seis meses previos al corte o a sufrir un evento). Se observó una asociación entre el uso acumulado de LPV/r (HR: 1.09, IC95%: 1.01-1.18) e IDV (HR: 1.08, IC95%: 1.02-1.14) con la incidencia de IAM, tras ajustar el análisis por los FRCV, linfocitos CD4 y carga viral. Por otro lado, un estudio francés de casos-controles comparó el uso de ARV en pacientes con IAM vs no infartados, apareados por edad, sexo y hospital. Al analizar los IP, se observaba una OR de IAM por año de uso de LPV/r de 1.38 (IC95%: 1.10-1.74), y para amprenavir (APV) y fosamprenavir (FPV) de 1.55 (IC95%: 1.20-1.99)⁷⁵.

Los IP clásicos se han asociado a un aumento medio de colesterol total (CT) de un 66%, de los triglicéridos (TG) de un 88% y del LDL colesterol del 37%⁷⁶. Pero los IP más recientes (DRV-rtv, ATV-rtv) han mostrado mejor perfil lipídico. DRV-rtv ha demostrado un incremento porcentual de los TG del 12% frente a un 50% de LPV-rtv ($p < 0.001$) en pacientes naive a 96 semanas⁷⁷. A 192 semanas LPV-rtv y DRV-rtv muestran un perfil similar en cuanto al aumento de HDL y LDL colesterol, con menor incremento de TG en los pacientes aleatorizados a DRV-rtv⁷⁸. En la comparación de ATV-rtv vs LPV-rtv en pacientes naive, ambos junto con tenofovir y emtricitabina, a 96 semanas se verificaron diferencias en los cambios porcentuales de CT (8.9% menos en la rama de ATV-rtv), colesterol no-HDL (9.7% menos) y TG (24.5% menos)⁷⁹. ATV ha demostrado en simplificación proveniente de otros IP (sobre todo LPV-rtv y NFV) mejoría estadísticamente significativa del CT (descenso de un 15% con ATV vs 3% en el comparador), TG (descenso del 33% frente a incremento del 9%) y del colesterol no HDL (descenso del 18% vs 3%)⁸⁰. En otro estudio de simplificación a ATV/rtv frente a mantenimiento de LPV-rtv, ATV-rtv disminuyó los TG y CT de 51 mg/dl y 19 mg/dl respectivamente⁸¹. Existe ya evidencia proveniente del D:A:D en torno a ATV-rtv, sin que se haya encontrado asociación entre su uso acumulado o reciente con la aparición de eventos isquémicos⁸². No existe todavía ese tipo de evidencia con DRV-rtv, permaneciendo a la espera de que se incluya en siguientes análisis de este estudio.

1.5.4. Análogos de nucleósido/nucleótido (ITIAN) y riesgo vascular

En 2008, el estudio D:A:D concluyó que algunos análogos de nucleósidos se comportaban como factor de riesgo independiente para la ocurrencia de IAM⁸³. En ese momento se había analizado un total de 157.912 pacientes/año, con una tasa de incidencia de 3.3 IAM por 1000 pacientes/año. Se incluyeron en el análisis AZT, d4T, ddl, 3TC y abacavir (ABC). Se ajustó el análisis por FRCV, CD4, carga viral y por el RV a 10 años (ecuación de Framingham), exposición a IP e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN). Se incluyeron las interacciones entre ITIAN e IP o ITINAN y, por último, se excluyeron los IAM acontecidos en los dos primeros meses de uso de ABC (por una posible interferencia de la reacción de hipersensibilidad). Las características basales de los pacientes eran similares, salvo que la proporción de pacientes de riesgo vascular intermedio y alto era algo mayor en los que usaron ABC. Tras este análisis, el uso reciente de ddl mostró una HR de IAM de 1.49 (IC95%: 1.14-1.95), y abacavir de 1.9 (IC95%: 1.47-2.45). Existía interacción entre el RV alto y el uso de ABC, de forma que el riesgo absoluto era más alto en los pacientes de alto RV, pero el relativo era mayor en los de RV bajo. Se asoció también el uso de AZT y d4T a una mayor incidencia de diabetes. En el corte publicado en 2009, se incluyeron un total de 178.835 pacientes/año, tenofovir (TDF) entró en el análisis y se confirmó una HR de IAM para la exposición reciente a ddl de 1.41 (IC95%: 1.09-1.82), a ABC de 1.68 (IC95%: 1.33-2.13), y para la acumulada a ABC de 1.07 (IC95%: 1.01-1.14). La edad media de los infartados era de 49 años frente a 44 años en los no infartados.

Los resultados del estudio casos-control francés mencionado previamente apuntaban también a esta relación, con el uso reciente de ABC (<6 meses) en el primer año de exposición (OR IAM: 1.97, IC95%: 1.09-3.56)⁷⁵. Un estudio prospectivo de cohortes danés encontró también una OR de 2 para hospitalización por IAM en los pacientes que usaban abacavir frente a los que no lo usaban⁸⁴.

Se han publicado estudios que no apoyan estas evidencias. Así por ejemplo el ACTG A5001, que reúne pacientes naive provenientes de 5 ACTG, de 37 años de edad media, en los que ABC se compara frente a otros ITIAN sumando 10.272 pacientes/año, en los que se diagnosticaron 27 IAM⁸⁵. La Food and Drug Administration (FDA) llevó a cabo un metaanálisis con los resultados de ensayos clínicos provenientes tanto del ámbito de la industria farmacéutica como de investigadores independientes en lo que ABC se comparaba en triple terapia con otros

ITIAN en pacientes naive, sin que encontrara asociación de su uso reciente o acumulado con mayor incidencia de IAM⁸⁶. La edad de estos pacientes y el seguimiento de los mismos era mucho menor que la de los estudios de cohorte referidos.

Una crítica común al estudio D:A:D es que no controla las asociaciones por la presencia de disfunción renal. Dado que TDF presenta limitaciones de uso en ese tipo de pacientes, pudiera estar dándose un sesgo de indicación que afectara la relación entre el uso de ABC y los eventos vasculares. La cohorte de veteranos diseñó un estudio de seguimiento sobre pacientes naive que iniciaban tratamiento antirretroviral entre 1997 y 2007, con la misma metodología que el estudio D:A:D, pero incluyendo también los resultados de filtrado glomerular y la proteinuria en el análisis de regresión logística⁸⁷. Se incluyeron 10.931 pacientes (60.588 pacientes-año), confirmando la asociación del uso reciente de ABC con la aparición de eventos isquémicos (HR: 1.48, IC95%: 1.08-2.04) y asociando el uso reciente de TDF con la aparición de IC (HR: 1.82, IC95%: 1.02-3.24).

El estudio SMART realizó un subanálisis de los pacientes aleatorizados al brazo de TARGA continuado, observando la incidencia de IAM y diversos objetivos compuestos (que incluían también, por ejemplo, el ictus o la insuficiencia cardíaca), y encontrando siempre una HR significativamente mayor en el grupo asignado a abacavir al inicio del estudio⁸⁸. En concreto, la HR para IAM en los asignados a ABC fue de 4.25 (IC95%: 1.39-13). Existía una tendencia no significativa a una mayor incidencia de IAM en el grupo de ABC en aquellos pacientes con cinco o más FRCV y en los que presentaban anomalías basales en el electrocardiograma. Se apuntaba una explicación proinflamatoria del aumento de eventos con ABC: en los pacientes asignados a éste al inicio del estudio, los niveles de IL-6 y PCR-US eran mayores que en el resto de pacientes. Pero el estudio HEAT⁸⁹, doble ciego y aleatorizado a 96 semanas que comparaba ABC+3TC+LPV/r vs TDF+FTC+LPV/r, demostró que en ambas ramas se producía descenso de similar magnitud de IL-6 y PCR-US; estudios posteriores no han podido demostrar tampoco diferencia en el descenso de biomarcadores relacionados bien con la inflamación⁹⁰, la coagulación, la adhesión endotelial (dímeros D, el fibrinógeno, la interleuquina 6, los amiloides P y A, etc...). Han surgido otras explicaciones como la hiperreactividad plaquetaria (mayor con ABC) o el empeoramiento de la respuesta vasodilatadora arterial (peor con ABC).

1.5.5. ITINAN y riesgo vascular

Nevirapina (NVP) ha demostrado un perfil lipídico favorable⁹¹, elevando el colesterol HDL hasta un 49%. También se mostró como factor protector frente a nuevos casos de diabetes en el estudio D:A:D (HR: 0.89, IC95%: 0.84-0.95). En lo que se refiere a los casos incidentes de IAM, el estudio D:A:D encuentra una HR para EFV y NVP en torno a 1 (categoría de referencia). EFV induce no sólo elevación de HDL, sino también una elevación clara de los niveles de LDL colesterol en pacientes que inician TARGA, lo que ha hecho que la Sociedad Europea de Sida (EACS) incluya la dislipemia como efecto secundario frecuente de este fármaco.

Respecto al otro ITINAN utilizado en naive, la rilpivirina, ha demostrado en pacientes naive, al compararse frente a EFV (ambos en combinación con TDF+FTC), que tiene un perfil casi neutro en cuanto a LDL colesterol, con una leve disminución de TG y un leve aumento de HDL colesterol^{92,93}.

1.5.6. Inhibidores de la Integrasa

A finales de 2013 sólo existía sólo un II comercializado en España: Raltegravir. Raltegravir ha demostrado mejor perfil lipídico (tanto en CT, como LDL, HDL colesterol y TG) que EFV en pacientes naive, ambos en combinación con TDF+FTC⁹⁴. En estrategias de simplificación desde IP-rtv, ha demostrado disminución de los niveles de TG del 22%, de LDL colesterol del 6.5% y de la ratio CT/HDL del 4.85%, todos ellos significativos⁹⁵.

1.5.7. Inhibidores del correceptor CCR5

Maraviroc ha mostrado un mejor perfil lipídico que EFV, ambos en combinación con AZT+3TC, en pacientes naive⁹⁶. La delección homocigota $\Delta 32$, que genera una expresión aberrante del correceptor CCR5, se asocia a una menor incidencia de IAM y de enfermedad cardiovascular severa⁹⁷. Sin embargo, maraviroc ha incluido en ficha técnica una advertencia sobre su uso en pacientes con alto riesgo vascular debido a la aparición de eventos coronarios en estudios en fase III, se piensa que a través de la inducción de hipotensión ortostática.

1.6. INFECCION VIH Y APARATO CARDIOVASCULAR

El TARGA ha supuesto un incremento en la supervivencia de los pacientes con infección VIH, si bien ello ha puesto de manifiesto una mayor prevalencia de los efectos a largo plazo de la propia infección. Estudios ecocardiográficos y necrópsicos han demostrado la implicación cardíaca en los estadios avanzados de la infección, siendo las manifestaciones cardíacas más frecuentes: miocardiopatía dilatada, miocarditis, hipertensión pulmonar (HTP), derrame pericárdico, endocarditis, neoplasias malignas asociadas a la infección VIH y cardiotoxicidad relacionada con fármacos. Muchas de las secuelas cardíacas no se ven afectadas por el TARGA y continúan su evolución a pesar del tratamiento. Además, el TARGA en sí puede incrementar la prevalencia de enfermedad vascular periférica y enfermedad coronaria, tal y como hemos descrito en el apartado anterior. Se han descrito diversas causas potenciales para la afectación cardíaca relacionada con la infección, incluyendo la propia infección por el VIH, infecciones oportunistas, respuesta autoinmune a la infección viral, cardiotoxicidad inducida por drogas, deficiencias nutricionales y la inmunosupresión prolongada⁹⁸.

1.6.1. Miocardiopatía dilatada

La incidencia estimada de miocardiopatía dilatada con infección VIH antes de la introducción del TARGA era de 15.9/1000 personas⁹⁹. Los síntomas atribuibles a la disfunción ventricular podían verse enmascarados por enfermedades concomitantes como diarrea o malnutrición, incluso con infecciones broncopulmonares. Los hallazgos ecocardiográficos y necrópsicos son similares a los de la miocardiopatía dilatada idiopática, con dilatación de las cuatro cavidades, fibrosis miocárdica parcheada, hipoquinesia global y disfunción ventricular izquierda. Comparados con pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática, los pacientes con infección VIH tienen peor pronóstico, con reducción marcada de la supervivencia (HR para muerte por Insuficiencia Cardíaca: 5.86)¹⁰⁰. No hay evidencia en estudios prospectivos de que el TARGA tenga efecto beneficioso sobre la cardiopatía asociada a la infección VIH, sin embargo, algunos estudios retrospectivos sugieren que previniendo las infecciones oportunistas y mejorando los parámetros inmunológicos, el TARGA podría reducir la incidencia de enfermedad cardíaca o modificar su curso.

Las causas mejor estudiadas en la miocardiopatía asociada a la infección VIH han sido la miocarditis y la infección miocárdica por el VIH⁹⁹. Los viriones del VIH 1 parecen infectar las células miocárdicas con una distribución parcheada, sin que exista

una relación directa de la presencia del virus con la disfunción cardíaca. La necrosis miocárdica es poco frecuente, pero sí suele existir un infiltrado linfocítico leve-moderado. No está claro cómo el VIH entra en el miocito, que no tiene receptores CD4, aunque las células dendríticas reservorio podrían jugar un papel en la activación de citoquinas multifuncionales que contribuirían, al daño tisular tardío y progresivo, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), interleukinas (IL): IL-1, IL-6, IL-10. Coinfección con virus como el coxackie 23 y citomegalovirus, también podría jugar un papel patogénico en la miocardiopatía.

La autoinmunidad es un factor que contribuye a la miocardiopatía. Autoanticuerpos específicos del corazón (anti-alfamiosina) son más frecuentes en los pacientes VIH con miocardiopatía que en pacientes VIH con corazón sano¹⁰¹. Además, se ha descrito que los pacientes infectados tienen con mayor probabilidad anticuerpos específicos cardíacos que los controles seronegativos. Y son más frecuentes todavía en aquellos pacientes infectados con datos ecocardiográficos de disfunción ventricular izquierda¹⁰². Todo ello sustenta la teoría de que la autoinmunidad jugaría un papel relevante en la patogénesis de la miocardiopatía y de que los autoanticuerpos cardíacos podrían utilizarse como marcadores de disfunción ventricular en pacientes con ecocardiograma previo normal. Además, se sabe que la infusión mensual de inmunoglobulina en pacientes pediátricos minimiza la disfunción ventricular, incrementa el grosor de pared y disminuye el estrés de la pared miocárdica, sugiriendo que tanto el crecimiento como la disfunción ventricular podrían estar mediadas inmunológicamente¹⁰³.

La expresión de las citoquinas cardíacas también juegan su papel en el desarrollo de la afectación miocárdica. La miocarditis y la miocardiopatía dilatada se asocian a un nivel elevado de producción de citoquinas, específicamente en el tejido miocárdico. Cuando se comparan biopsias miocárdicas de pacientes con miocardiopatía dilatada e infección VIH con biopsias de pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática, las primeras tiñen de forma más intensa para el FNT- α y la óxido nítrico sintetasa inducible, sobre todo en pacientes con infección miocárdica viral y en coinfectados por virus coxackie B3, citomegalovirus etc...¹⁰⁰ Además, los pacientes con miocardiopatía dilatada asociada a la infección VIH que muestran mayor densidad de óxido nítrico sintetasa tienen una tasa de supervivencia menor, mientras que aquellos con menor densidad de dicho factor tienen una supervivencia similar a los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática. La respuesta inflamatoria podría verse potenciada por la infección miocárdica del VIH 1, la coinfección por otros virus

cardiotropos y la inmunosupresión. Estos factores podrían incrementar la expresión y la actividad citotóxica de citoquinas específicas como el FNT- α y la óxido nítrico sintetasa lo cual mitigaría el incremento esperado de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10.

Otro dato interesante es que los pacientes infectados con encefalopatía tienen mayor probabilidad de morir de insuficiencia cardíaca congestiva que los pacientes sin encefalopatía (HR: 3.4)¹⁰⁴. La cardiopatía y encefalopatía podrían deberse al efecto de las células reservorio del VIH, que expondrían el virus en su superficie durante largos periodos de tiempo, en miocardio y cerebro. Los macrófagos infectados liberarían de forma continua citoquinas citotóxicas como la IL-6, FNT- α y endotelina-1, que contribuirían al daño progresivo sobre dichos órganos¹⁰⁵. Dado que las células reservorio no se afectan por el tratamiento, este efecto sería independiente de que el paciente recibiera o no TARGA.

Las deficiencias nutricionales propias de los pacientes infectados antes del TARGA podían influir también sobre el desarrollo de miocardiopatía dilatada. Se han descrito en los pacientes VIH niveles alterados de vitamina B12, carnitina, hormona del crecimiento, hormona tiroidea, factores que se han asociado a la disfunción ventricular izquierda.

Los pacientes VIH con disfunción ventricular izquierda deben recibir el tratamiento estándar de la Insuficiencia Cardíaca: diuréticos en caso de síntomas congestivos, IECAs y betabloqueantes, estos últimos con efecto beneficioso sobre las citoquinas circulantes inflamatorias y antiinflamatorias.

1.6.2. Derrame pericárdico

La prevalencia de derrame pericárdico asintomático en la era preTARGA era del 11%¹⁰⁶. La infección VIH debía incluirse en el diagnóstico diferencial del derrame o taponamiento cardíaco inexplicable. La causa puede ser las infecciones oportunistas o neoplasias, aunque en la mayoría de los casos la causa es desconocida. El derrame es generalmente seroso, con nulo o mínimo infiltrado linfocítico y puede formar parte de una poliserositis que incluya también afectación pleural. En el 42% de los pacientes se resuelve espontáneamente¹⁰⁷. La mortalidad está incrementada en estos pacientes, incluso si el derrame se resuelve con el tiempo.

1.6.3. Endocarditis

La prevalencia oscila entre el 6 y el 34% en pacientes VIH que consumen drogas por vía intravenosa independientemente del régimen de TARGA¹⁰⁷. Generalmente son endocarditis derechas siendo el germen más frecuente el *Staphylococcus Aureus* (>75% de los casos). Las vegetaciones suelen ser grandes y friables y con frecuencia provocan embolismos sépticos. La supervivencia es similar a la de los pacientes sin infección VIH, aunque los pacientes en estadio avanzado de la infección que presentan endocarditis tienen un 30% más de mortalidad que los pacientes VIH asintomáticos¹⁰⁸. La endocarditis marántica no bacteriana ocurre en el 3-5% de los pacientes, generalmente relacionada con la malnutrición. Las vegetaciones son más pequeñas y raramente embolizan. Es una causa rara de mortalidad en la era TARGA.

1.6.4. Hipertensión Pulmonar (HTP)

La incidencia anual de HTP en los pacientes con infección por VIH es del 0.5%, mayor a la presentada en la población general (0.02%)¹⁰⁹. Estudios como el de Reinsch (2008)¹¹⁰, Mondy (2011)¹¹¹, Cuhna (2008)¹¹², y el publicado por nuestro grupo en el 2014¹¹³, muestran una prevalencia incluso mayor (entorno a un 5%) probablemente porque en estos estudios el ETT se haya realizado como método de cribaje, sin que hubiera habido un filtro por la presencia de síntomas, lo cual explicaría una mayor proporción de pacientes que cumplían los criterios de HTP pero asintomáticos. A diferencia de la HTP idiopática, que es más frecuente en mujeres (proporción varones/mujeres: 1/1.7), los hombres presentan más frecuentemente HTP (proporción hombre/mujeres: 1.2/1). La HTP surge independientemente de la vía de contagio de la infección y no existen diferencias clínicas o hemodinámicas según la forma de transmisión. Se ha descrito tanto en infección por el VIH-1 como por el VIH-2, y no existe relación entre la gravedad de la HTP y la etapa de la infección, el grado de inmunodeficiencia o el número de CD4¹¹⁴. La patogénesis es multifactorial y poco aclarada. El VIH-1 se encuentra frecuentemente en los macrófagos alveolares en el estudio histológico, macrófagos que liberan FNT- α y enzimas proteolíticos en respuesta a la infección¹¹⁵. Aunque la clínica de los pacientes es similar a la de aquellos con HTP idiopática, el intervalo de tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico es más corto en los pacientes con la infección (6 meses vs 2.5 años), probablemente por una vigilancia más estrecha de estos pacientes. El cateterismo derecho es la exploración estándar para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento incluye medidas generales, vasodilatadores y terapia específica, si bien hay que tener cuidado con las posibles interacciones con los fármacos antirretrovirales. Su objetivo, mejorar supervivencia, sintomatología y capacidad de esfuerzo. La presencia de HTP es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con infección VIH, con una mediana de supervivencia descrita de 3.6 años. En la mayoría de los casos la muerte está relacionada con la HTP más que con cualquier otra afección relacionada con el virus¹¹⁶.

1.7. HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se define como el incremento de la masa del ventrículo izquierdo (MVI), que puede ser secundario al incremento en el grosor de la pared, al incremento en el tamaño de la cavidad o a ambos. El mecanismo patológico que subyace en este hecho es un aumento significativo en el número o tamaño de los sarcómeros dentro de cada célula miocárdica. La HVI constituye la respuesta adaptativa del corazón a la sobrecarga crónica de presión, siendo la HTA una de las causas más frecuentes.

La prevalencia de HVI varía en función de la edad, desde un 6% en pacientes menores de 30 años hasta un 43% en aquellos mayores de 70 ¹¹⁷. Varía también en función de otros factores, como la presencia de hipertensión arterial (HTA) y su grado, oscilando entre un 20% en hipertensión ligera a >50% en pacientes con HTA severa¹¹⁸.

La HVI se considera un marcador de daño de órgano diana en la hipertensión arterial y un fuerte predictor de insuficiencia cardiaca^{119,120}, enfermedad coronaria¹²¹, e ictus ¹²². El riesgo de eventos cardiovasculares se incrementa a mayor MVI y a su vez la HVI se considera un factor de riesgo reversible, de forma que su regresión en respuesta al tratamiento antihipertensivo mejora de forma significativa el riesgo cardiovascular y el pronóstico a largo plazo. Pero, ¿por qué una respuesta adaptativa incrementa el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos con HVI? La evidencia muestra que el funcionamiento de los cardiomiocitos hipertróficos está alterado y que a su vez hay trastornos adicionales en los propios cardiomiocitos, la matriz extracelular y la vasculatura intramiocárdica, lo que implicaría un remodelado miocárdico y sentaría las bases del mal pronóstico asociado con la HVI de los pacientes hipertensos¹²³.

1.7.1. Diagnostico de HVI

Las guías clínicas actuales¹²⁴ recomiendan la realización de ECG como test de rutina de primera línea en pacientes hipertensos a pesar de la limitada precisión diagnóstica de los criterios electrocardiográficos en la detección de HVI. Además de contribuir a la estratificación pronóstica y a la toma de decisiones terapéuticas, el ECG puede aportar datos sobre la presencia de sobrecarga, isquemia miocárdica, trastornos de conducción o arritmias, condiciones todas ellas asociadas a un peor pronóstico.

El ecocardiograma transtorácico (ETT) es el método de elección para diagnosticar la HVI ya que la sensibilidad de los diferentes criterios eléctricos puede ser tan baja como del 7-35% en HVI leve y del 10-50% en pacientes con HVI moderada-severa¹²⁵. En un metanálisis publicado por Vaikili y cols.¹²⁶ sobre las implicaciones pronósticas de la HVI, la prevalencia de HVI basal era considerablemente mayor en estudios ecocardiográficos en comparación con los estudios basados en electrocardiograma (ECG): 16-74% vs 1-44%. La prevalencia de HVI detectada ecocardiográficamente en los pacientes del estudio Framingham fue del 16% en varones y del 19% en mujeres (frente a un 2.9 y 1.5% respectivamente detectada por ECG)^{125,127}. En un estudio sobre el tratamiento de la hipertensión arterial leve, prácticamente ninguno de los 844 pacientes tenía criterios electrocardiográficos para HVI mientras que HVI por ETT estaba presente en el 13% de los varones y en el 20% de las mujeres¹²⁸. Una revisión sistemática de estudios sobre la precisión de 6 índices electrocardiográficos (comparada con estudios ecocardiográficos) publicada por Pewsner¹²⁹ puso de manifiesto una prevalencia de HVI del 33% (rango intercuartil: 23-41%) en atención primaria y del 65% (rango intercuartil: 37-81%) en centros de atención especializada. La sensibilidad oscilaba entre un 10.5% y un 21% y la especificidad entre un 89 y un 99%. La especificidad era razonablemente alta en la mayoría de los estudios incluidos, pero dada la baja sensibilidad, el poder del ECG para descartar HVI en paciente hipertensos no era satisfactorio. Recientemente se ha publicado una revisión de los estudios publicados en la última década acerca de la prevalencia de la HVI hipertensiva determinada por ECG¹³⁰. Se consideraron un total de 26 estudios con 40.444 pacientes hipertensos tratados y no tratados, objetivándose una prevalencia de HVI entre un 0,6-40%, con una media en la población global del 18%, 24% en varones y 16% en mujeres (OR: 1.38; IC95%: 0.91-2.09; p=0.11). Este estudio destaca el papel del ECG como un examen de primera línea en la identificación de daño subclínico de órgano diana y en la optimización del control de

TA en pacientes hipertensos.

A su vez, a pesar de su baja sensibilidad, el ECG tiene significado pronóstico. Pacientes hipertensos con HVI probada ecocardiográficamente que también cumplen criterios eléctricos tienen mayor masa ventricular que aquellos sin los cambios eléctricos esperados¹³¹. De la misma forma, cambios en el voltaje del ECG a lo largo del tiempo pueden reflejar cambios en la masa ventricular izquierda y correlacionarse con el riesgo cardiovascular.

1.7.1.1. Diagnóstico electrocardiográfico

La HVI puede producir 5 hallazgos característicos en el ECG: incremento del voltaje del QRS, incremento de la duración del QRS, desviación del eje a la izquierda, cambios en la repolarización (ST-T) y alteración en la aurícula izquierda.

Incremento del voltaje: Un aumento en la MVI implica un aumento en la amplitud del voltaje generado por estas fibras. Este efecto resulta en un aumento de la amplitud de las fuerzas positivas (onda R) en derivaciones izquierdas y de las fuerzas negativas (onda S) en derivaciones derechas. La HVI también aumenta la amplitud de la onda R en derivaciones de miembros que recogen estas fuerzas positivas (típicamente I y aVL).

Duración del QRS: Un aumento de la MVI también se traduce en un incremento en la duración del QRS. Este aumento de duración puede ser inespecífico o con morfología de bloqueo de rama izquierda (BRIHH) completo o incompleto. Por otra parte, la mayor parte de pacientes con BRIHH tienen HVI subyacente. A su vez, algunas causas de HVI pueden inducir BRIHH por otros mecanismos tales como la calcificación o fibrosis del sistema de conducción que se encuentra próximo al anillo valvular en la estenosis aórtica calcificada.

Desviación del eje: La HVI se asocia habitualmente con un eje horizontal o desviado hacia la izquierda ($\geq -30^\circ$) en el plano frontal. Sin embargo también puede cursar con un eje vertical o desviado a la derecha, especialmente en gente joven o con hipertrofia biventricular.

Anomalías de la repolarización: la HVI severa, especialmente la atribuida a sobrecarga de presión, se asocia frecuentemente a descenso del ST e inversión de la onda T en derivaciones con onda R alta. Este patrón puede deberse a una alteración primaria de la repolarización en el músculo hipertrófico o a isquemia subendocárdica.

En una revisión de 886 pacientes con HVI, estos cambios en el segmento ST-T estaban presentes en el 15%, eran mas frecuentes en aquellos con enfermedad coronaria y se asociaban a mayor masa ventricular¹³². En otro estudio de pacientes sin evidencia de enfermedad coronaria, una mayor magnitud en la depresión del segmento ST se correlacionaba con mayor masa ventricular y mayor prevalencia de HVI¹³³. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad del descenso del ST para detectar HVI fueron limitadas. En comparación con lo expuesto, la HVI secundaria a sobrecarga de volumen, particularmente insuficiencia mitral o aórtica, se asocia a ondas T prominentes en derivaciones laterales.

Anomalías en la aurícula izquierda: la mayor parte de pacientes con HVI desarrollan anomalías en la despolarización de la aurícula izquierda debido a trastorno de la conducción y crecimiento de la aurícula. Los dos marcadores principales de crecimiento auricular izquierdo son: incremento de la duración de la onda P (≥ 120 ms) u onda P bifásica con componente negativo prominente (≥ 40 ms de duración o ≥ 1 mV en profundidad). La presencia de alteraciones en la onda P puede ser especialmente útil en contexto de BRIHH. En una serie de 220 pacientes que incluía a pacientes con y sin BRIHH, el 92% de aquellos con alteración de la onda P presentaban HVI objetivada por ETT¹³⁴.

El diagnóstico electrocardiográfico de HVI es bastante fiable en presencia de incremento de voltaje y duración del QRS, desviación del eje a la izquierda, alteraciones del segmento ST-T y anomalías de la aurícula izquierda. Sin embargo, no son infrecuentes los falsos positivos y negativos. En presencia de HVI, el voltaje puede no estar incrementado, sobre todo si la hipertrofia es leve o coexiste con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La sensibilidad es discretamente más baja en mujeres que en hombres¹²⁷ (5.6% vs. 9.0%, $p = 0.075$) y la obesidad se relaciona de forma inversa con la sensibilidad (14.2% en el cuartil de menor Índice de Masa Corporal (IMC) vs 5,7% en el cuartil de mayor IMC; $p < 0.05$). El bloqueo de rama derecha (BRDHH), cuando se asocia con voltajes disminuidos de la onda S en V1y V2 puede disminuir la sensibilidad de este criterio para HVI. Asimismo, un voltaje aumentado puede darse en sujetos sanos, especialmente en varones jóvenes.

Los criterios electrocardiográficos mas frecuentemente utilizados son los siguientes:

- Índice de Sokolov:

1. La suma de S en V1 y R en V5 o V6 \geq 35mm y/o
2. R en aVL \geq 11mm.

- Score de puntos Romhilt-Estes: este score adjudica diferente puntuación a hallazgos específicos (Tabla 5) y los suma. Un score de 5 o mayor indica HVI definitiva y un score de 4 indica HVI probable.

Criterio	Puntuación
Onda R en derivación de miembros u onda S \geq 2.0 mV (20 mm) ó S en V1 o S en V2 \geq 3.0 mV (30 mm) ó R en V5 o R en V6 \geq 3.0 mV (30 mm)	3
Cambios en el ST-T típicos de HVI	
Con digital	1
Sin digital	3
Onda P con componente negativo final en V1 \geq 1mm de profundidad y duración de 40ms	3
Desviación del eje a la izquierda \geq -30°	2
Duración QRS \geq 90 ms	1
Deflexión intrínseca en V5, V6 \geq 50 ms (0.05 s)*	1

Tabla 5. Score de puntos Romhilt-Estes *La deflexión intrínseca se define como el intervalo comprendido entre el inicio del QRS y el pico de la onda R.

- **Criterios de voltaje de Cornell:** Este criterio más reciente se basa en la correlación con estudios ecocardiográficos designados para detectar un índice de MVI $> 132 \text{ g/m}^2$ en varones y $>109 \text{ g/m}^2$ en mujeres.

1-Varones: S en V3 + R en aVL $> 28\text{mm}$.

2-Mujeres: S en V3 + R en aVL $>20\text{mm}$.

La sensibilidad y especificidad de estos criterios varían enormemente dependiendo de la población estudiada y del “gold estándar” empleado (ETT o estudio necrópsico). En general, una estimación conservadora acerca de la sensibilidad de los diversos criterios para detectar HVI moderada-severa se acercaría al 30-60%, con una especificidad en torno al 80-90%¹³⁵.

La monitorización seriada del ECG puede ser de utilidad de forma que cambios en el voltaje pueden indicar cambios en la MVI y correlacionarse con el riesgo cardiovascular¹³⁶. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la disminución de voltaje puede deberse a otras causas como la situación de anasarca, derrame pleural o pericárdico, ganancia de peso o mayor severidad de la enfermedad pulmonar. Por ello la regresión de la HVI deber determinarse por ETT.

1.7.1.2. Diagnóstico ecocardiográfico

La ecocardiografía es hoy en día uno de los métodos de imagen no invasivos más utilizados en la evaluación de la morfología y función cardiaca. En las últimas décadas los métodos y técnicas ecocardiográficas se han incrementado y optimizado considerablemente, lográndose una mejoría en la calidad de la imagen gracias a la introducción de transductores de mayor frecuencia, segundo armónico, equipos totalmente digitales, la aplicación de contrastes y otros avances tecnológicos. Dimensiones, volúmenes y espesores de pared del VI son medidas ecocardiográficas empleadas ampliamente en la práctica clínica y en investigación. La estandarización de la cuantificación de las cavidades ha sido siempre una cuestión controvertida y de gran interés. Por ello la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) junto con la Asociación Europea de Ecocardiografía han elaborado unas recomendaciones para cuantificar las cavidades cardiacas por medio de la ecocardiografía¹³⁷, recientemente actualizadas¹³⁸.

A pesar de los avances técnicos que han permitido obtener una mejoría significativa en la calidad de la imagen, la obtención de imagen óptima requiere pericia

y prestar atención a ciertos aspectos prácticos de gran importancia. En general, las imágenes obtenidas para la cuantificación de una cavidad pueden no ser óptimas para la medición de otras estructuras cardiacas. La posición del paciente es importante, obteniéndose generalmente imágenes adecuadas con el paciente colocado en decúbito lateral izquierdo con el brazo izquierdo elevado para lograr separación de las costillas. El exceso de movimiento de traslación se puede evitar con una respiración tranquila y si la adquisición de imágenes se realiza al final de una espiración forzada hay que evitar la maniobra de Valsalva, ya que puede degradar la calidad de la imagen. La captura y visualización digital de imágenes debe mostrar imágenes óptimas a una velocidad de por lo menos 30 frames/sg. En la práctica clínica diaria se puede considerar representativo para la medición un solo ciclo cardiaco siempre que el paciente esté en ritmo sinusal. Si está en fibrilación auricular habrá que tomar varios latidos. Cuando los intervalos R-R son muy irregulares puede ser útil realizar el promedio con ciclos adicionales. En el caso de latidos ectópicos prematuros auriculares o ventriculares se deben evitar las medidas del latido postectópico porque la longitud del ciclo cardiaco previo puede influir en el volumen ventricular y el falso acortamiento de las fibras.

1.7.1.2.1. Cálculo de medidas lineales y volumétricas del VI

Con frecuencia, el tamaño y función del VI se estiman aún visualmente, quedando sometido a una no despreciable variabilidad interobservador y a la habilidad propia del que lo interpreta. Por eso es aconsejable de forma regular compararlo con medidas cuantitativas, especialmente cuando la variabilidad conlleva diferentes valores de función ventricular izquierda. De la misma forma, conviene contrastar la medición cuantitativa con la estimación visual, para evitar sobrevalorar las medidas cuantitativas que dependen de estructuras valoradas en una única imagen estática.

Para obtener medidas lineales del septo interventricular (SIV), pared posterior (PP) y medidas internas del ventrículo izquierdo (VI) como sus diámetros telesistólico (DTSVI) y telediastólico (DTDVI), la valoración debe hacerse desde el plano paraesternal eje largo, tomando el eje menor del ventrículo a nivel de la cúpula de las valvas mitrales. Estas medidas pueden realizarse mediante el modo 2D o el modo M guiado por 2D.

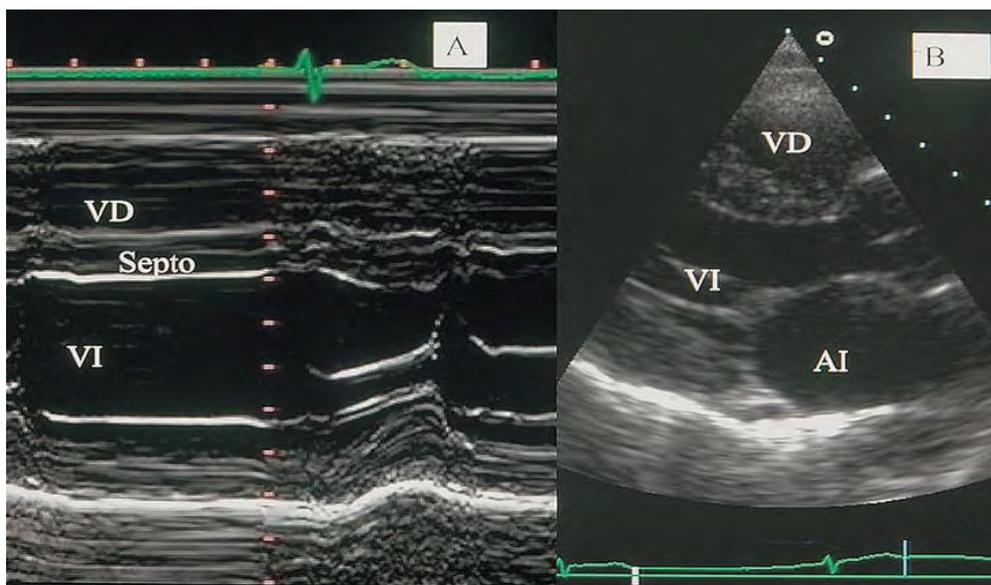


Fig.3. Medición de VI en modo M (A) guiado por 2D en eje largo plano paraesternal (B)

El modo M, por su elevada frecuencia de pulso, tiene una resolución temporal excelente, es altamente fiable en ventrículos con morfología normal y permite separar estructuras, tales como trabéculas adyacentes a la pared posterior, falsos tendones en el lado izquierdo del septo, aparato tricuspídeo o banda moderadora del lado derecho del SIV, con respecto al endocardio subyacente. Como limitaciones, es posible que no pueda alinearse el cursor en modo M perpendicular al plano eje largo, lo cual es mandatorio para obtener medidas del verdadero eje menor del ventrículo. Alternativamente, las dimensiones del VI pueden adquirirse en el plano paraesternal eje corto, con modo 2D o modo M guiado por 2D, emplazando el cursor perpendicular al SIV y PP.

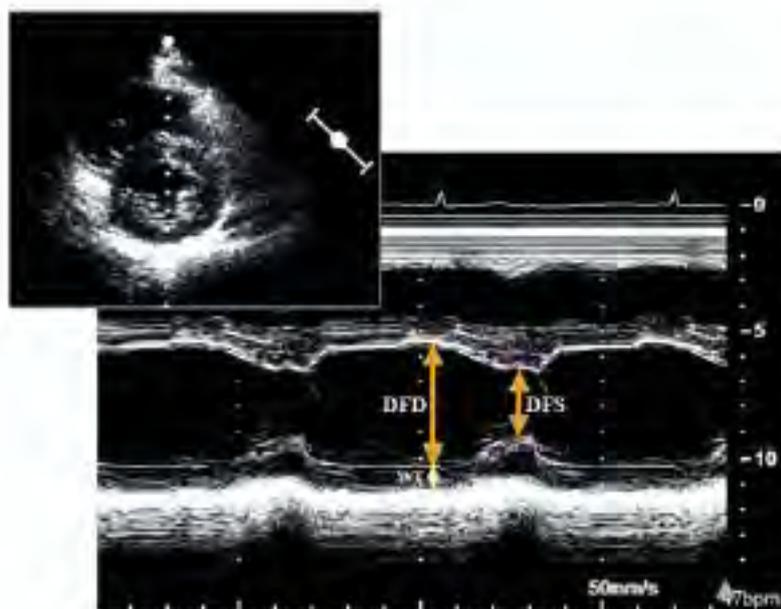


Fig.4. Medición de VI en modo M guiado por 2D en eje corto plano paraesternal

El modo 2D se utiliza fundamentalmente en pacientes con enfermedad coronaria y alteraciones de la contractilidad segmentaria. Las medidas se toman considerando también la menor dimensión del VI, a nivel de las cuerdas tendinosas, atravesándose así el SIV debajo del tracto de salida del VI, permitiendo una valoración global en ventrículos con contracción simétrica y una evaluación de la contractilidad segmentaria basal en ventrículos con alteraciones de la motilidad. Las medidas lineales con el modo 2D son algo menores que las realizadas con el modo M, con el límite del diámetro telediastólico de VI de 5.2 cm en vez de 5,5 cm y un límite de normalidad de fracción de acortamiento también menor (0.18 vs 0.25)¹³⁹.

Los avances en el procesado de las imágenes, tanto con uno como con otro modo han permitido medir las dimensiones de la cavidad o el grosor de pared directamente a partir de la interfase tejido-sangre y no mediante la distancia entre los ecos provenientes de los bordes, tal y como se hacía previamente.

Los volúmenes ventriculares basados en mediciones lineales pueden ser inexactos porque implica asumir una forma geométrica fija del VI, como una elipse alargada, lo cual no es aplicable a gran parte de patologías cardiacas. Por ello se prefieren los modos 2D y 3D. El método más utilizado para el cálculo de volúmenes mediante el modo 2D, es el método biplano de sumación de discos (regla modificada de Simpson). La medición de volúmenes se basa en el trazado de la interfase entre el

miocardio compacto y la cavidad ventricular. Los planos más importantes para la cuantificación en modo 2D son el plano paraesternal eje corto a nivel de los músculos papilares y el plano apical de 2 y 4 cámaras. Las medidas volumétricas requieren el trazado manual de los bordes endocárdicos (que deben, por tanto, ser perfectamente visualizados para evitar errores) excluyendo los músculos papilares en la medición de la MVI. El borde basal del VI debe trazarse mediante una línea que una la inserción de las valvas en los bordes lateral y septal del anillo valvular en el plano apical 4 cámaras y los borde anterior e inferior en el 2 cámaras (Fig.5). La telediástole se define como el inicio del QRS o mediante el fotograma que sigue al cierre de la válvula mitral o el fotograma en el ciclo cardiaco en el cual la dimensión del VI es mayor. La telesístole se identifica como el fotograma que precede a la apertura mitral o aquél en el que la dimensión ventricular es menor. Debe evitarse el acortamiento del VI que infraestimaría las medidas y la adquisición de imágenes debería intentar maximizar las área ventriculares. Un método alternativo al Simpson para el cálculo de los volúmenes ventriculares cuando la definición endocárdica del ápex impide el correcto trazado, es el método área-longitud, en el que se asume que el VI tiene forma de bala. El área transversal de VI se mide mediante planimetría en el eje corto paraesternal y la longitud del ventrículo desde el punto medio del plano del anillo valvular hasta el ápex en plano apical 4 cámaras (Fig. 6).

En caso de ventana acústica subóptima pueden utilizarse contrastes que permitirían una mejor delineación endocárdica, especialmente cuando dos o más segmentos endocárdicos contiguos no se visualizan correctamente en el plano apical. Los valores volumétricos obtenidos con la utilización de contraste son algo mayores a aquellos en los que no se utiliza contraste y cercanos a los descritos con resonancia magnética nuclear (RMN) cardiaca¹⁴⁰. Hay que tener precaución con la sombra acústica que puede aparecer en los segmentos basales del VI, en presencia de altas concentraciones de contraste.

La ventaja del modo 3D es que no asume patrones geométricos, no se afecta por el posible acortamiento del ápex y en pacientes con buena calidad de imagen las medidas son precisas y reproducibles por lo que debería utilizarse si está disponible (Fig. 7).

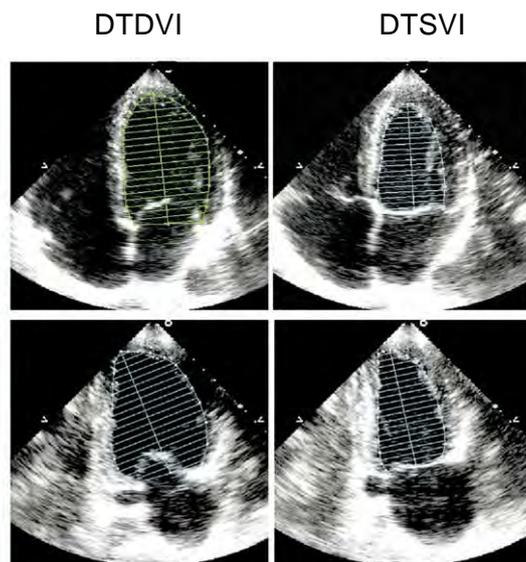


Fig.5. Medidas del DTDVI y DTSVI en plano apical 4 cámaras (dos fotogramas superiores) y plano apical 2 cámaras (dos fotogramas inferiores).

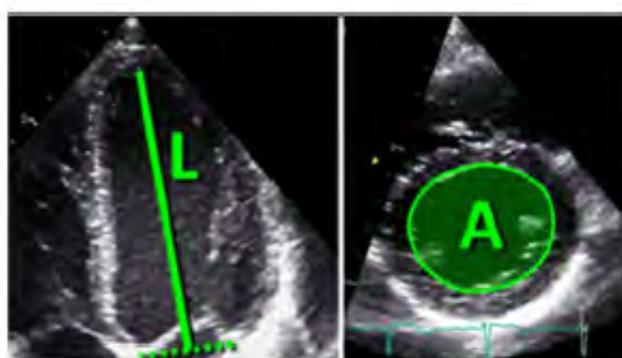


Fig.6. Método área-longitud para cálculos volumétricos en modo 2D.

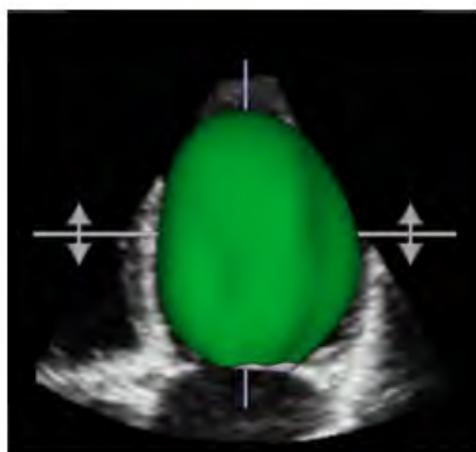


Fig. 7. Modo 3D

1.7.1.2.2. Cálculo de la MVI

Todos los algoritmos de cálculo de la MVI realizados a partir de medidas ecocardiográficas, tanto en modo M como en modo 2D se basan en el cálculo de la sustracción del volumen de la cámara ventricular izquierda del volumen delimitado por el epicardio, para la obtención del volumen de la capa muscular. El volumen de la capa muscular se convierte en masa multiplicando por un factor de densidad miocárdica. La cuantificación de la masa requiere, por tanto, la identificación precisa de la interfase entre la sangre y el endocardio y entre el epicardio y el pericardio.

Hasta el momento, la mayor parte de los cálculos de la MVI se realizan utilizando medidas lineales obtenidas en modo M guiado por 2D o en modo 2D. El modo M permite una mejor definición de los bordes, siempre que el haz de ultrasonidos esté adecuadamente alineado y la forma del ventrículo se aproxime a la normalidad. El modo 2D define mejor la forma del ventrículo e identifica alteraciones en la contractilidad segmentaria, sin embargo tiene mayor limitación en cuanto a que tiene una menor resolución lateral y menor frecuencia de pulso. No obstante, los avances en el procesado de la imagen, particularmente el segundo armónico ha mejorado la calidad de las mediciones en este modo. El 2D suele emplearse en los pacientes con enfermedad cardiovascular en los que la forma del VI puede jugar un papel crítico en la estimación de masa. Los planos empleados en el modo 2D son paraesternal y apical, dependiendo de la fórmula empleada.

El modo M orientado mediante el modo 2D ha sido el más comúnmente empleado en la medición de la MVI, obteniéndose las imágenes perpendicularmente al eje longitudinal, ligeramente por encima del nivel de músculo papilar. La preferencia por este método se basa en la facilidad técnica y su disponibilidad en el momento en el que fueron realizados la mayoría de los estudios. Hoy en día, la variabilidad atribuible a la medición durante y tras el procedimiento que existían en equipos antiguos han disminuido considerablemente debido a la imagen digitalizada. A pesar de ello, se considera que el modo M puede infraestimar la MVI hasta en 20 gramos.

Dado que el modo 3D es el único método ecocardiográfico que mide directamente los volúmenes, se puede considerar como un método apropiado para medir la MVI. Sin embargo, son pocos los estudios que han determinado su utilidad práctica, viabilidad y valor pronóstico en entornos clínicos a gran escala. De ahí que en las últimas guías de la ASE para la cuantificación de las cavidades cardíacas¹³⁸ se ha establecido que los valores disponibles sobre la MVI medida por ecocardiografía

3D en sujetos normales no son suficientes para establecer unos valores de referencia. Además, los continuos avances en resolución temporal y espacial de la ecocardiografía 3D influirá también en los valores normales y en la variabilidad de las medidas.

1.7.1.2.2.1. Medición en modo 2D

Se basa fundamentalmente en la fórmula de área-longitud y en el modelo de elipse truncada, como fue descrito en 1989 en el documento de la American Society of Echocardiography (ASE) de cuantificación del VI. Ambos métodos han sido validados en animales y comparando ecocardiogramas premórbidos con el peso del VI medido en estudio necrópsico. Se fundamentan en la medida del área miocárdica a nivel del músculo papilar. Se traza el epicardio para obtener el área total (A_1) y el endocardio para el área 2 (A_2). El área miocárdica se calcula mediante la diferencia: $A_m = A_1 - A_2$. Asumiendo un área circular, el radio sería: $b = \sqrt{A_2/\pi}$ y secundariamente puede calcularse el grosor medio de pared: $t = \sqrt{A_1/\pi} - b$. La MVI puede calcularse con cualquiera de las fórmulas descritas en la figura 8. En presencia de alteraciones extensas de la contractilidad segmentaria puede utilizarse el método biplano de Simpson, aunque éste depende de la correcta definición del epicardio y endocardio, lo cual no siempre es sencillo.

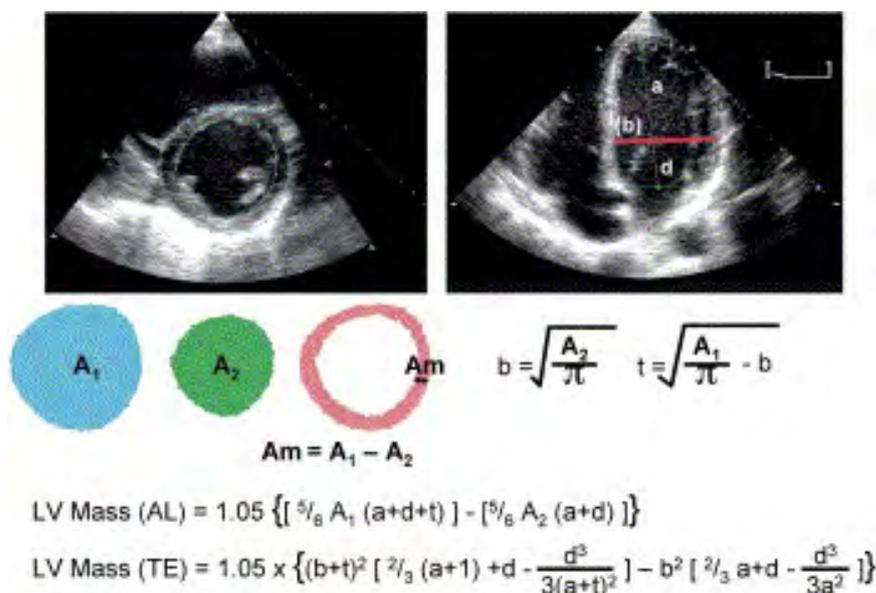


Fig.8. Dos métodos de estimación de la MVI basada en la fórmula área-longitud y modelo de la elipse truncada, desde el plano paraesternal eje corto (izquierda) y apical cuatro cámaras (derecha).

1.7.1.2.2.2. Medición en modo M

Las señales de ultrasonidos son remarcadas donde las superficies cambian de densidad, permitiendo la definición de los límites entre las diversas capas de tejido. La inclusión o exclusión de estos ecos de la interfase de la cavidad ventricular o pared miocárdica puede provocar discrepancias en la medida global (Fig.9). La medición inicial estándar en modo M recomendaba la inclusión de los bordes como parte del septo interventricular (SIV) y la exclusión del borde epicárdico de la pared posterior¹⁴¹:

$$\text{MVI (Troy)} = 1.05 ([\text{DTDVI} + \text{PP} + \text{SIV}]^3 - [\text{DTDVI}]^3) \text{ gramos (g).}$$

Investigadores de la universidad de Pensilvania desarrollaron un criterio (la Convención Penn), según el cual los bordes no eran incluidos en la medida del grosor parietal pero sí eran considerados como parte de la cavidad ventricular¹⁴²:

$$\text{MVI (Penn)}: 1.04 ([\text{DTDVI} + \text{PP} + \text{SIV}]^3) - 13.6 \text{ g.}$$

Este criterio infraestimaba la MVI comparada con la valoración en modo M realizada por la ASE. Esta última es la más aceptada en cuanto a definición de bordes, convirtiéndose en la recomendación estándar para las estimaciones en modo M y utilizando el borde inicial de cada capa¹⁴³:

$$\text{MVI (Ase)} = 0.8 \times \{1.04[(\text{DTDVI} + \text{PP} + \text{SIV})^3 - (\text{DTDVI})^3]\} + 0.6 \text{ g.}$$

Esta fórmula es apropiada para pacientes sin excesiva distorsión de la geometría ventricular (por ejemplo paciente hipertensos). Dado que esta fórmula requiere la elevación al cubo de la medición inicial incluso errores pequeños pueden magnificarse.

Con respecto a estas fórmulas, deben señalarse ciertas limitaciones: los estudios de necropsia en los que están basados tienen un tamaño de muestra limitado, las fórmulas pueden no ser adecuadas en caso de ventrículos con morfología alterada en los que es preferible el modo 2D, los valores de corte pueden ser diferentes según la fórmula empleada y la correlación de la estimación de la masa por ecocardiografía con el estudio necrópsico puede ser tan solo moderada, tal y como se demuestra en un estudio postmortem realizado por Bachenberg y cols.¹⁴⁴, en el que compara la estimación de la MVI por ecocardiografía-modo M (según formulas de Penn y ASE) con la MVI en estudio postmortem, objetivándose un coeficiente de correlación de 0.58-0.67. La desviación era mayor cuanto mayor era la MVI.

En los últimos años, la resolución espacial del ETT ha aumentado considerablemente, mejorando la calidad de la imagen. La mayor parte de este progreso se debe fundamentalmente al desarrollo del segundo armónico que ha incrementado la tasa señal/ruido, recibiendo únicamente las frecuencias armónicas. Aunque este avance tecnológico está disponible en la mayor parte de los equipos hoy en día, su precisión potencial para evaluar la MVI continúa siendo pobre¹⁴⁵. La estimación de la masa utilizando el segundo armónico puede causar un incremento de la masa ajustada por área de superficie corporal de hasta un 26% cuando se compara con los métodos convencionales de medición¹⁴⁶. Cuando se analizan estudios seriados en un determinado paciente, las diferencias en las dimensiones de las cavidades atribuibles a cambios en la imagen desde la medición estándar al segundo armónico son menores que la variabilidad intra e interobservador. No obstante, el segundo armónico es ampliamente utilizado en los laboratorios de ecocardiografía en la actualidad, sobre todo en pacientes con mala ventana acústica.

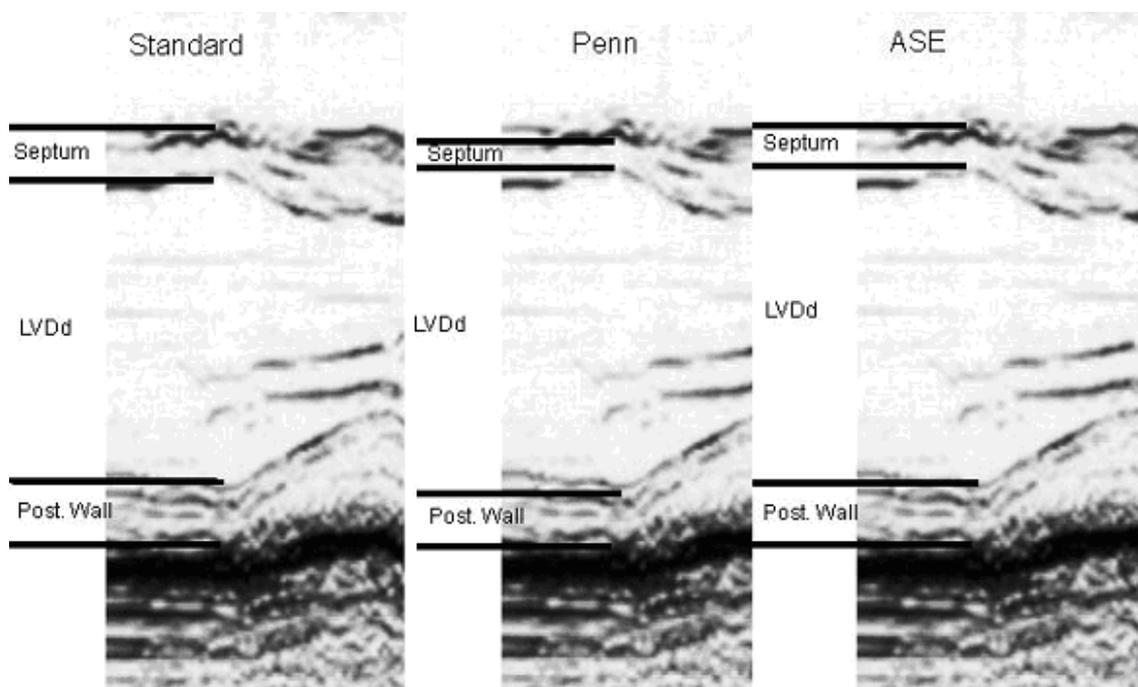


Fig.9. Inclusión/exclusión de bordes en la medición de la MVI según las tres fórmulas descritas.

1.7.1.2.3. Ajuste de la MVI por altura/área de superficie corporal

Tanto el tamaño como el hábito corporal se asocian claramente a las dimensiones y la masa del VI. Se han estudiado diversos parámetros para normalizar o ajustar la masa al tamaño corporal tales como altura, peso, área de superficie

corporal (ASC), índice de masa corporal (IMC) y masa libre de grasa. El método mejor de ajuste es aún controvertido. Diferentes criterios de ajuste según el tamaño corporal con sus consiguientes puntos de corte pueden dar lugar a una prevalencia de HVI variable. Aunque la corrección por ASC ha sido la más empleada en los ensayos clínicos, este método infraestima la prevalencia de HVI en paciente obesos o con sobrepeso. La capacidad para detectar HVI en este tipo de pacientes se incrementa ajustando por variables alométricas relacionadas con la altura. La altura ^{2.7}, derivada de modelos de regresión en sujetos normales de De Simeone y cols., parece ofrecer la estimación más precisa de la HVI, particularmente en pacientes obesos¹⁴⁷. Zoccali y cols. encontraron el ajuste por altura^{2.7} como el mejor predictor de eventos cardiovasculares en un grupo de pacientes sometidos a diálisis¹⁴⁸. Liao y cols. estudiaron 988 pacientes e identificaron una tasa aumentada de mortalidad en aquellos con criterios de HVI según ajuste por ASC y por altura ^{2.7}. Los pacientes clasificados simultáneamente como HVI por criterios de ASC y altura^{2.7} tenían incrementada la MVI media y triplicada la tasa de muerte, mientras que aquellos clasificados como HVI solo por criterios de altura no mostraron mayor incidencia de eventos cardiovasculares¹⁴⁹. En resumen, parece prudente aplicar criterios de normalización que ajusten por masa corporal, tales como altura o altura^{2.7}, especialmente en estudios en los que se cuestione el impacto de la obesidad. Sin embargo, no hay datos concluyentes acerca de la capacidad de predicción de eventos cardiovasculares de dicho ajuste.

1.7.1.2.4. Valores de referencia y puntos de corte

La determinación de puntos de corte en una variable biológica para definir anormalidad es siempre una fuente de controversia. La definición de lo que constituye una MVI anormal no es una excepción a esta regla. Como la mayor parte de variables biológicas, la MVI se distribuye en una curva normal. Según esto podría considerarse diagnóstico de HVI en aquellos pacientes que se encuentran en el extremo derecho de la distribución gaussiana, es decir, más allá de dos desviaciones estándar de los valores de referencia en individuos normales. Los valores de referencia para dimensiones lineales del VI se han obtenido de población de varones adultos afroamericanos, indios y de raza blanca, con peso normal, normotensos y no diabéticos^{150,151,152, 153}, y se describen en la tabla 6. De los estudios a partir de los cuales se obtienen estos datos, destaca el publicado por Ilercil y cols., en el que se realiza estudio ecocardiográfico a 176 indios americanos participantes del Strong Heart Study (afroamericanos y de raza blanca en su mayoría y de entorno rural) y se

comparan con 237 residentes neoyorquinos (en su mayoría de raza blanca)¹⁵². Se trata de población sana (peso y TA normal así como ausencia de diabetes, enfermedad valvular, alteraciones de la contractilidad segmentaria o utilización de medicación cardiovascular) y muy dispar en cuanto a etnia y estilo de vida. Los autores no encuentran diferencias significativas en cuanto a dimensiones y función de VI entre ambos grupos, con un límite superior de normalidad (percentil 98) en cuanto a MVI de 96 g/m² en mujeres y 116 g/m² en varones. La MVI era discretamente más elevada en mujeres indioamericanas que en las neoyorquinas (71 g/m² vs 65g/m², p<0.001; 32 g/m^{2.7} vs 28g/m^{2.7}, p<0.001) tras ajuste por covariables (edad, ASC, presión sistólica y frecuencia cardiaca). Sin embargo, en el caso de los varones, la MVI era ligeramente superior en los neoyorquinos (34 vs 31 g/m^{2.7}, p=0.012) tras ajuste por covariables (edad y presión arterial media). Esta diferencia de pequeña magnitud (6 g/m²) y de carácter opuesto en uno y otro sexo prácticamente descarta una influencia consistente de la raza o entorno rural o urbano en los valores de la MVI en población aparentemente sana. Por otra parte, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de MVI entre la población blanca o afroamericana del grupo neoyorquino.

En función de los datos obtenidos, se establecen unos rangos de referencia para diversos parámetros ecocardiográficos aplicables a diversas poblaciones y se determinan valores de anormalidad de grado leve (2-3 desviaciones estándar), moderada (3-4 desviaciones estándar) o severa (>4 desviaciones estándar) (Tabla 6). Es destacable que en 1997 se produjo la muerte cardiovascular en el 0.5% de los participantes del Strong Heart Study con MVI normal, en 1.5% de aquellos con MVI levemente anormal, en 3.7% de los pacientes con MVI moderadamente anormal y del 8.3% en pacientes con MVI severamente elevada (p<0.001) (Devereux y cols., datos no publicados).

Aunque la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de las medidas de grosor del VI para detección de HVI son menores que para el cálculo de la MVI, en ocasiones es más sencillo en la práctica clínica identificar la HVI midiendo un incremento del grosor del SIV y de la PP¹⁵⁴.

	Mujeres				Hombres			
	Rango referencia	Alt. leve	Alt. moderada	Alt. severa	Rango referencia	Alt. leve	Alt. moderada	Alt. severa
Método lineal								
MVI, g	67–162	163–186	187–210	≥211	88–224	225–258	259–292	≥293
MVI/ASC, g/m ²	43–95	96–108	109–121	≥122	49–115	116–131	132–148	≥149
MVI/altura, g/m	41–99	100–115	116–128	≥129	52–126	127–144	145–162	≥163
MVI/altura ^{2,7} , g/m ^{2,7}	18–44	45–51	52–58	≥59	20–48	49–55	56–63	≥64
GRP, cm	0.22–0.42	0.43–0.47	0.48–0.52	≥0.53	0.24–0.42	0.43–0.46	0.47–0.51	≥0.52
SIV, cm	0.6–0.9	1.0–1.2	1.3–1.5	≥1.6	0.6–1.0	1.1–1.3	1.4–1.6	≥1.7
PP, cm	0.6–0.9	1.0–1.2	1.3–1.5	≥1.6	0.6–1.0	1.1–1.3	1.4–1.6	≥1.7
Método2D								
MVI, g	66–150	151–171	172–182	>193	96–200	201–227	228–254	>255
MVI/ASC, g/m ²	44–88	89–100	101–112	≥113	50–102	103–116	117–130	≥131

Tabla 6. Límites de referencia y rango de valores para la masa y geometría del VI. Alt: Alteración; MVI: Masa Ventricular Izquierda, ASC: Area de Superficie Corporal; GRP: Grosor Relativo de Pared, SIV: Septo Interventricular; PP: Pared Posterior.

La MVI, como se detallará posteriormente, ha sido definida como factor pronóstico independiente para eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular, mortalidad total y muerte súbita. Sin embargo, el riesgo asociado al aumento de diversas variables biológicas es lineal sobre un amplio rango de variación. Este comportamiento ya ha sido descrito para la tensión arterial y niveles de colesterol, llevando a estrategias de tratamiento agresivas (“cuanto más bajo mejor”). De hecho, Levy y cols. demostraron un incremento progresivo del riesgo asociado a la MVI, en niveles no considerados como de HVI. Cada incremento de 50 g de masa indexada por altura implicaba un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte en 1.5 veces¹⁵⁵. En un estudio de pacientes hipertensos el riesgo de enfermedad

cardiovascular se incrementaba en más de 4 veces entre el quintil más bajo y el más alto de MVI. En este estudio, el incremento del riesgo clínicamente relevante se identificó en pacientes con valores de MVI por debajo del límite habitualmente reconocido para HVI¹⁵⁶.

Estos hallazgos sugieren que los valores de corte tradicionales podrían ignorar el riesgo asociado al incremento de la MVI considerado dentro del rango normal (basado en criterios estadísticos). Por ello De Simone y cols. proponen el término de incremento inapropiado de la masa para utilizar la HVI dentro del contexto de predicción de riesgo considerando múltiples factores¹⁵⁷. Se acepta como incremento de MVI clínicamente relevante valores por encima del 128% del valor de masa predicho, basado en el sexo, volumen minuto estimado y altura^{2,7}.

Más aún, ensayos clínicos han identificado la regresión de la HVI como marcador pronóstico favorable. Un metaanálisis ha demostrado que la regresión de la HVI (valorada por criterios ecocardiográficos), comparada con la falta de regresión o el desarrollo de HVI durante el tratamiento, reduce en más del 50% el riesgo de eventos cardiovasculares (OR: 0.41, IC95%: 0.21-0.78, $p=0.007$)¹⁵⁸.

1.7.1.2.5. Patrones geométricos

Además del concepto de HVI, existen parámetros utilizados en el cálculo de la MVI que cobran importancia en cuanto a su respuesta fisiopatológica en el proceso adaptativo del VI en las sobrecargas de presión y volumen. Esta respuesta es diferente para cada componente ya que la sobrecarga de presión incrementaría el grosor de pared y la de volumen dilataría la cámara ventricular. Estas diferencias no pueden evaluarse exclusivamente mediante el cálculo de la MVI.

El grosor de pared y su relación con el tamaño de la cámara ventricular izquierda ha sido considerado como medida de HVI desde hace más de 30 años¹⁵⁹. El cálculo del grosor relativo de pared (GRP) mediante la fórmula $(2 \times PP) / DTDVI$ (donde PP: Pared Posterior y DTDVI: Diámetro Telediastólico de VI) añadido a la MVI, ha permitido establecer diversos patrones geométricos que definen de forma más precisa la respuesta adaptativa del VI a la sobrecarga de presión/volumen. Así, el incremento de la MVI asociado a un $GRP \geq 0.42$ se le denomina hipertrofia concéntrica (HC) mientras que si se asocia a un $GRP \leq 0.42$ se le considera hipertrofia excéntrica (HE). Este parámetro permite asimismo reconocer el patrón de remodelado concéntrico

(RC), aquel con masa normal y $GRP \geq 0.42$, frente a aquellos que tienen geometría normal en caso de MVI normal y $GRP \leq 0.42$ (Fig.10).

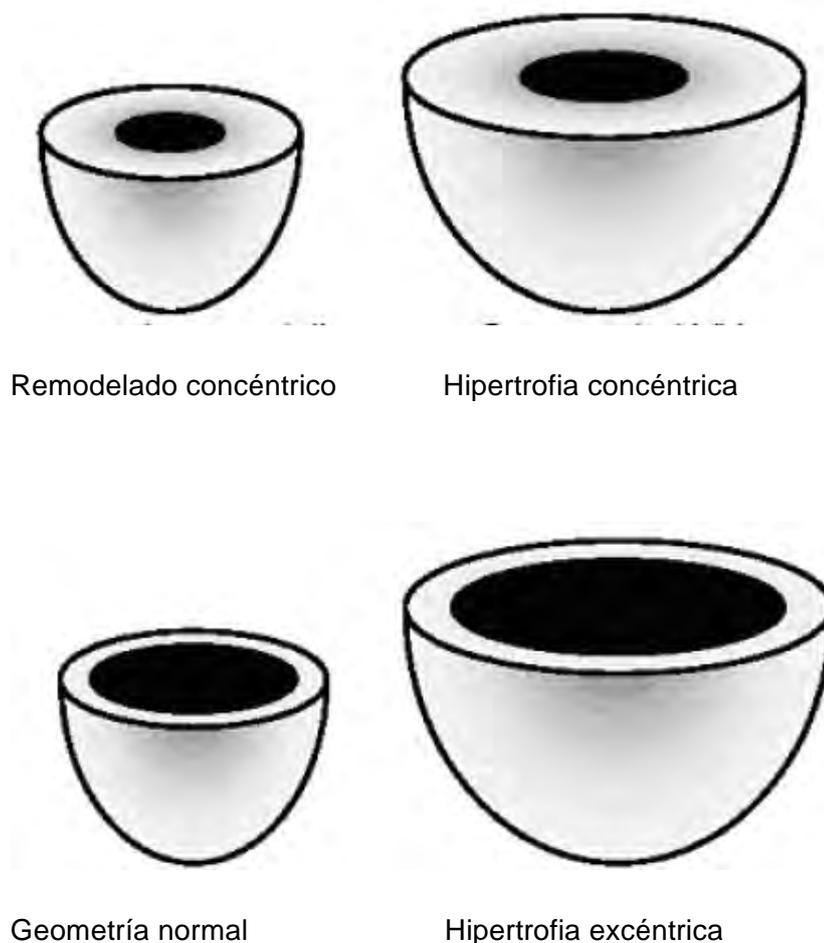


Fig.10. Patrones geométricos

Koren y cols. utilizaron punto de corte de 125 g/m^2 para HVI y 0.45 para GRP en una muestra de pacientes hipertensos, encontrando una incidencia de eventos cardiovasculares a 10 años del 31% en aquellos pacientes con HVI concéntrica, comparada con un 11% en aquellos con geometría normal¹⁶⁰. En 1995 dos estudios de cohorte publicaron sus resultados sobre el impacto de los diferentes patrones geométricos en la incidencia de eventos cardiovasculares. Verdecchia y cols. estudiaron 694 pacientes con MVI ajustada por $ASC < 125 \text{ g/m}^2$, y encontraron un riesgo relativo de 2.6 en 272 pacientes con remodelado concéntrico en relación con los pacientes con geometría normal¹⁶¹. Krumholz revisó 3209 pacientes del estudio Framingham y ajustó la MVI por altura, utilizando como puntos de corte 143 g/m para varones y 102 g/m para mujeres y ajustando asimismo por obesidad y otras

covariables relevantes (edad, TA, tratamiento antihipertensivo, niveles de colesterol total, DM, IMC y la presencia de soplo cardiaco en exploración física de grado >2). La tasa de eventos cardiovasculares o muerte por cualquier causa fue mayor en los pacientes con HVI concéntrica con respecto a pacientes con geometría normal. En varones, la HVI concéntrica comparada con la geometría normal se asoció a una OR de 2,1 (IC 95%: 1.5-3.1) para eventos cardiovasculares y una OR de 2.1 (IC95%:1.3-3.4) para mortalidad por cualquier causa. En el caso de la mujeres, la HVI concéntrica se asoció a una OR de 1.6 (IC 95%: 1.9-2.6) para eventos cardiovasculares y de 1.5 (IC 95%: 0.9-2.5) para mortalidad por cualquier causa. El ajuste por MVI además del resto de covariables, atenuó de forma importante la asociación entre el patrón geométrico y el pronóstico, dejando de existir diferencias estadísticamente significativas entre los patrones geométricos y eventos adversos tanto en hombres como en mujeres¹⁶². Los autores concluyen que en población libre de enfermedad cardiovascular, el conocimiento de los patrones geométricos aporta poca información pronóstica, mas allá de la proporcionada por la MVI y los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Verdecchia y cols. diseñaron un estudio para determinar el valor pronóstico independiente de la geometría ventricular (HVI concéntrica vs excéntrica) en pacientes hipertensos con MVI mayor o igual a 125 g/m². La tasa de eventos cardiovasculares fue de 2.20 y 3.34 /100 pacientes/año en hipertrofia excéntrica y concéntrica respectivamente (p no significativa). La edad >60 años y la MVI > 145g/m² fueron predictores independientes de mal pronostico, mientras que la geometría ventricular no. La tasa de eventos fue de 1.38 en pacientes con MVI <145g/ASC y de 3.98/100 pacientes/año en pacientes con MVI >145g/ASC (riesgo relativo ajustado por edad de 2.7; IC95%: 1.03-6.63, p=0.015). Los autores concluyen que en pacientes hipertensos con HVI establecida, la MVI pero no el patrón geométrico proporciona información pronostica independiente de factores de riesgo convencionales¹⁶³.

Aunque el papel pronostico adicional de los patrones geométricos es menor de lo que inicialmente se pensó, su clasificación permite la identificación de un proceso adaptativo. El remodelado concéntrico podría relacionarse con una adaptación fisiopatológica específica, particularmente relacionada con el metabolismo glucídico e insulínico. Sundstrom y cols., en un estudio de cohortes, investigaron la relación entre la geometría ventricular y el síndrome de resistencia a la insulina en una población de 475 varones hipertensos con una media de edad de 71 años. Era considerada una geometría normal aquella con GRP<0.44 y MVI< 150g/m². El GRP se relacionó de forma significativa con diversos componentes del síndrome de resistencia a la insulina

(insulina en ayunas, gap insulínico, proinsulina, ácidos grasos no esterificados, triglicéridos, test de tolerancia oral a la glucosa) y tan solo la presión sistólica de 24 horas, la insulinemia tras sobrecarga oral de glucosa y la frecuencia cardiaca se relacionaron de forma significativa con el índice de MVI. Comparando sujetos con parámetros geométricos diversos (remodelado concéntrico, geometría normal, HVI concéntrica y excéntrica) observaron que la frecuencia cardiaca de 24 horas, el test de tolerancia oral a la glucosa y niveles de insulina, el índice muñeca-cadera y el índice de masa corporal (IMC) eran significativamente mayores ($p < 0.005$) y el gap insulínico significativamente menor ($p < 0.01$) en el grupo con remodelado concéntrico que en el grupo de geometría normal. La medición de tensión arterial durante 24 horas fue significativamente mayor en el grupo con HVI concéntrica con respecto al grupo con geometría normal. Los autores concluyen que varios componentes del síndrome de resistencia a la insulina se relacionan con el GRP y remodelado concéntrico pero en menor medida con la HVI en una población de varones de edad avanzada¹⁶⁴.

De cualquier modo, la clasificación geométrica, puede aportar una información valiosa para comprender los procesos adaptativos, más allá de la proporcionada por la HVI.

1.7.1.3. Diagnóstico por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) Cardíaca

La RMN se considera la técnica de referencia para cuantificar la MVI, el grosor de pared y las dimensiones de las cavidades cardiacas con la mayor precisión y reproducibilidad de todas las técnicas no invasivas. Se adquieren múltiples cortes desde el anillo valvular mitral hasta el ápex utilizando la Secuencias de cine: True FISP (true fast imaging with steady-state precession sequence). Los volúmenes y MVI se calculan definiendo y sumando los contornos epicárdicos y endocárdicos en telesístole y telediástole. No se requieren supuestos geométricos y el hábito corporal no es una limitación, lo cual hace que sea una técnica precisa incluso en corazones con distorsión geométrica. Dada la excelente resolución de contraste entre la sangre y el miocardio proporcionado por la secuencia FISP, los bordes endocárdicos y epicárdicos son fáciles de definir y la masa y volúmenes ventriculares pueden determinarse con una variabilidad del 5%, lo que supera con creces la aportada por la ecocardiografía¹⁶⁵. Por esta razón, los estudios que utilizan esta técnica para la medición de volúmenes y MVI necesitan cohortes de menor tamaño, dada la detección precisa de grados pequeños de cambios. Como inconvenientes destacan la baja disponibilidad y la moderada complejidad, lo que hace que no pueda ser considerada

como prueba de rutina en un número no despreciable de laboratorios.

En la Tabla 7 quedan reflejadas las ventajas y desventajas de los diferentes métodos de medición de la MVI.

	ECG	M-mode echocardiography	2D echocardiography	3D echocardiography	Cardiac MRI
Sensitivity	Low	Moderate	High	High	High
Specificity	High	High	High	High	High
Cost	Low	Moderate	Moderate	Moderate	High
Availability	High	High	High	Low	Low
Complexity	Low	Low	Moderate	High	Moderate
Interpatient reproducibility	Moderate	Moderate	Moderate	Low	High

Tabla 7. Ventajas y desventajas de ECG/ETT/RMN en la medición de la MVI

1.7.2. Influencia de factores adicionales en la determinación de la MVI e HVI

Además del sexo y la superficie corporal, factores por los que habitualmente se ajusta y/o se estratifica la MVI, existen otros factores constitucionales que pueden inducir cambios en la MVI. Algunos de ellos están fisiopatológicamente implicados en la HVI y por tanto interactúan entre sí, limitando la interpretación del papel independiente de cada uno.

1.7.2.1. Sexo

La MVI es mayor en varones que en mujeres, independientemente del tamaño corporal y aumenta con el tamaño corporal. El estudio Framingham sobre el espectro de HVI en una muestra de población general (510 varones y 855 mujeres de la cohorte original y 1718 varones y 892 mujeres descendientes) publicado por Savage y cols., demostró ciertas diferencias por sexo a este respecto: un mayor rango de índice de MVI en varones, una mayor prevalencia de HVI en varones con respecto a las mujeres en edades jóvenes (8.6% vs 6.6%), una menor prevalencia en la cohorte original (23.7% vs 33%), una probabilidad 3-4 veces mayor en mujeres de presentar HVI electrocardiográfica en presencia de índice de $MVI > 200 \text{g/m}^2$ y una transición en la prevalencia de HVI excéntrica sin dilatación como patrón dominante a una HVI concéntrica a la edad de 40-59 años en mujeres frente a la edad de 30-49 años en varones¹⁶⁶. Levy y cols. en un estudio sobre prevalencia y factores de riesgo de HVI detectada ecocardiográficamente también en población Framingham (4976 pacientes,

de 17 a 90 años), describieron una prevalencia de HVI de 16% en varones y 19% en mujeres, con un incremento dramático con la edad ($p < 0.001$) hasta un 33% en varones y 49% en mujeres por encima de los 70 años. En el análisis multivariante, la edad, TA, obesidad, enfermedad valvular e infarto de miocardio se asociaban a la MVI en ambos sexos¹¹⁷. Concretamente la edad implicaba un incremento del riesgo de un 15% en varones y de un 67% en mujeres por cada incremento de 10 años de edad.

Las diferencias en la MVI atribuidas al sexo, independientemente de los aspectos relacionados con la superficie corporal, pueden tener implicaciones fisiopatológicas. Parece que las mujeres tienen una respuesta hipertrófica aumentada a la sobrecarga de presión, incluso tras corregir por la superficie corporal. Este patrón adaptativo ha sido también demostrado en animales. La implicación pronóstica desfavorable de esta respuesta fue sugerida por Liao y cols. que encontraron un riesgo de muerte 5 veces mayor asociado a HVI ajustada por ASC en mujeres, comparando con el riesgo de HVI en varones. Sin embargo, a pesar de emplear puntos de corte diferentes para HVI por sexos, no se realizó ajuste adicional por obesidad¹⁴⁹.

1.7.2.2. Obesidad

La obesidad es factor pronóstico independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Asimismo, se ha demostrado que la obesidad se asocia de forma independiente a la MVI, particularmente en poblaciones con alta prevalencia de hipertensión y otros factores de riesgo metabólicos. Ya el estudio Framingham demostró una fuerte asociación entre la obesidad y la prevalencia HVI y una relación entre la severidad y duración de la obesidad, reflejada por la edad y la HVI. Del mismo modo, también existiría una interacción aditiva entre la HTA y la HVI, de forma que en ambos sexos, la HVI se incrementaba 17 veces desde el grupo con TA más baja (< 110 mmHg en mujeres y < 120 mmHg en varones) y menor IMC (< 22 kg/m² en mujeres y < 24 kg/m²), al grupo con mayor TA (> 140 mmHg en ambos sexos) y mayor IMC (> 26 kg/m² en mujeres y > 29 kg/m² en varones). Al igual que la edad y la TA, la obesidad sería un factor independiente de HVI en ambos sexos, con un incremento del 47% en varones y 51% en mujeres por cada incremento de 2 kg/m² en el IMC¹¹⁷. El estudio HyperGEN demostró cómo la adición progresiva factores de riesgo tales como obesidad, DM e hipercolesterolemia se asociaban con una mayor masa ajustada por altura^{2,7} (y no a la MVI ajustada por ASC o por masa libre de grasa) independientemente de la HTA y de otras covariables biológicas importantes (edad,

raza, sexo, tratamiento antihipertensivo). Por otra parte, en pacientes hipertensos con factores de riesgo cardiovascular (FRCV), la prevalencia de HVI (medida por MVI/altura^{2.7}) era mayor de forma significativa tanto en pacientes con obesidad (p: 0.0001) como en pacientes con obesidad y otro FRCV asociado (DM+obesidad, p: 0.001; colesterol+obesidad, p: 0.008; DM+colesterol, p: no significativa), en relación a los pacientes hipertensos sin FRCV. La prevalencia de HVI se asociaba de forma independiente con la edad avanzada, presencia de HTA, distribución central de la grasa y raza negra. Curiosamente, la probabilidad de HVI en pacientes normotensos con 2 o más FRCV era tan alta como en pacientes hipertensos sin ningún FRCV añadido. La obesidad, por tanto, jugaría un papel fundamental en esta asociación¹⁶⁷. Otros autores como Iacobellis y cols.¹⁶⁸ describen que la obesidad “no complicada” (con tolerancia a la glucosa, TA y lípidos plasmáticos en rango de normalidad) no constituye un factor de riesgo para HVI cuando se ajusta por ASC o por altura^{2.7}. Sin embargo, la obesidad habitualmente produce complicaciones y se acompaña de otros FRCV. El ajuste de la MVI por la altura^{2.7} minimiza la interferencia de la obesidad en la estimación de la masa.

1.7.2.3. Edad

La MVI aumenta progresivamente con la edad, particularmente el grosor parietal, tanto en pacientes hipertensos como en normotensos. El estudio Framingham evaluó a 4796 pacientes (rango de edad: 17-90 años) en los que se detectó ecocardiográficamente HVI en 356 varones (16%) y en 513 mujeres (19%) tras ajuste de la MVI por altura. La prevalencia de HVI aumentaba 10 veces en pacientes mayores de 70 años en relación a los menores de 30 (48.9 vs 4.6%, p<0.001). El análisis multivariante mostró que esta asociación persistía independientemente de otras variables como la TA, obesidad y enfermedad coronaria o valvular. La asociación independiente de la edad con la HVI era significativa en ambos sexos, con un 15% de incremento del riesgo en varones y un 67% de incremento de riesgo en mujeres por cada incremento de 10 años de edad. La prevalencia aumentaba de forma dramática con la edad, afectando al 33% de varones y el 49% de mujeres mayores de 70 años¹¹⁷.

Sin embargo, Dannenberg y cols. demostraron que la MVI no aumentaba con la edad en una muestra de sujetos sanos (no obesos ni hipertensos, sin enfermedad cardiovascular ni medicación para enfermedad cardiopulmonar) del estudio Framingham. De la década de 20-29 años a la década de 70-79, la MVI ajustada por

altura disminuía de 102 a 96g/m (-6%, p: no significativa) en este subgrupo de sujetos sanos, y aumentaba de 106 a 133g/m (+25%) en el grupo total. En el análisis multivariante del subgrupo sano, la MVI se asociaba de forma significativa al IMC y a la altura ($p < 0.001$) tanto en varones como en mujeres, y sin embargo la tensión arterial sistólica no se asociaba a la MVI en ningún sexo y la edad sólo se relacionaba con la MVI en mujeres ($p < 0.001$). Incluso el coeficiente de edad en mujeres era mucho menor en el subgrupo sano que en el grupo total (3,6 vs 9 g/10años de edad). Estos autores sugieren que la MVI permanece relativamente estable con la edad en ausencia de otros FRCV¹⁶⁹.

De Simeone y cols. evalúan los efectos de la edad en el GRP en 766 sujetos no obesos ni hipertensos de 1-85 años de edad y en 331 pacientes italianos hipertensos. El GRP se incrementaba progresivamente con la edad, en 0.005/año de edad hasta los 17 años y en 0.002/año a partir de dicha edad ($p < 0.0001$). Tras ajustar el GRP a la edad mediante coeficiente de regresión se calcularon los percentiles 90 y 95% del GRP en jóvenes y adultos (0.41 y 0.43 respectivamente en adultos y 0.36 y 0.38 respectivamente en jóvenes). Comparando con el punto de corte tradicional para patrones geométricos ($GRP \geq 0.43$), el GRP normalizado identificó un mayor porcentaje de pacientes con patrón geométrico concéntrico ($p < 0.0001$). Los autores concluyen que es recomendable definir la presencia de HVI concéntrica mediante la combinación de MVI elevada con el GRP ajustada por edad¹⁷⁰. Gardin y cols., en el Cardiovascular Health Study incluyeron parámetros ecocardiográficos de MVI y función sistólica de VI en 5201 pacientes (edad ≥ 65 años) y encontraron que la MVI aumentaba con la edad ($p < 0.0001$) pero tras ajuste por peso corporal el efecto era modesto (< 1 gramo de aumento por cada año de vida)¹⁷¹. A pesar de los resultados contradictorios de los estudios mencionados parece prudente ajustar por edad en aquellos trabajos relacionados con MVI e HVI.

1.7.2.4. Raza

Se ha descrito con frecuencia una mayor prevalencia de HVI en pacientes afroamericanos con respecto a los caucásicos tanto en estudios basados en electrocardiografía como en ecocardiografía. Se ha visto también cómo la HVI incrementa el riesgo de diversos eventos clínicos tales como insuficiencia cardiaca, ictus, arritmia y mortalidad. Por tanto, entender las disparidades étnicas de la HVI tiene relevancia e implicaciones en salud pública, en cuanto a los intentos de prevención de esta patología que deberían realizarse especialmente en pacientes de raza negra.

En 1998 Devereaux y cols. realizaron un metaanálisis de 9 estudios ecocardiográficos previos, acerca de las diferencias en la prevalencia de HVI entre pacientes hipertensos de raza blanca o negra. Concluyeron que los pacientes de raza blanca tenían mayor grosor de pared pero no más MVI¹⁷². No obstante, los estudios en los que estaba basado este metaanálisis tenían un bajo número de pacientes y por tanto escasamente representativos de la población general.

En otro estudio publicado por Chapman y cols., de 408 pacientes hipertensos (271 de raza negra y 137 de raza blanca) se encontró una mayor prevalencia de HVI en pacientes negros (50.4%) con respecto a los blancos (32.8%; $p < 0.001$). La MVI indexada por ASC fue significativamente mayor en los pacientes de raza negra (127.6 ± 2.74 vs 110.9 ± 1.92 g/m², $p: 0.0001$). Igualmente, el grosor de pared posterior y de SIV fueron significativamente mayores en el grupo de raza negra ($p: 0.0009$ y $p: 0.0001$ respectivamente)¹⁷³.

A diferencia de estos resultados, en un estudio con 332 pacientes blancos y 112 negros, todos ellos participantes del Hypertension Optimal Treatment Study, no hubo diferencias significativas en cuanto a la raza y MVI ajustada por superficie corporal¹⁷⁴.

Otro estudio epidemiológico prospectivo, el Cardia (The Coronary Artery Disease Risk Development in Young Adults), encontró una mayor MVI en pacientes de raza negra en una cohorte aproximada de 4000 sujetos (varones de raza negra: 176 ± 42 g; varones de raza blanca: 169 ± 40 g; mujeres de raza negra: 135 ± 38 g; y mujeres de raza blanca: 125 ± 33 g). Tras ajustar por covariables (altura, grosor de pliegue subescapular, altura, TA, consumo de alcohol, función pulmonar, actividad física, colesterol total e historia familiar de HTA), la MVI seguía siendo mayor en varones negros que en blancos ($P < 0.0001$) y en mujeres negras que en blancas ($p < 0.002$)¹⁷⁵. Además, la extensión del estudio CARDIA a 10 años realizado en 669 individuos de raza negra y 949 de raza blanca demostró una mayor prevalencia de HVI ($MVI > 51$ g/m^{2.7}) en pacientes de raza negra ($p < 0.0001$)¹⁷⁶. La proporción global de pacientes con HVI era no obstante escasa (2% de la cohorte), lo que cuestionaba la fuerza de los resultados.

El estudio ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) comunicó los hallazgos ecocardiográficos en 1730 sujetos de raza negra. La HVI era extremadamente prevalente, con un rango entre un 35% (definida por MVI indexada por ASC) al 56% (definida por MVI indexada por altura^{2.7}). La HVI era incluso más

prevalente en mujeres hipertensas (64-79%). Sin embargo, considerando que la población era enteramente de raza negra no fue posible determinar si existía disparidad étnica en esta comunidad¹⁷⁷.

El estudio de cohortes de Kizer y cols, comparando 1060 pacientes negros y 580 pacientes blancos, encontró también diferencias sustanciales en cuanto a estructura cardiaca, incluyendo una mayor MVI (173.9 ± 30.9 g versus 168.3 ± 24.3 g, $p=0.006$) y un mayor grosor septal (0.355 ± 0.055 g versus 0.340 ± 0.055 g, $p<0.001$) en pacientes de raza negra, tras ajustar por variables clínicas y hemodinámicas (índice cardiaco, índice de resistencias periféricas e índice presión de pulso/gasto cardiaco). La presencia de HVI determinada por MVI ajustada por altura^{2.7} o ASC también fue superior en la raza negra que en la blanca (OR: 1.80, IC95%: 1.29-2.51; y OR: 2.50, IC 95%: 1.58-3.96, respectivamente), lo cual se cumplió también para la geometría concéntrica (OR: 2.28; IC95%: 1.22-4.25). A su vez, el diámetro interno del ventrículo izquierdo (VI) fue menor en el grupo de raza negra, confirmando el predominio del patrón concéntrico y no excéntrico, que sería el esperable si la HVI fuese atribuido a la HTA¹⁷⁸.

Otro interesante estudio, el estudio Dallas (publicado por Drezner y cols.), compara la prevalencia de HVI entre dos grupos étnicos (1335 pacientes de raza negra y 858 de raza blanca) valorada por Resonancia Magnética (RMN) ajustando a los FRCV clásicos y a la composición corporal medida mediante densitometría de energía dual. Los criterios de HVI por RMN cardiaca ajustados por sexo (percentil 97.5%) fueron MVI/ASC: 89 g/m² (mujeres) y 112 g/m² (varones); MVI (altura^{2.7}): 39 g/m^{2.7} (mujeres) y 48 g/m^{2.7} (varones) y MVI/masa libre de grasa: 3.7 g/kg (hombres y mujeres). La HVI, indexada por ASC ($p<0.001$), masa libre de grasa ($p=0.002$) o altura^{2.7} ($p<0.001$) fue 2-3 veces más prevalente en mujeres de raza negra vs mujeres de raza blanca. Se obtuvieron similares resultados al comparar varones negros y blancos cuando la MVI era indexada por ASC o altura^{2.7} ($p<0.001$) o indexada por masa libre de grasa ($p=0.05$). La disparidad étnica en cuanto a prevalencia de HVI se mantenía tras ajustar, en modelo multivariante, por masa grasa, masa libre de grasa, TAS, edad, sexo y medidas de estatus socioeconómico¹⁷⁹.

1.7.3. Factores clínicos relacionados con HVI

1.7.3.1. Presión arterial y HTA

La enfermedad cardiaca hipertensiva es una constelación de alteraciones que

incluye la HVI y la disfunción sistólica y diastólica y sus manifestaciones clínicas incluyen la arritmias y la insuficiencia cardiaca. Numerosos estudios han relacionado de forma inequívoca HTA y HVI (determinada por $MVI > 143g/m$ en varones y $> 102g/m$ en mujeres). El estudio Framingham ya demostró una asociación continua entre la TA y la HVI, desde valores de TAS $< 140mmHg$ considerados normales (ajustado por edad, $p < 0.001$ en ambos sexos). Ajustando por otras variables (tratamiento antihipertensivo, IMC, infarto previo, angina o enfermedad valvular), la TAS era variable independiente de HVI en ambos sexos, con un 43% de incremento de riesgo de padecer HVI en varones y un 25% en mujeres por cada incremento de TAS de $20mmHg$ ¹¹⁷. Tingleff y cols., estiman la prevalencia de HVI en una población de pacientes hipertensos (358) frente a un grupo de pacientes normotensos (194). De forma global, la prevalencia de HVI ($MVI > 134g/m^2$ en varones, $> 102g/m^2$ en mujeres) fue del 14/20% en varones/mujeres respectivamente en la población normotensa y del 25/26% en hipertensos ($p < 0.01$). Tras ajuste por edad y sexo, la prevalencia de HVI entre hipertensos y normotensos fue significativamente diferente únicamente el grupo de 65 años de edad ($p < 0.02$ para varones y $p < 0.05$ para mujeres)¹⁸⁰.

La prevalencia de la HVI varía con la severidad de la HTA, con un rango que oscila entre $< 20\%$ en sujetos con HTA leve frente a casi un 100% en pacientes con HTA severa o complicada¹¹⁸. Hammonds y cols. estudiaron la prevalencia de HVI en población general, incluyendo 160 normotensos y 461 hipertensos (145 con HTA borderline definida como TAS: 140-159 o TAD: 90-94mmHg y 316 con HTA sostenida: TAS $\geq 160mmHg$ o TAD $\geq 95mmHg$). Los criterios de HVI utilizados fueron: $MVI > 134g/m^2$ para varones y $MVI > 110g/m^2$ para mujeres. La prevalencia de HVI de acuerdo a estos criterios se estimó en un 3.1% en el grupo normotenso, frente a un 12% y un 20% en los grupos de pacientes con HTA borderline y HTA sostenida respectivamente. Estos dos últimos grupos presentaron una MVI mayor con respecto a los pacientes normotensos ($p = 0.0001$). En el análisis multivariante, las cifras mayores de TA junto al hábito tabáquico se correlacionaron con la HVI en los pacientes normotensos, mientras que la edad fue el único factor asociado a la HVI en pacientes con HTA borderline. En pacientes con HTA sostenida, el sexo masculino, los bajos niveles de renina plasmática y la elevación en sangre de urea nitrogenada se asociaron de forma significativa a la HVI. Es destacable que entre los pacientes con HTA sostenida, aquellos con HVI tenían un gasto cardiaco mayor ($p < 0.05$) asociado a una menor actividad de renina en plasma ($p < 0.005$) y una menor excreción de potasio ($p < 0.005$) que los pacientes sin HVI¹⁸¹.

Los cambios patológicos presentes en pacientes con enfermedad cardiaca

hipertensiva incluyen un incremento en el tamaño de los miocitos, alteraciones en la matriz extracelular con acúmulo de fibrosis y anomalías en la vasculatura coronaria intramiocárdica incluyendo la hipertrofia de la media y la fibrosis perivascular^{182,183}. Los mecanismos responsables de la progresión a la HVI no son solo la respuesta al estrés mecánico por la TA elevada sino también la influencia neurohormonal, de factores de crecimiento y citoquinas. Por otra parte, existe una gran variabilidad individual en el crecimiento de la MVI en respuesta a la HTA. Como hemos visto en apartados anteriores, los pacientes de raza negra presentan un mayor incremento de la MVI¹⁷⁸ en relación a los pacientes de raza blanca así como una más severa disfunción diastólica¹⁸⁴. Por otra parte, estudios como el Strong Heart Study, que utilizan modelos multivariantes con ajuste por factores de riesgo clásicos (que incluyen la TA), explican solo el 50% de la variabilidad de la MVI determinada ecocardiográficamente¹⁵³ y el 60-68% determinada por RMN¹⁸⁵. Esto datos sugieren la presencia de otros factores de riesgo, como los factores genéticos, que podrían modular la respuesta de la MVI a la HTA. Probablemente existan múltiples variables implicadas, cada una de las cuales contribuya de forma moderada al desarrollo de la HVI.

Hay evidencia de que la HVI relacionada con la TA se asocia de forma mas estrecha con la media de TA durante 24 horas y con la variación de la TA que con las mediciones en consulta de la TA. Fagard publica en 1995 un metaanálisis sobre la relación entre la medición ambulatoria de la TA (24 horas) y la medición de la TA en consulta con la MVI. El coeficiente de correlación entre MVI y la medición ambulatoria de la TAS era de 0.50, significativamente mayor al coeficiente de correlación entre MVI y medición de la TA en consulta (0.35, $p < 0.001$). También la diferencia era significativa para la tensión arterial diastólica (TAD) ($p = 0.01$). Sin embargo, también señala este autor que en aquellos estudios en los que se realiza un número adecuado de mediciones en consulta y en condiciones correctamente estandarizadas (en reposo, decúbito supino, en la misma franja horaria...) la relación MVI-medición ambulatoria de la TA no es superior a la relación MVI-medición de TA en consulta¹⁸⁶. De hecho, este mismo autor publica un estudio en el que apunta que el incremento en el numero de medidas refuerza la relación de medición de la TA en consulta con la MVI y el grosor de pared (coeficiente de relación: 0.56-0.58 para 10 determinaciones) e, inversamente, disminuye el poder predictivo adicional de la medición de 24 horas (únicamente la TAD de 24 horas añade información sobre la medición en consulta; $p < 0.05$)¹⁸⁷. A pesar de estos datos, la TA medida tanto en consulta como de forma ambulatoria, explicaría tan sólo entre el 10-25% de la variación de la MVI. Es más, Lauer y cols. determinan la relación entre la MVI ajustada por altura y la media de TAS durante 30 años en 451

pacientes del estudio Framingham objetivando una asociación débil ($r = 0.27$, $p < 0.01$ en varones; $r = 0.31$, $p < 0.001$ en mujeres), aunque algo más fuerte que con la toma de TA en el momento del estudio ecocardiográfico ($r = 0.23$, $p < 0.01$ en varones y $r = 0.24$, $p < 0.001$ en mujeres). Por tanto la asociación entre la MVI y la TA (incluso con la medición de 24 horas o con la media de TA durante 30 años) es pobre, sugiriendo la existencia de otros factores como la edad, el sexo, la raza, características antropométricas, factores neurohumorales, herencia, hábitos de vida, carga de volumen del VI y contractilidad¹⁸⁸.

Zakopoulos y cols. evalúan la asociación entre la tasa de variación de la TA derivada de medida ambulatoria de la misma y la MVI en 365 pacientes normotensos, 185 hipertensos de bata blanca y 448 pacientes con HTA no complicada. Según sus resultados, la tasa de variación de la TA durante el día y durante la noche fue significativamente mayor en los sujetos hipertensos que en los normotensos ($p < 0.001$) y que en los hipertensos de bata blanca ($p < 0.05$). En la población global, los modelos de regresión múltiple reflejaron como determinantes de la MVI (además del IMC, TA durante el día, sexo masculino, edad y frecuencia cardíaca durante el día) la tasa de variación diurna de la TAS ($\beta = 0.167$, $p < 0.001$) y el patrón dipper de la TAS ($\beta = 0.132$, $p < 0.001$). Un incremento de 0.1 mmHg/min en la variación de la TAS diurna se correlacionó con un aumento de la MVI de 7.087g (IC95%: 4.775-9.399)¹⁸⁹. Este mismo autor publicó otro estudio realizado en 250 pacientes con HTA esencial, a los que se les realizaba monitorización ambulatoria de la TA, frecuencia cardíaca (FC) y medición de la MVI por ETT. La MVI estaba relacionada con una menor FC durante 24 horas y con mayores valores de TA ambulatoria (TAS, TAD, TA media y presión de pulso) ($p < 0.001$). En el análisis multivariante, tras ajustar por edad, sexo, ASC, IMC, hematocrito, glucosa, colesterol, hábito tabáquico y cada una de las medidas de TA ambulatoria medidas de forma separada, la FC durante 24 horas se relacionaba de forma inversa e independiente con la MVI ($p < 0.05$). También los parámetros de TA ambulatoria, IMC y ASC resultaron determinantes de la MVI en el análisis multivariante ($p < 0.05$)¹⁹⁰.

Perez-Lahiguera y cols. realizaron un estudio transversal en 392 pacientes con HTA sin tratamiento, en los que se valoraron presiones clínicas, ambulatorias de 24 horas y centrales (medidas mediante tonometría de aplanamiento) y a los que se les calculó el índice de MVI (IMVI) por ETT. Este índice se obtuvo dividiendo la MVI (g) por la superficie corporal (m^2). Todos los valores de TA de 24 horas tenían mejor relación en el análisis de regresión múltiple con el IMVI que los respectivos de presión clínica y central, tras corregir por edad, sexo y síndrome metabólico. La correlación del

IMVI con la TAS de 24 horas fue superior a la que presentaba con las presiones sistólicas clínica ($p < 0.002$) y central ($p < 0.002$). La variación en las cifras de TAS de 24 horas es lo que produce un incremento mayor en el IMVI ($p < 0.001$)¹⁹¹.

Se han descrito como factor de riesgo relacionado con el desarrollo de HVI los aumentos transitorios exagerados de TA durante estrés físico o psíquico (particularmente en el trabajo). Devereux publica un estudio realizado en 19 sujetos normotensos y 81 pacientes con HTA leve, en los que se determina el IMVI y el GRP, relacionándolos con la toma de TA en consulta y medición de la TA durante 24 horas (en casa, trabajo y durmiendo). La relación entre las mediciones en consulta de TAS y TAD con el IMVI resultó débil ($r = 0.24$, $p < 0.02$; $r = 0.20$, $p < 0.05$ respectivamente) y sólo mejorada levemente por las mediciones en casa de TAS y TAD ($r = 0.31$, $p < 0.005$; $r = 0.21$, $p < 0.05$ respectivamente). La medición de 24 horas y durante el sueño también se relacionaron pobremente con el IMVI. Sin embargo, la correlación fue significativamente mayor entre el IMVI y la TAS/TAD tomadas en 60 sujetos en el trabajo ($r = 0.50$, $p < 0.001$, $r = 0.39$, $p < 0.01$ respectivamente). La relación más estrecha fue entre el GRP y la TAD durante el trabajo ($r = 0.59$, $p < 0.001$). De la misma forma, la correlación fue débil en sujetos trabajadores con medición de la TA en día no laborable e inexistente entre la MVI y TA en sujetos desempleados¹⁹².

En la misma línea, Schlaich y cols. realizan un estudio en el que se determina la actividad simpática regional y sistémica mediante dilución de radiotrazador y microneurografía en 15 pacientes hipertensos no tratados con evidencia de HVI por ETT, 11 sujetos hipertensos sin HVI y 10 sujetos control no hipertensos. La MVI ajustada por ASC fue significativamente mayor en el grupo de hipertensos con HVI seguido por el grupo de hipertensos sin HVI y por último por los normotensos. La secreción de norepinefrina total y renal fue mayor en los dos grupos hipertensos frente al grupo control ($p < 0.05$). Sin embargo, la actividad nerviosa simpática y la secreción de norepinefrina cardíaca fueron mayores de forma significativa únicamente en los hipertensos con HVI ($p < 0.01$ en ambas) y la secreción de norepinefrina cardíaca se correlacionó positivamente con el IMVI en todos los sujetos ($r = 0.52$, $p < 0.001$)¹⁹³.

La monitorización ambulatoria de la TA ha puesto también de manifiesto dos factores de riesgo adicionales para el desarrollo de la HVI: un porcentaje elevado de TA $> 135/85$ durante el día y $> 120/80$ por la noche y la HTA nocturna (cuando no existe la reducción esperada de TA durante el sueño). Cuspidi y cols. revisan recientemente los estudios que establecen relación entre el estado de “nondipper” y la HVI¹⁹⁴. Se seleccionan 26 estudios que incluyen 3877 participantes y de ellos un total de 17 estudios con 2497 demostraron asociación positiva entre el estado “nondipper” y

la HVI. Llamativamente, tres estudios que definían adecuadamente el estado de “nondipper” en base a dos o tres mediciones ambulatorias de TA en periodo corto de tiempo mostraron una asociación significativa de este patrón con la HVI. Esto sugiere que un estado “nondipper” persistente implica una repercusión cardiaca mayor.

Por otra parte, en el estudio Framingham se demostró que en pacientes adultos normotensos, una MVI y grosor de pared aumentados se asociaban al desarrollo de HTA. Este estudio incluyó 1121 varones y 1559 mujeres no hipertensos a los que se les realizó medición de la MVI indexada por altura medida por ETT. A los 4 años de seguimiento, 18% de los varones y 16,5% de las mujeres desarrollaron HTA. La MVI basal ($p= 0.01$) y la suma del grosor del SIV y PP ($p= 0.02$) se asociaron con la progresión a HTA. El incremento en 26,5g/m de la MVI se asociaba con una razón de riesgo para el desarrollo de HTA de 1.20 (IC95% 1.04-1.39, $p= 0.01$) y en el caso del grosor de pared, el incremento en 2.5 mm se relacionaba con una razón de riesgo de 1.16 (IC95%: 1.02-1.33; $p= 0.02$)¹⁹⁵. Esta observación podría explicarse por el hecho de que los mismo factores como la angiotensina II, epinefrina, norepinefrina, incremento de la actividad simpática y la endotelina promueven tanto la HVI como la HTA. Asimismo la tendencia a la HVI puede tener una base genética que predispone al desarrollo de HTA.

1.7.3.2. Diabetes y síndrome metabólico

Junto con la obesidad y la HTA, la diabetes mellitus (DM) ha sido implicada como un factor determinante de HVI en la mayoría de estudios de base poblacional. A esta respuesta hipertrófica se han atribuido diversos mecanismos tanto miocárdicos como sistémicos, tales como un incremento en la matriz extracelular (con la consiguiente fibrosis intersticial y disfunción diastólica), hipertrofia y vasoconstricción vascular, todo ello en probable relación con isquemia microvascular.

La respuesta adaptativa a los diferentes grados de afectación del metabolismo de los carbohidratos ha sido comunicada en diversos estudios como el Cardiovascular Health Study¹⁹⁶ y en la cohorte del Strong Heart Study¹⁹⁷. Esta última es un estudio de enfermedad cardiovascular en indios americanos, en el que se compararon medidas de ventrículo izquierdo (VI) en 1810 pacientes con DM y 944 con tolerancia normal a la glucosa. Los pacientes con DM fueron mayores (media: 60 vs 59 años, $p<0.0001$), tenían mayor IMC (32.4 vs 28.9 Kg/m², $p<0.0001$) y TAS (133 vs 124 mmHg, $p<0.0001$), eran con mayor frecuencia mujeres (68 vs 51%, $p<0.0001$) y en tratamiento antihipertensivo. En el análisis ajustado por covariables (edad, altura, IMC, TAS, uso de medicación antihipertensiva y región de residencia), tanto los varones como las

mujeres diabéticas presentaban mayor MVI (tanto en valores absolutos como indexada) y mayor grosor ventricular y menor fracción de acortamiento con respecto a los no diabéticos¹⁹⁷. En el Cardiovascular Health Study, estudio que describía la relación entre DM, TA y enfermedad cardiovascular y MVI medida por ETT y llenado mitral en una cohorte de 5201 varones y mujeres ≥ 65 años, se demostró un grosor de septo y PP mayor en sujetos diabéticos, con una tendencia lineal con la duración de la DM. El incremento de grosor del septo y PP no se asociaba a enfermedad coronaria. Tras ajustar por peso corporal, FC, TA y enfermedad coronaria o cerebrovascular, la DM (medida como nivel de glucemia, uso de insulina o antidiabéticos orales o historia previa de DM) permaneció como predictor independiente de incremento de masa ventricular entre hombre y mujeres (174.2 g en hombres diabéticos vs 169.8 g en no diabéticos, 138.2 g en mujeres diabéticas vs 134.0 g en mujeres no diabéticas, $p=0.043$ para ambos sexos combinados)¹⁹⁶.

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina ha mostrado una mayor asociación con el remodelado concéntrico¹⁶⁴. La HVI concéntrica es más pronunciada en la DM que se presenta con microalbuminuria, lo que podría implicar un proceso adaptativo progresivo¹⁹⁸.

El estudio DYDA, publicado en 2011, determina la prevalencia y factores asociados a la masa ventricular izquierda inapropiadamente elevada (MVli) en una población de 708 pacientes con DM tipo II sin evidencia de cardiopatía. El valor teórico individual de la MVI apropiada fue calculado a partir del trabajo sistólico, sexo y tamaño corporal (definido como altura^{2.7}) mediante la siguiente ecuación: MVI predicha: $55.37 (6.63 \times \text{altura}^{2.7}) + (0.64 \times \text{trabajo sistólico}) - 18.1 \times \text{sexo}$. El trabajo sistólico se calculaba multiplicando la TAS por el volumen latido (formula de Teichholtz) y convertido a gramos/metro multiplicando por 0.0014. El exceso de MVI referido a los valores teóricos individuales para el tamaño corporal y el trabajo sistólico se determinaba mediante el cociente entre la MVI observada y predicha. Este estudio se basa en la evidencia publicada en pacientes con estenosis aortica o HTA en los que el exceso de MVI en relación a la sobrecarga cardiaca individual (la llamada MVli) implica un elevado riesgo de insuficiencia cardiaca y eventos cardiovasculares combinados que van mas allá de lo presumible por la simple determinación de HVI. La MVli supondría una adaptación del VI no explicable por la sobrecarga hemodinámica ni por el área de superficie corporal, postulando los autores que esta condición podría ser mas frecuente en pacientes diabéticos, en los que una serie de factores no hemodinámicos implicados en el crecimiento de la MVI están activos. La MVli se detectó en un 23% de los pacientes, independientemente de la TA y se relacionó de

forma independiente con el sexo femenino (OR 1.502, IC95%: 1.010–2.231), los niveles elevados de triglicéridos en suero (OR 1.007, IC95%: 1.003–1.012) y el índice de masa corporal (OR 1.220, IC95%: 1.116–1.335)¹⁹⁹.

1.7.3.3. Otros factores relacionados

Multitud de factores han sido relacionados de forma independiente con la MVI. Debe señalarse que la magnitud relativa de estos factores varía según el grado de ajuste por otros factores de riesgo conocidos en el modelo estadístico. Factores ambientales como el consumo de alcohol, de sal, el tabaco y el ejercicio físico se asocian a un aumento de la MVI.

En el estudio Framingham se evaluó la toma previa de alcohol y la MVI medida por ecocardiografía en 1980 varones y 2511 mujeres de 17 a 90 años sin enfermedad cardiovascular. La relación entre estos dos parámetros se realizó mediante un análisis multivariante, ajustando por edad, altura, IMC, TA, HTA o tabaquismo. La toma de alcohol se relacionó de forma positiva con la MVI en varones pero no en mujeres. Cuando se estratificó por tipo de bebida, la cerveza y el vino se relacionaron con la masa tanto en varones como en mujeres y los licores en varones. La falta de relación entre alcohol y masa en las mujeres parecía deberse a una asociación negativa entre la masa y el licor ($p < 0.01$)²⁰⁰.

Se sabe que el entrenamiento regular induce en el corazón cambios adaptativos dirigidos a mejorar el rendimiento cardiovascular durante el ejercicio. Esta adaptación puede implicar un aumento de la MVI hasta de un 20%²⁰¹. Los límites de la MVI varían según sexo y raza, con un mayor grosor de pared descrito en atletas varones de origen afroamericano²⁰².

Clásicamente los deportes se han clasificado en aquellos deportes de resistencia, que suponen una carga dinámica o isotónica sobre los músculos y deportes de fuerza, que implican una carga estática, isométrica sobre los músculos. El ejercicio dinámico produciría un incremento del gasto cardiaco a través de un aumento del volumen latido y FC, disminución de las resistencias vasculares periféricas y un incremento moderado de la TA. Por tanto en esta modalidad el corazón se ve sometido sobre todo a una mayor carga de volumen. Sin embargo, el cambio fisiológico más importante en los deportes isométricos es un aumento en la TAS y TAD acompañado por un aumento discreto de la FC, volumen latido y gasto cardiaco. El efecto diferente de cada tipo de ejercicio fue descrito en primer lugar por

Morganroth en 1975, quien observó que aunque todos los deportistas tenían incrementada la MVI, los corredores y nadadores tenían un aumento de las dimensiones cardiacas mientras que en los luchadores el principal hallazgo era el incremento del grosor de pared²⁰³. Basado en este y en otros estudios, un metaanálisis de Pluim publicado en el año 2000 examinó los cambios en la estructura cardiaca en atletas de resistencia, atletas de fuerza, atletas combinados (fuerza y resistencia) y no atletas. La MVI estaba incrementada en los tres grupos de atletas con respecto a los controles, sin diferencias entre ellos²⁰⁴ en cuanto a la cantidad de MVI. Aunque generalmente se asume que el ejercicio isométrico (que supone un incremento importante de TA) induce el desarrollo de un patrón concéntrico de HVI con cavidad ventricular pequeña, aumento de MVI y de grosor de pared, la evidencia nos dice que el tamaño de la cavidad en estos deportistas es similar o ligeramente superior al de los controles sedentarios, aunque sí que es cierto que el grosor de pared relativo al tamaño de la cavidad es mayor que en los controles o en los deportistas de resistencia.

El remodelado cardiaco inducido por el ejercicio se conoce habitualmente como “fisiológico” para diferenciarlo del remodelado patológico que tiene lugar en relación con la HTA, enfermedad valvular o cardiomiopatía. En ambos casos, el incremento en la carga al que se ve sometido el corazón activa mecanismos moleculares, quinasas ribosomales, e incrementa la síntesis de proteínas que son necesarios para el aumento de masa muscular. Sin embargo, los mediadores moleculares de la HVI patológica (péptidos natriuréticos, hormonas vasoactivas, catecolaminas) son diferentes de aquellos que median la HVI en atletas (hormonas tróficas como el factor de crecimiento insulina-like) probablemente a causa de la naturaleza crónica o intermitente del exceso de carga. La HVI patológica induce apoptosis celular, expansión de elementos profibróticos y frecuentemente disfunción ventricular, mientras que el incremento de la MVI a nivel miocítico en el atleta es un fenómeno “puro”, sin implicar un aumento de la matriz extracelular²⁰⁵. La FEVI está habitualmente conservada en los atletas, salvo en aquellos con importante dilatación del VI en los que puede estar ligeramente disminuida. Probablemente la ecocardiografía de estrés podría ser de utilidad para diferenciar el corazón de atleta de una miocardiopatía dilatada con disfunción ventricular, al comprobar, en el atleta, el incremento de la FEVI con el ejercicio.

Otro dato que hay que tener en cuenta es que la práctica regular de ejercicio físico induce un remodelado cardiaco morfológico y eléctrico que supone una

adaptación fisiológica a la sobrecarga cardiaca promovida con el ejercicio, pero, como tantas otras variables biológicas, parece tener una distribución de «curva en J», ya que se ha identificado que el remodelado excesivo, especialmente el estructural, está estrechamente ligado con las principales enfermedades cardiacas graves relacionadas con el deporte. Por lo tanto, el gran reto para los profesionales implicados en el seguimiento de los deportistas es identificar el momento en que la adaptación cardiaca al ejercicio empieza a suponer un riesgo, pudiendo provocar una complicación cardiaca grave²⁰⁶. Es importante destacar que la mala adaptación cardiaca al ejercicio solo ocurre en un pequeño porcentaje de deportistas.

Otros factores como el nivel de lípidos en sangre, función pulmonar, FC y hematocrito han sido implicados, aunque con cierta inconsistencia entre los diferentes estudios.

1.7.4. Patogénesis de la HVI

El remodelado cardiaco se define como la alteración en la estructura (dimensiones, masa o forma) del corazón en respuesta a una sobrecarga hemodinámica o un daño cardiaco en asociación con activación neurohormonal. El remodelado puede ser fisiológico, como ocurre durante el embarazo o en el corazón del deportista o patológico, desencadenado por una sobrecarga de presión (HTA, estenosis aórtica), sobrecarga de volumen (insuficiencia valvular) o daño miocárdico (infarto, miocarditis o miocardiopatía dilatada)²⁰⁷. La HVI patológica se asocia a fenotipos estructurales y moleculares distintos a los de la HVI fisiológica (Tabla 8). De hecho, la respuesta del cardiomiocito a la sobrecarga de presión no debe considerarse como una simple hipertrofia adaptativa sino como una consecuencia nociva y además, en términos de estructura miocárdica, la HVI no es solo una hipertrofia del cardiomiocito sino un remodelado global²⁰⁸.

	Fisiológica	Patológica
Condiciones	Embarazo Crecimiento postnatal Actividad física	Sobrecarga de presión Sobrecarga de volumen Daño miocárdico
Estímulos	Factores de crecimiento peptídicos	Sobrecarga física Activación neurohormonal
Cambios en cardiomiocito		

Receptor	RTK GPCR	
Vías señalización	PI3K-Akt	Gαq/PCL
Homeostasis del calcio	Preservada	Alterada
Expresión de genes fetales	Relativamente normal	Regulada al alza
Apoptosis	Normal	Estimulada
Cambios no cardiomiocíticos		
Matriz extracelular	Normal	Fibrosis
Vasos intramiocárdicos	Normal	Remodelado arteriolar Rarefacción capilar
Aspectos clínicos		
Función cardíaca	Normal/aumentada	Deprimida a largo plazo
Asociación con IC	No	Si
Incidencia de Arritmia	Normal	Aumentada
Reserva coronaria	Normal/aumentada	Reducida
Incremento mortalidad	No	Si
Regresión completa	Habitual	Habitualmente no

Tabla 8. Diferencias entre las manifestaciones fisiológicas y patológicas de la HVI.

GPCR: receptor de la proteína G; PI3K-Akt: Fosfatidilinositol 3'Quinasa-Akt; RTK: receptor tirosinquinasa

La sobrecarga de presión implica un remodelado concéntrico con o sin incremento global de la MVI²⁰⁹. Se caracteriza por un incremento en el grosor de la pared en relación al tamaño de la cavidad e implica una aposición de los sarcómeros en paralelo y un incremento en el grosor de los cardiomiocitos. La sobrecarga de volumen o ejercicio isotónico conlleva una hipertrofia excéntrica caracterizada por un incremento de la masa y del tamaño de la cavidad. El grosor relativo de pared puede ser normal o estar aumentado o disminuido, y en ella los sarcómeros se posicionan en serie y con incremento individual de la longitud de los miocitos.

En el caso del infarto de miocardio, el tejido cicatricial incrementa el volumen ventricular e implica una sobrecarga de presión/volumen sobre las zonas no infartadas, produciendo una hipertrofia concéntrica y excéntrica.

Las diferentes causas del remodelado cardiaco comparten vías comunes bioquímicas, moleculares y mecánicas. El miocito es la célula cardiaca implicada en mayor medida, pero también intervienen el intersticio, los fibroblastos, el colágeno y la vasculatura coronaria.

1.7.4.1. Respuesta del cardiomiocito a la sobrecarga de presión

Uno de los principales componentes de la respuesta del cardiomiocito a la sobrecarga de presión es el enlentecimiento de la velocidad máxima de acortamiento, con una disminución del calor producido por gramo de tensión activa durante la contracción²¹⁰. Los datos termodinámicos han sugerido que esta reducción se debe a un menor reclutamiento de los puentes de miosina. A nivel del miocito esa disminución de la velocidad de acortamiento puede ser beneficiosa al permitir la contracción de la fibra cardiaca a un coste de energía normal, pero a nivel del VI, esta disminución de la velocidad puede ser el primer paso que lleve a la disfunción ventricular²¹¹.

Otro componente de la respuesta del cardiomiocito incluye las modificaciones cuantitativas que llevan a un incremento en el tamaño de la célula, lo cual multiplicará las unidades contráctiles y, de acuerdo a la Ley de Laplace, normalizará el estrés de pared y preservará la función ventricular. Sin embargo, varios estudios han demostrado que evitando la respuesta hipertrófica no se produce disfunción ventricular e incluso la modificación la estructura ventricular y el progresivo aumento del número de fibras puede contribuir al problema y causar disfunción ventricular por cuestión meramente anatómica²¹².

A su vez, durante la sobrecarga de presión se produce una desviación del sustrato oxidativo, desde los ácidos grasos a los carbohidratos²¹³. Aunque la glucosa es más eficiente en términos de coste de energía, si consideramos, por ejemplo, el palmitato, la oxidación de una molécula de ácido graso implica un rendimiento mucho mayor (ATP:129) que en el caso de la glucosa (ATP:36)²¹⁴. Como consecuencia, el corazón hipertrófico es un órgano comprometido energéticamente, con una disminución en la producción de ATP. Por otra parte, la disminución en la oxidación de ácidos grasos puede causar la acumulación inapropiada de lípidos en el cardiomiocito hipertrofiado, resultando en disfunción contráctil y eventualmente en muerte celular²¹⁵. Algunos estudios sugieren que la regulación a la baja del receptor alfa activado multiplicador del peroxisoma (receptor nuclear que regula el metabolismo lipídico incrementando la transcripción de genes implicados en la oxidación de ácidos grasos)

contribuiría a las alteraciones en la oxidación de ácidos grasos en la hipertrofia patológica de los cardiomiocitos²¹⁶.

Para que todo esto ocurra es necesario que se dé una reexpresión del programa genético fetal del cardiomiocito²¹⁷. La activación de este programa permite la síntesis coordinada de proteínas, necesaria para incrementar en tamaño del cardiomiocito y el ajuste de las demandas de energía de estas células de mayor tamaño. Estudios recientes han demostrado que en condiciones de sobrecarga de presión tanto los factores neurohormonales como el estiramiento físico estimulan la proteína G heterotrimérica (subunidad $G\alpha_q$) y la fosfolipasa C, conduciendo a la activación de varias moléculas de señal como: proteínas dependientes de Calcio (calmodulina, calcineurina), proteinquinasas (proteinquinasa C)²¹⁸ y factores de crecimiento endocrinos (angiotensina II)²¹⁹, que resultan en una expresión genética alterada con hipertrofia patológica del cardiomiocito. Evidencia directa de la importancia de esta subclase de proteína G heterotrimérica la proporciona el fenotipo de ratón transgénico que selectivamente sobreexpresa el péptido carboxi-terminal de la subunidad G(q)-. Este péptido compite con las proteínas G endógenas, inhibiendo la señalización intracelular de los receptores de la superficie celular ligados. En respuesta a la sobrecarga de presión inducida de forma quirúrgica, los animales transgénicos desarrolla menos HVI comparados con los ratones control²²⁰.

Hay una serie de factores de transcripción implicados en la activación de genes cardiacos en respuesta a las vías de señalización previamente mencionadas: GATA4, GATA6, Csx/Nkx2.5, factor 2 potenciador del miocito (MEF 2), c-jun, c-fos, c-myc y NFAT²²¹. Además, la evidencia apunta a que la fosforilación e inactivación de las deacetilasas de histona clase II, la subsecuente desrepresión de factores de transcripción incluyendo el factor nuclear de las células T activadas y MEF 2, la regulación a la baja y la pérdida de algunos microRNA²²² y la regulación al alza de otros micro RNA juegan un papel importante en la activación del programa genético fetal del cardiomiocito durante la sobrecarga de presión.

1.7.4.2. Estructura miocárdica en el corazón hipertrófico

1.7.4.2.1. Cambios en el miocardio hipertrófico y repercusión clínica

Durante las dos últimas décadas, diversos estudios han demostrado que, más allá de la hipertrofia del cardiomiocito, en el corazón hipertrófico se desarrollan cambios complejos en la composición del miocardio, responsables del remodelado

estructural del miocardio²²³. Estudios genéticos han identificado perfiles de expresión de genes en racimo tales como inflamación, reparación tisular, apoptosis y estrés oxidativo que podrían estar implicados en el remodelado cardiaco hipertensivo²²⁴.

En la microcirculación del miocardio se desarrollan cambios estructurales (p.e. remodelado arteriolar hipertrófico, rarefacción capilar...) que reducen la reserva coronaria y causan isquemia subendocárdica durante ciertas condiciones de alta demanda metabólica, como en el caso de HTA no controlada o taquicardia. Esto puede agravarse por las alteraciones vasculares funcionales que ocurren en la HTA como la vasoconstricción coronaria secundaria a disfunción endotelial debido a una menor disponibilidad de óxido nítrico y el aumento en la rigidez arterial que acelera la presión de pulso aórtico, incrementa la poscarga del VI y disminuye la presión diastólica y la perfusión coronaria²²⁵.

Otro aspecto reconocido en el corazón hipertrófico es el depósito exagerado de fibras de colágeno I y III, lo que promueve la fibrosis intersticial y perivascular²²⁶. La fibrosis intersticial puede ser el resultado de complejas alteraciones que controlan el metabolismo del colágeno por parte de los fibroblastos y de los fibroblastos diferenciados a miofibroblastos bajo la influencia de factores profibróticos como el factor de crecimiento β ²²⁷. La fibrosis intersticial incrementa la rigidez miocárdica facilitando la disfunción diastólica y la insuficiencia cardiaca diastólica, al igual que heterogeneidad eléctrica en el miocardio que predispone a la arritmogénesis. La fibrosis perivascular sería la repuesta reparativa de los fibroblastos producida por la infiltración local de células inflamatorias debido a la exocitosis endotelial y la adhesión de factores proinflamatorios y profibróticos, como la aldosterona²²⁸. La fibrosis perivascular disminuye la distensibilidad de la pared del vaso, contribuyendo a la reducción de la reserva de flujo coronario.

La apoptosis de los cardiomiocitos está anormalmente estimulada en el corazón hipertrófico²²⁹, especialmente cuando se desarrolla disfunción ventricular, y puede contribuir a la pérdida de masa contráctil efectiva a través de dos mecanismos: induciendo la muerte del cardiomiocito o alterando la función de las organelas (p.e. reduciendo la producción mitocondrial de ATP o potenciando la proteólisis del aparato contráctil) en las células viables. La autofagia también es un mecanismo implicado que tiene como objetivo mantener la homeostasis celular en la HVI pero que a la larga puede eliminar elementos celulares esenciales y provocar la muerte celular²³⁰.

Todos estos cambios estructurales presentes en el remodelado miocárdico producen un retraso en la activación eléctrica y una alteración en la secuencia excitación-contracción con la consiguiente asincronía²³¹. Esta asincronía mecánica tiene efectos en la perfusión miocárdica regional, en el metabolismo y en las propiedades electrofisiológicas.

1.7.4.2.2. Mecanismos de remodelado miocárdico

El remodelado tiene lugar como consecuencia de las respuestas de los cardiomiocitos y de los componentes no cardiomiocíticos del corazón a los estímulos mecánicos dinámicos y neurohormonales¹⁵⁷. Estas respuestas probablemente tengan mediadores comunes, aspecto corroborado por la descripción del factor de transcripción relacionado con la miocardina, que media tanto la respuesta al estrés mecánico como a la estimulación neurohormonal determinada genéticamente. Se ha visto también que este factor juega un papel importante en la conversión de los fibroblastos en miofibroblastos en respuesta a factores mecánicos y humorales activados por un programa genético²³².

Al proceso local de remodelado se añaden factores sistémicos que resultan perjudiciales en dicho proceso, tales como la senectud, la obesidad y la DM. Se ha visto que en las células cardíacas expuestas a altos niveles de glucosa, están incrementados los niveles de la angiotensina II²³³. Además, las ratas diabéticas también tienen niveles intracelulares elevados de angiotensina II, lo que resulta en un mayor grado de apoptosis celular y fibrosis²³⁴. Los pacientes diabéticos presentan un nivel de angiotensina II intracelular en miocardio 3 veces mayor a los pacientes no diabéticos y este nivel se incrementa aún más en los paciente diabéticos e hipertensos²³⁵. Respecto al papel de la angiotensina, el hallazgo del desarrollo de HVI independiente de la HTA en ratones transgénicos que sobreexpresan el gen del angiotensinógeno, específicamente en el corazón, podría corroborar el papel de la angiotensina II²³⁶. El efecto de la angiotensina II estaría relacionado en parte con el desarrollo de fibrosis miocárdica²³⁷. Se han identificado receptores AT1 (receptor 1 de la angiotensina II) en fibroblastos y cardiomiocitos humanos de corazones isquémicos y con cardiomiopatía²³⁸. Estos fibroblastos responden a la angiotensina II mediante la síntesis de colágeno inducida por el receptor AT1²³⁹, efecto que puede revertirse con los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECAs). También a través del receptor AT1 la angiotensina estimula la síntesis de proteínas e induce hipertrofia en los cardiomiocitos²⁴⁰. Un interesante estudio realizado en corazones de ratones

desprovistos del receptor AT1 frente a ratones con dicho receptor tras un infarto de miocardio demuestra que los ratones con el receptor AT1, tras 4 semanas del infarto, presentan un remodelado más marcado, con aumento del tamaño del ventrículo, disfunción ventricular y fibrosis. Todos los ratones portadores del receptor desarrollaron insuficiencia cardíaca²⁴¹. Por otra parte, ratones transgénicos con sobreexpresión del receptor AT1 limitado al cardiomiocito desarrollan remodelado cardíaco sin cambios en la TA²⁴². Lo que no está claro es si este sistema se regula en vivo por la renina liberada *in situ* o mediante la captación de renina circulante con la consiguiente producción local de angiotensina II²⁴³. Es más, aunque la angiotensina II puede promover el desarrollo de HVI relacionado con la sobrecarga de presión, estudios sobre ratones desprovistos de receptor AT1 han demostrado que la actividad de la angiotensina vía este receptor no es esencial para que ocurra este proceso²⁴⁴. Un estudio en humanos evaluando los factores correlacionados con la MVI en 84 sujetos sanos con edades comprendidas entre 16 y 24 años aportó hallazgos compatibles con un papel directo de la angiotensina en el desarrollo de la HVI. El análisis de regresión mostró que la angiotensina II plasmática, la renina y los niveles del enzima convertidor de la angiotensina se correlacionaban de forma significativa con la MVI, siendo el componente más importante la angiotensina II. Esta relación era independiente de la presión arterial sistólica y de la superficie corporal²⁴⁵. La importancia de la angiotensina en el desarrollo de HVI se ha sugerido también de forma indirecta por los siguientes hallazgos: la terapia antihipertensiva con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina causan mayor regresión de la HVI que los betabloqueantes²⁴⁶ y los pacientes con aterosclerosis renovascular (con angiotensina II presumiblemente elevada) tienen un mayor MVI de forma significativa que individuos control con niveles de TA similar²⁴⁷.

El hecho de que la HVI pueda preceder al desarrollo de HTA y que pacientes con grado similar de HTA puedan tener marcadas diferencias en la MVI sugiere que factores genéticos puedan tanto promover como retardar el desarrollo de HVI. Hasta un 60% de la variabilidad la MVI puede deberse a factores genéticos, independientemente de la TA. Se han identificado numerosos genes implicados en el desarrollo de la HVI y entre ellos destacan los polimorfismos de genes que codifican componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona²⁴⁸. El dato de que hombres de mediana edad con genotipo DD del gen del enzima convertidor de la angiotensina, que se asocia a mayores niveles plasmáticos y tisulares de dicho enzima, tengan mayor riesgo de desarrollar HVI es compatible con la importancia de los factores

genéticos y la producción local de angiotensina II en la patogénesis de la HVI²⁴⁹. El aumento de riesgo asociado al genotipo DD se ha extendido a los pacientes sometidos recientemente a trasplante renal²⁵⁰.

Otra anomalía genética relacionada con el desarrollo de HVI es el polimorfismo del gen del receptor de la bradiquinina 2 (B2BKR). Entre sujetos sometidos a entrenamiento físico, aquellos con una delección 9bp del gen receptor (9+) tenían menor concentración de bradiquinina y del receptor de bradiquinina y un mayor grado de HVI que aquellos sin dicha delección. El grado de HVI era mayor en los pacientes con genotipo DD del gen del enzima convertidor de la angiotensina y con genotipo +9/+9 del gen B2BKR. La regresión de la HVI causada por los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina podría estar mediada en parte por un incremento en los niveles de quininas²⁵¹.

La sobreexpresión del gen responsable de la proteinquinasa C también ha sido implicada en el desarrollo de la HVI. La proteinquinasa C comprende una familia de serin/treoninquininas que influyen en gran variedad de funciones celulares: proteínas del sarcolema y retículo sarcoplásmico implicadas en la homeostasis del calcio, proteínas del sarcómero que influyen en la sensibilidad del calcio en la maquinaria contráctil, en la modulación de la expresión de genes cardiacos y en el desarrollo de HVI. En un modelo animal transgénico, la sobreexpresión de la proteinquinasa C en adultos resultó en HVI progresiva y disfunción diastólica²⁵².

La sobrecarga crónica de presión juega un papel importante en la sobreexpresión de isoformas fetales de proteínas contráctiles como la cadena pesada de la β -miosina, β -troponina y la α -actina esquelética, responsables de la HVI. A su vez, la sobreexpresión del gen procolágeno conduciría a la síntesis de proteínas de colágeno y a la fibrosis²⁵³.

Además de factores humorales, hemodinámicos y genéticos, factores relacionados con el sexo y estilo de vida también se han relacionado con la composición miocárdica en la enfermedad cardiaca hipertensiva. Varones y mujeres tienen diferente composición corporal, de ahí que al ajustar la MVI a la masa corporal magra las diferencias en la MVI deberían compensarse. Sin embargo, estudios experimentales y estudios clínicos observacionales y postmortem han sugerido que el remodelado cardiaco es mas benigno en mujeres que en hombres²⁵⁴. Estudios realizados en pacientes portadores de estenosis aortica severa, con el fin de determinar la influencia del sexo en el remodelado han demostrado una mayor HVI

(mayor MVI, GRP, y menores dimensiones sistólica y diastólica de VI) en mujeres, pero también una FEVI preservada en mayor grado que los hombres. También se han descrito diferencias en el remodelado geométrico y un desarrollo más precoz de disfunción ventricular izquierda en un grupo de ratas hipertensas de género masculino, con una mayor FE, IC, y menor volumen diastólico y sistólico de VI en ratas femeninas, con los mismos valores de TA²⁵⁵. La expresión de cadenas pesadas de β miosina y del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del factor natriurético atrial fue mayor en las ratas masculinas, mientras que los niveles del ARNm de la calcio-adenosin trifosfatasa del retículo sarcoplásmico estaba reducida en ratas masculinas pero no en las femeninas. Por tanto, la diferencia por sexos de la expresión de genes clave implicados en la regeneración del calcio y en la función contráctil en estadios precoces de la sobrecarga de presión podría influir en el desarrollo posterior de disfunción ventricular²⁵⁶. Estas diferencias se deban probablemente a la acción de hormonas sexuales, como los estrógenos, aunque el efecto molecular de dichas hormonas sobre el tejido ventricular no se conozca aun con claridad. Finalmente, algunos estudios han demostrado que una dieta con exceso de sal se asocia a alteraciones exacerbadas de la estructura y función en VI, así como en los riñones, lo cual favorecería el fracaso de dichos órganos vitales²⁵⁷. También se ha demostrado que las dietas occidentales que favorecen el síndrome metabólico también exacerbaban el remodelado miocárdico en estudios genéticos experimentales realizados en ratas hipertensas²⁵⁸.

La relevancia fisiopatológica de estos factores no hemodinámicos es que pueden verse implicados en el desarrollo de una MVI inapropiada, definida como el crecimiento del VI que excede a las necesidades individuales para compensar la carga hemodinámica impuesta por la HTA. La MVI inapropiada se asociaría a disfunción de VI y a un pronóstico cardiovascular adverso, independientemente de la HVI definida clásicamente²⁵⁹.

1.7.5. Implicaciones pronósticas de la HVI

Surgida inicialmente como proceso adaptativo para compensar la poscarga, la HVI por sí misma puede contribuir a un incremento de la tasa de eventos cardiovasculares a través de sus efectos sobre la función ventricular, circulación coronaria y arritmogénesis. Numerosos estudios han documentado la relación de la HVI (detectada bien mediante ECG o ETT) con futura morbimortalidad¹²⁶ y

contrariamente, una regresión en la HVI conllevaría un menor riesgo de eventos cardiovasculares.

Ya en 1986, Casale y cols. estudiaron el valor predictivo de eventos cardiovasculares de la HVI en 140 pacientes varones con HTA no complicada, a los que se realizó un seguimiento de 4.8 años. El ETT inicial fue normal en 111 pacientes ($< 125 \text{ g/m}^2$ área de superficie corporal) y mostró HVI en 29. Ocurrieron más eventos en pacientes con HVI por ETT (7 de 29, 4.6 eventos/100 pacientes-año) que en pacientes con masa normal (7 de 111, 1.4 eventos/100 pacientes-año; $p < 0.01$). El ECG detectó HVI en un número de pacientes mucho menor, lo que limitó su valor predictivo. Múltiples análisis de regresión logística mostraron que el índice de MVI constituía un factor de riesgo fundamental para eventos futuros, independientemente de la edad, presión arterial o función ventricular izquierda²⁶⁰.

Ghali y cols. publicaron en 1992 un estudio realizado en 785 pacientes (la mayoría de raza negra e hipertensos) en el que pretendían analizar la asociación entre HVI determinada ecocardiográficamente y mortalidad, tanto en pacientes con enfermedad coronaria como sin ella. La HVI (diagnosticada a partir de MVI indexada por área de superficie corporal) fue diagnosticada en 194 de 381 pacientes (51%) con enfermedad coronaria y en 162 de 404 (40%) sin dicha enfermedad. La HVI implicó una menor supervivencia tanto en un grupo como en otro. Tras ajustar por edad, sexo y HTA, el riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa en pacientes con HVI fue del 2.14 (IC95%: 1.24-3.68) entre aquellos con enfermedad coronaria y 4.14 (IC95%: 1.77-9.71) entre aquellos sin enfermedad coronaria²⁶¹. Este mismo autor publica en 1998 un nuevo estudio en 988 pacientes consecutivos sometidos a coronariografía y ecocardiografía en los que se determina el valor pronóstico del patrón geométrico ventricular tras un seguimiento de 9 años. Los pacientes con HVI concéntrica presentaban el mayor grosor de PP y SIV y mayor MVI, independientemente del estado de las coronarias y este patrón confería un mayor riesgo tanto en cuanto a mortalidad cardiovascular (RR: 2.97 en pacientes sin enfermedad coronaria y RR: 2.21 en pacientes con enfermedad coronaria; $p < 0.01$ en ambos casos) como a mortalidad por cualquier causa (RR: 2.60 y 2.92 en pacientes sin y con enfermedad coronaria respectivamente; $p < 0.05$). La HVI excéntrica incrementaba el riesgo de forma moderada comparada con la geometría normal (RR mortalidad por cualquier causa: 2.28 en pacientes sin enfermedad coronaria; $p < 0.05$; RR: 1,94 en pacientes con enfermedad coronaria; $p < 0.01$) y no hubo aumento de mortalidad en los pacientes con remodelado concéntrico en relación a los pacientes con geometría normal²⁶².

Levy y cols., en la población Framingham, incluyeron 3220 pacientes (1403 varones) mayores de 40 años y sin enfermedad cardiovascular, en un estudio observacional a 4 años. Establecieron que el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en varones era de 1.49 por cada incremento de 50 g/m de MVI corregida por altura; en mujeres el riesgo era de 1.57. La HVI se asociaba también con la incidencia de mortalidad cardiovascular (RR: 1.73 en varones y 2.12 en mujeres, $p < 0.05$) y con la mortalidad por cualquier causa (RR 1.49 en varones y 2.01 en mujeres, $p < 0.05$)¹⁵⁵.

Verdecchia y cols., en el estudio prospectivo MAVI, examinaron el valor pronóstico de la MVI en una población de 1033 pacientes con HTA no complicada. La tasa de eventos cardiovasculares fue de 1.3 por 100 pacientes-año en el grupo de pacientes con MVI normal, frente a un 3.2 por 100 pacientes-año en el grupo con $MVI > 125g$ corregida por área de superficie corporal ($p = 0.005$). Tras corregir por edad, DM, tabaquismo y creatinina sérica, la HVI se asociaba a un incremento del riesgo de eventos (RR: 2.08, IC95%: 1.22-3.57). Por cada aumento de $39 g/m^2$ de masa el riesgo de eventos cardiovasculares mayores se incrementaba en un 40%¹²¹.

The Cardiovascular Health Study incluyó 5.888 pacientes (varones y mujeres con una edad media de 73 años) a los que se les realizó estudio ecocardiográfico con medición de dimensiones de VI, grosor de pared, masa y geometría, con seguimiento a 6-7 años y valoración de eventos cardiovasculares. Tras ajustar por parámetros antropométricos y factores clásicos de riesgo cardiovascular, la MVI se relacionó de forma significativa con la incidencia de enfermedad coronaria, ICC e ictus, con una razón de riesgo para ICC de 3.36 en el cuartil más elevado con respecto al cuartil más bajo. La HVI excéntrica y concéntrica conllevó un riesgo relativo, comparada con pacientes con geometría normal, de 2.05 y 1.61 respectivamente para enfermedad coronaria y de 2.95 y 3.32 para incidencia de ICC. Por tanto se concluyó que en población anciana, determinados parámetros ecocardiográficos como la MVI son importantes marcadores de enfermedad subclínica y proporcionan información pronóstica independiente sobre futuros eventos cardiovasculares, principalmente ICC y enfermedad coronaria²⁶³.

Un subestudio del Cardiovascular Health Study puso de manifiesto que la distribución en cuartiles de la HVI indexada por área de superficie corporal estaba relacionada con una reducción de la función ventricular de la siguiente manera: 4.8% en el primer cuartil ($< 67.7g/m^2$), 4.4% en el segundo cuartil ($67.8-79.2g/m^2$), 7,5% en el

tercer cuartil (79.3-93.5g/m²) y 14.1% en el cuarto cuartil (>93.5g/m²). Una relación similar se encontró en pacientes sin infarto de miocardio previo¹¹⁹.

El incremento de la MVI y la presencia de HVI se han asociado igualmente al incremento de muerte súbita. Agha W. Hayder y cols. estudiaron la relación de la MVI con la muerte súbita en 3661 sujetos mayores de 40 años reclutados en el estudio Framingham. La prevalencia de HVI en este estudio (definida como >143 g/m en varones y >102 g/m en mujeres) fue de 21,5%, siendo la razón de riesgo de muerte súbita de 1.45 (IC 95%: 1.10-1.92) por cada incremento de 50 g/m de MVI y de 2.16 (IC 95%: 1.22-3.81) en pacientes con HVI. Ni el incremento de la MVI ni la presencia de HVI implicaron un mayor riesgo de muerte súbita durante los 4 primeros años de seguimiento. Tras excluir los primeros 4 años, el riesgo de muerte súbita se vio incrementado tanto con el aumento de masa (HR: 1.53/50g/m IC95%: 1.01-2.28) como con la HVI (HR: 3.28, IC95%: 1.58-6.83)²⁶⁴.

En un subestudio del estudio Rotterdam (estudio poblacional dirigido a determinar la relación de factores de riesgo con enfermedades crónicas en edad adulta, realizado en habitantes de Rotterdam mayores de 55 años) se pretendió establecer factores ecocardiográficos pronósticos en pacientes sin insuficiencia cardiaca, infarto previo o fibrilación auricular/flutter en el momento del examen ecocardiográfico. Se determinó la HVI como un factor independiente de mortalidad por todas las causas en la población global (HR: 1.16, IC95%: 1.01-1.34) y en varones (HR: 1.24, IC95%: 1.02-1.51) pero no en mujeres (HR:1.05, IC95%: 0.87-1.28)²⁶⁵.

Un metanálisis publicado por Vakili y cols. en 2001 puso asimismo de manifiesto el poder predictivo de la HVI, independientemente de las covariables examinadas o del carácter clínico o epidemiológico de las muestras. Incluyó 20 estudios con 48.545 pacientes en los que se evaluó la morbilidad y mortalidad cardiovascular en función de la HVI determinada bien por ECG o por ETT. Respecto a la HVI determinada por ECG y morbilidad cardiovascular, se incluyeron 6 estudios con 14.450 pacientes (la mayoría varones, edad≥49años) con un grado variable de HVI (desde un 6% en estudio Framingham a un 35% en varones hipertensos), describiéndose un riesgo de eventos cardiovasculares 1.6-4 veces mayor en pacientes con HVI. En el caso de HVI determinada por ETT se incluyeron 3 estudios prospectivos con 3651 pacientes (edad media≥43años, en su mayoría varones), con una prevalencia de HVI entre un 16% en población Framingham y un 44% en población con HTA no complicada y un riesgo relativo de morbilidad cardiovascular

entre un 1.5 y un 3.5. Con respecto a la mortalidad y la HVI determinada por ECG, se evaluaron 3 estudios con 38.262 pacientes (edad \geq 48 años, mayoría varones) con prevalencia de HVI entre 5-44% y un riesgo de mortalidad por cualquier causa de 1.5-6.8 en población con HVI basal. En el caso de HVI determinada por ETT, se incluyeron 7 estudios con 5.478 pacientes (edad media \geq 50 años, mayoría varones) con una prevalencia de HVI entre 16-74% y un riesgo de mortalidad por cualquier causa asociado con la HVI entre 1 y 8. El riesgo relativo global de mortalidad por cualquier causa, considerando la HVI por criterios electrocardiográficos y ecocardiográficos fue de 2.5¹²⁶.

El estudio de Gosse y cols., publicado en 2012, comunicó las consecuencias de la evolución de la MVI en una cohorte de 763 pacientes hipertensos seguidos durante un periodo de 12 años cuya MVI fue medida antes de iniciar tratamiento antihipertensivo. En esta población ocurrieron 107 eventos cardiovasculares, siendo la MVI el marcador más potente de riesgo (HR por cada incremento de $1\text{g}/\text{m}^{2.7}$: 1.03 (IC95%: 1.017-10.38), antes que la edad, el tabaco, la hipercolesterolemia y la TAS. El punto de corte de $51\text{g}/\text{m}^{2.7}$ ofreció el mejor compromiso entre sensibilidad y especificidad en la predicción de complicaciones. Se realizó un segundo análisis en un subgrupo de 436 pacientes a los 5 años de la inclusión, en el que se registraron 82 eventos tras 13,6 años de seguimiento medio. En este subgrupo, el cambio en la MVI bajo tratamiento predijo de forma significativa la ocurrencia de eventos cardiovasculares, independientemente de la MVI basal, la medición de TAS en la consulta u otros FRCV como la edad, el tabaco o el colesterol (HR por cada descenso de $1\text{g}/\text{m}^{2.7}$: 0.972, IC95%: 0.954-0.991; p:0.004). Asimismo, en este subgrupo, el punto de corte de $51\text{g}/\text{m}^{2.7}$ ofreció la misma sensibilidad (75%) y especificidad (52%) que la MVI basal en el grupo global. Los pacientes con regresión de la HVI mostraron una supervivencia libre de eventos similar a los pacientes sin HVI²⁶⁶.

1.7.6. Tratamiento de la HVI

En las últimas décadas numerosos estudios han intentado demostrar si la HVI asociada a la HTA podría regresar con la terapia antihipertensiva. De hecho, todos los antihipertensivos disponibles hasta el momento han logrado disminuir la HVI con mayor o menor eficacia^{267,268,269}. Un metaanálisis publicado por Klingbeil en 2003 evaluó la eficacia relativa de los diferentes antihipertensivos en la regresión de la HVI en pacientes hipertensos. Se incluyeron 80 estudios con 3767 pacientes en 146 brazos de tratamiento activo y 346 pacientes en 17 brazos placebo. El IMVI se redujo

un $9\pm 8\%$ en los pacientes con tratamiento activo, desde un valor pretratamiento de $134\text{g}\pm 22\text{g}/\text{m}^2$. Tras ajuste estadístico por duración de tratamiento y grado de disminución de TA, la diferencia en la reducción en la MVI indexada por ASC fue marcada ($p= 0.004$): 13% (IC95%: 8-18%) con los ARAII, 11% (IC95%: 9-13%) con los calcioantagonistas, 10% (IC95%: 8-12%) con los IECAs, 8% (IC95%: 5-10%) con los diuréticos y un 6% (IC95%: 3-85) con los betabloqueantes. En la comparación entre clases, los ARA II ($p= 0.04$), los calcioantagonistas ($p= 0.04$) y los IECAs ($p= 0.01$) redujeron la MVI en mayor medida que los betabloqueantes²⁴⁶. Se ha postulado que la mayor eficacia de los ARAII se debe a una inhibición más selectiva y potente sobre el sistema renina angiotensina. De hecho, los ARAII interfieren con la angiotensina II generada por el ECA y con la no generada por dicho enzima. Por sus propiedades farmacológicas, los ARAII actúan selectivamente sobre los receptores AT1, dejando intactos los AT2, cuyas acciones antiproliferativas son estimuladas por la angiotensina II circulante. Aunque la evidencia reciente en modelos animales experimentales modificados genéticamente no apoya un papel directo del SRA cardiaco en la HVI, estos hallazgos no descartan un papel de la angiotensina II en el remodelado cardiaco cuando se combina con estímulos humorales, mecánicos o estímulos patológicos²⁶⁸.

Hasta el momento más de 60 estudios ecocardiográficos han evaluado los efectos de los ARAII en la HVI en paciente hipertensos, mostrando que el bloqueo selectivo de los receptores AT1 resultan en una reducción significativa de la MVI. Entre ellos, solo 6 cumplían criterios metodológicos estrictos tales como: tener un diseño aleatorizado doble ciego, una duración mayor de 6 meses y un tamaño muestral de al menos 50 pacientes en cada brazo de tratamiento. Estos 6 estudios incluían 1873 pacientes aleatorizados en 12 brazos de tratamiento (losartán=2, irbesartán=2, cadesartán=1, valsartán=1, amlodipino=1, enalapril=1 y atenolol=4). El estudio de Malmqvist evaluó los efectos de irbesartán y el atenolol durante 11 meses en 114 pacientes con HVI (IMVI $>131\text{g}/\text{m}^2$ en varones y $>100\text{g}/\text{m}^2$ en mujeres). El IMVI se redujo de forma progresiva con ambos agentes, siendo la reducción significativamente mayor con el irbesartán (16 vs 9% , $p<0.01$)²⁷⁰. El estudio REGAAL, publicado por Dahlof, comparó el efecto del losartán y atenolol en 225 pacientes con MVI $>120\text{g}/\text{m}^2$ (varones) y $>105\text{g}/\text{m}^2$ (mujeres) durante un seguimiento de 9 meses. El losartán disminuyó la MVI de forma significativa ($-6.6\text{g}/\text{m}^2$, $p<0,01$) mientras que el atenolol no tuvo efecto significativo ($-3.7\text{g}/\text{m}^2$, $p=\text{ns}$)²⁷¹. El estudio CATCH, un estudio europeo multicéntrico diseñado para comparar los efectos del candesartán y enalapril en 239 pacientes hipertensos con MVI aumentada ($>120\text{g}/\text{m}^2$ en varones, $>100\text{g}/\text{m}^2$ en

mujeres), demostró que candesartán y enalapril reducían la MVI de forma similar (en 15.0g/m^2 y 13.1g/m^2 respectivamente) en comparación con las cifras basales²⁷². En el Cardiovascular Irbesartan Project, realizado por Schneider, se evaluaron 240 pacientes con HTA esencial (32% de varones con $\text{MVI} > 134\text{g/m}^2$ y 42% de mujeres con $\text{MVI} > 110\text{g/m}^2$) tratados con irbesartán o atenolol durante 18 meses. El IMVI se redujo de forma significativa en sujetos con MVI basal en el cuartil más alto en el grupo del irbesartán (-8.4g/m^2 , $p=0.05$) pero no en grupo del atenolol²⁷³. Yasunary y cols. evaluaron los efectos del valsartán comparado con amlodipino en el IMVI y marcadores inflamatorios en 104 pacientes con HTA y HVI ($>134\text{g/m}^2$ en varones y $>110\text{g/m}^2$ en mujeres) durante un seguimiento de 8 meses. A pesar de efectos similares sobre la TA, hubo diferencias estadísticamente significativas entre el valsartán y el amlodipino en el IMVI (descenso medio de 16.0g/m^2 vs 1.2g/m^2 respectivamente; $p < 0.01$) y también en los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva ($p < 0.01$)²⁷⁴. El subestudio ecocardiográfico del LIFE fue diseñado para valorar la habilidad del losartán para reducir la MVI en mayor grado que el atenolol en un periodo de 5 años. Se realizaron 457 ETT en pacientes tratados con losartán y 459 en pacientes tratados con atenolol. La terapia con losartán indujo una mayor reducción del IMVI tras ajuste por IMVI basal, TA basal y TA durante el tratamiento (-21.7 vs -17.7g/m^2 , $p=0.02$). La diferencia se mantuvo en diferentes subgrupos, con HVI basal leve o severa, en mayores o menores de 65 años y en varones y mujeres²⁷⁵.

Consecuentemente, diversos estudios han demostrado una reducción del riesgo cardiovascular asociado a la reducción de la MVI aunque no está claro si dicha reducción del riesgo es debida a la disminución de las cifras de TA. El estudio LIFE, que comparó el papel del losartán en la regresión de la HVI en comparación con el atenolol, demostró que el beneficio de los ARAll era mayor al esperado para el grado de reducción de la TA periférica. Se demostró una fuerte asociación entre un menor IMVI durante el tratamiento y una tasa menor eventos cardiovasculares (HR: 0.78 por cada descenso en una desviación estándar de la MVI; IC95%: 0.65-0.94). Se objetivó asimismo una asociación entre una MVI menor y menor mortalidad cardiovascular (HR: 0.62; IC95%: 0.47-0.82), ictus (HR: 0.76; IC95%: 0.60-0.96), infarto de miocardio (HR: 0.85; IC95%: 0.62-1.17) y mortalidad por cualquier causa (HR: 0.72; IC95%: 0.59-0.88), independientemente de la TAS y del tratamiento asignado²⁷⁶. El potencial beneficio más allá del control de la TA podría explicarse por las propiedades protectoras de estas drogas sobre los órganos diana (por ejemplo: la HVI mediada por angiotensina II y el remodelado miocárdico). En este sentido se ha demostrado cómo

en pacientes con HTA esencial y HVI determinada ecocardiográficamente, a pesar de similar control de TA, el tratamiento crónico con losartán reduce la MVI y la fibrosis miocárdica en mayor grado que el tratamiento con amlodipino²⁷⁷. Por otra parte, un análisis reciente de los datos del estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y del estudio TRASCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) ha demostrado que la menor prevalencia de HVI no se traduce en un beneficio pronóstico²⁷⁸. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la falta de mejoría en el pronóstico asociada a la terapia antihipertensiva tradicional en los grandes ensayos clínicos puede deberse en parte a una dosis insuficiente y a un cumplimiento terapéutico subóptimo. En cualquier caso, todavía persiste un riesgo residual inaceptablemente alto en pacientes hipertensos tratados en los que se reduce la HVI con el tratamiento. Por tanto, aunque los ARAll y los IECAs constituyen el núcleo de la estrategia antirremodelado, probablemente haya llegado el momento de reorientar la terapia antihipertensiva en la dirección no solo de reducir cuantitativamente la MVI sino de restaurar la composición del miocardio. A continuación exponemos algunos ejemplos en los cuales la adición de algunas drogas podría aumentar la habilidad de los fármacos que interfieren en el SRAA.

López y cols., en un estudio publicado en 2009, demostraron que la expresión miocárdica de la forma activa de la lisil-oxidasa (LOX), así como los puentes de colágeno, la cantidad de fibrosis, la masa y rigidez ventricular izquierda estaban disminuidos en pacientes hipertensos tratados con torasemida (y no con furosemida), añadida a la terapia estándar de la IC²⁷⁹. La enzima LOX es una enzima extracelular que cataliza las uniones de colágeno derivadas de la lisina, promoviendo, por tanto, la formación y la unión de las fibras de colágeno tipo I y III y su deposición tisular. Aunque son necesarios más estudios que confirmen estos datos preliminares, existe la posibilidad de que la torasemida pueda ser útil para prevenir la fibrosis miocárdica y la disfunción ventricular en pacientes con cardiopatía hipertensiva.

Tal y como se ha comentado previamente, ensayos clínicos que han comparado los ARAll con otros agentes antihipertensivos han planteado nuevas perspectivas con respecto al papel de la angiotensina II en la patología cardiaca más allá de la reducción de la TA²⁸⁰, concretamente con el papel de la angiotensina II intracelular. De hecho, la acción de la angiotensina II intracelular no se bloquea con los IECAs o ARAll debido a la incapacidad de estas drogas para entrar en la célula o para bloquear vías alternativas de la síntesis y acción de la angiotensina II²⁸¹. Además,

hay que tener en cuenta que parte de la acción de la terapia inhibidora del SRA podría estar relacionada con mecanismos no mediados por el SRA, tales como el sistema calicreína-quinina²⁸² o los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ)²⁸³. Un inhibidor más específico y completo del SRA tal y como el inhibidor de renina, con la habilidad de bloquear la formación intra y extracelular de angiotensina II podría proporcionar un tratamiento más efectivo de la cardiopatía hipertensiva, especialmente en pacientes diabéticos en los que está estimulado el SRA intracelular. Esta hipótesis se sustenta en los hallazgos clínicos y experimentales del beneficio del aliskirén como inhibidor de la renina, añadido al IECA o al ARAII en la reducción de la fibrosis miocárdica en la HTA asociada a DM²⁶⁹. A pesar de estos hallazgos, hay que decir que estudios posteriores han puesto de manifiesto el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y deterioro de función renal al asociar el aliskiren a IECAs o ARA II en pacientes diabéticos o con aclaramiento de creatinina <60ml/mn, por lo que actualmente se contraindica en este contexto²⁸⁴.

Además, algunos beneficios del bloqueo del receptor de la aldosterona en pacientes hipertensos han sido atribuidos a la reducción de la fibrosis miocárdica independiente de la TA²⁸⁵. En pacientes con HTA esencial, la adición de dosis bajas de espironolactona al IECA se seguía de un mayor descenso de la MVI y de un marcador sérico de la síntesis de colágeno tipo III (péptido aminoterminal del procolágeno tipo III) que con el IECA sólo, a pesar de la ausencia de caída en la TA en respuesta a la espironolactona²⁸⁶. De la misma forma se han obtenido similares resultados sobre la MVI al añadir espironolactona a la terapia con candesartán en pacientes hipertensos con HVI²⁸⁷. La combinación de eplerenona y enalapril provocó una reducción mayor de la MVI que estos dos fármacos por separado²⁸⁸. También se ha visto que la adición de la eplerenona al tratamiento estándar en pacientes con IC y FEVI preservada previene el aumento progresivo del péptido aminoterminal del procolágeno tipo III²⁸⁹. El fracaso de la inhibición del ECA en conseguir la regresión total de la MVI podría deberse en parte al fenómeno del escape de la aldosterona, ya que la MVI no se redujo en pacientes con este fenómeno bajo tratamiento con IECAs en contraposición con el descenso de la MVI ocurrido en pacientes sin dicho fenómeno²⁹⁰.

Los calcioantagonistas, como el amlodipino, puede poseer propiedades antiapopticas. En el contexto de la apoptosis de los cardiomiocitos inducida por doxorubicina se ha visto que este agente atenuaba varias fases del proceso de apoptosis, incluyendo la liberación mitocondrial del citocromo C, la activación de la

caspasa-3 y la exposición de la fosfatidilserina de la membrana, sobre los que la nifedipina no tiene efecto. El amlodipino posee, entre los anillo dihidropiridínicos, dos átomos de hidrógeno que pueden reprimir las especies oxidativas, lo cual explicaría el hecho de que las especies oxidativas estén reducidas en los cardiomiocitos tratados con doxorubicina expuestos al amlodipino²⁹¹.

El manejo de la terapia farmacológica optima del remodelado estructural miocárdico requiere la utilización de biomarcadores clínicos y bioquímicos que identifiquen el mecanismo subyacente predominante en dicho remodelado. Concretamente los marcadores bioquímicos reflejan alteraciones en los diferentes componentes del desarrollo de HVI (hipertrofia del cardiomiocito, fibrosis o apoptosis celular) que pueden ayudar a identificar a pacientes sin evidencia clínica de enfermedad pero con alteraciones en componentes histológicos envueltos en la HVI y aplicar medidas más agresivas durante las distintas fases de su enfermedad. Concretamente la concentración plasmática de propéptido C-terminal del procolágeno tipo I, un marcador circulante de fibrosis miocárdica, disminuye de forma significativa en los pacientes hipertensos tratados con losartán con respecto a los tratados con amlodipino a pesar de similar descenso de la TA en ambos grupos²⁷⁷.

Estudios experimentales recientes han proporcionado nuevos objetivos para aminorar o revertir la hipertrofia del cardiomiocito y en remodelado miocárdico en la enfermedad cardiaca hipertensiva. Se han descrito diversas estrategias de tratamiento más allá de la reducción de la TA o de la MVI, tales como estrategias para optimizar los fármacos actualmente disponibles (el uso de drogas con efecto antirremodelado o drogas con capacidad para bloquear en SRA intracelular o para restaurar la sincronía ventricular), para revertir el crecimiento patológico del cardiomiocito (manipulación genética o intervención farmacológica), para inducir el crecimiento fisiológico del cardiomiocito (ejercicio físico, administración de la hormona del crecimiento o del factor 1 de crecimiento similar a la insulina) o estrategias para reparar el remodelado miocárdico (favorecer la perfusión intramural, reducir la fibrosis, inhibir la apoptosis, corregir los trastornos metabólico e intervenciones basadas en terapia celular).

Tal y como se ha comentado previamente, estudios preclínicos han demostrado que el crecimiento patológico del cardiomiocito puede atenuarse con la manipulación genética o intervenciones farmacológicas, sin necesidad de afectar al funcionamiento contráctil del miocardio. Intervenciones mas directas que regulan el programa genético fetal como la activación de las deacetilasas de histona clase II²⁹² o

la reducción de la expresión del microRNA 28²⁹³ podrían asimismo reducir el crecimiento patológico del cardiomiocito. Esta estrategia se basa en el hecho de que la supresión de la HVI, por manipulación genética o farmacológica podría impedir la progresión a IC²⁹⁴. Mientras que la evidencia experimental en algunos casos apoya la supresión de la HVI como objetivo en sí mismo, en otros se sugiere que algunas moléculas podrían ser mediadores en los diferentes aspectos del remodelado (hipertrofia, fibrosis, apoptosis), constituyendo nuevos objetivos terapéuticos para ser inhibidos o estimulados.

Otras estrategias se han focalizado en la activación del crecimiento fisiológico mediante el ejercicio²⁹⁵, la estimulación de factores de crecimiento²⁹⁶ o el tratamiento con hormona del crecimiento²⁹⁷. Además, tratamientos experimentales que promueven la angiogénesis coronaria vía inducción del factor de crecimiento dependiente del endotelio²⁹⁸ o la disponibilidad aumentada del óxido nítrico vía estimulación de su síntesis²⁹⁹ o inhibición de su degradación, han demostrado una mejoría entre el crecimiento del músculo (hipertrofia) y el aporte de nutrientes (densidad capilar) en animales con HVI. Especial interés tendría el concepto de “rescate metabólico” con el objetivo de restaurar las reservas de energía en el miocardio remodelado. En este sentido, se ha comunicado que el dicloroacetato, un compuesto que mejora la oxidación de la glucosa, atenúa la transición de HVI a IC asociado con el incremento de reservas energéticas, la activación de la vía de la fosfato pentosa y la reducción del estrés oxidativo en ratas sensibles a la sal alimentadas con dieta rica en sal³⁰⁰.

Por último, se ha visto, *in vitro*, que los miofibroblastos promueven la arritmogénesis a través de una modificación directa de la electrofisiología del cardiomiocito siguiendo un acoplamiento eléctrico heterocelular³⁰¹. Así los miofibroblastos podrían ser objetivo no cardiomiocítico para la estrategia antiarrítmica basada en terapia celular.

En cualquier caso son necesarios estudios preclínicos que identifiquen potenciales nuevas terapias y nuevas estrategias de tratamiento para prevenir o revertir la enfermedad cardiaca hipertensiva.

1.7.7. MVI e infección VIH

El uso de terapias combinadas y fármacos antirretrovirales, así como la mejor atención clínica han supuesto una mayor expectativa de vida en los pacientes con esta infección, con la consiguiente preocupación por su pronóstico a largo plazo tanto por

los efectos de la terapia como por la propia infección. Las complicaciones cardíacas, que han sido ya descritas en numerosas ocasiones tanto en estudios necrópsicos como ecocardiográficos, constituyen un problema importante en estos pacientes e incluyen entre las más frecuentes: miocardiopatía dilatada, miocarditis, hipertensión pulmonar, derrame pericárdico, endocarditis, neoplasias malignas y cardiotoxicidad relacionada con fármacos. La terapia antirretroviral de alta actividad (TARGA) ha prolongado la vida de los pacientes pero cierta patología cardiovascular sigue desarrollándose a pesar de dicha terapia y además, la propia terapia por sí misma se ha asociado al aumento de la incidencia de enfermedad coronaria y patología vascular periférica, así como de dislipemia e insulinoresistencia, como ya se ha expuesto previamente.

Hoy en día es un hecho que la afectación cardíaca es relativamente común en pacientes infectados con el VIH, aunque con escasa repercusión en estadios precoces, habiendo pocas series que describan la prevalencia de alteraciones cardíacas en pacientes asintomáticos. Varios estudios demostraron antes de la terapia antirretroviral una elevada prevalencia de miocardiopatía dilatada y derrame pericárdico en estos pacientes. Pocos estudios han tenido como objetivo determinar alteraciones cardíacas detectadas por ETT en adultos con infección VIH, concretamente la MVI como factor predictor de eventos cardiovasculares. Además, los resultados en este particular han sido contradictorios.

Bábaro y cols., en un estudio basado en la realización de ecocardiograma a 1236 pacientes infectados con el VIH asintomáticos y con linfocitos $CD4 \geq 600$ células/ μ l y a 1230 sujetos sanos, demostró un incremento de la MVI en los infectados en relación con pacientes sanos (114 ± 35 g/m² vs 100 ± 12 g/m², $p < 0.001$; IC95% de la diferencia: 11.93-16.07) así como una reducción del 19.7% de la FEVI, una reducción de la relación E/A del 34.6% y un aumento del 19.7% del tiempo de relajación isovolumétrica en relación con los controles ($p < 0.001$)³⁰².

Martínez-García y cols., realizaron un análisis ecocardiográfico de MVI (valor absoluto y según índice de masa corporal) y función diastólica en 61 pacientes asintomáticos con infección VIH y en 32 controles sanos. Sus resultados mostraron una menor MVI en pacientes con infección VIH (76.7 ± 23.6 vs 118.8 ± 23.5 g/m², $p < 0.001$), relacionado este hallazgo con el estado nutricional y no con la carga viral, recuento de CD4+, infecciones pasadas o tratamiento antirretroviral. Se trataba de

pacientes reclutados entre Marzo y Junio de 1996, era preTARGA, con un 42.6% de ellos con criterios de malnutrición³⁰³.

El Estudio Multicentrico Prospectivo P²C² HIV analizó las alteraciones ecocardiográficas desarrolladas a lo largo de dos años en 196 niños infectados por el VIH, adquirido por transmisión vertical. Se obtuvieron valores normalizados de cada una de las variables ecocardiográficas a partir de los datos de una población de 285 niños no infectados y se calculó asimismo el score z ajustado por edad o superficie corporal para cada uno de los parámetros. Se trataba de una población con infección sintomática, con bajo peso (score z ajustado por edad: mediana: -1.02, media±DE: -1.32±1.6), inmunodeprimidos (score z CD4: mediana: -1.86, media±DE: -1.81±1.0) y con mediana de edad: 2.1 años (media±DE 3.2±2.8). Todas las variables ecocardiográficas estaban alteradas basalmente (disminución de la fracción de acortamiento del VI, aumento de las dimensiones del VI, e incremento del estrés sistólico de pared como consecuencia de la reducción del grosor de la PP del VI). La MVI estaba elevada con respecto a los valores normales para el ASC (z score: 0.74±1.1, p<0.001), como resultado de una respuesta inadecuada a la dilatación persistente de VI. La reducción de la relación grosor de pared/dimensión de VI incrementa el estrés de pared, lo cual induciría una HVI que normalizaría el estrés de pared. La elevación persistente de dicho estrés traduciría una HVI inadecuada. Además, la MVI ajustada por ASC era mayor a la normal, incluso a pesar de que el peso y la talla, ajustados por edad y sexo eran menores de lo normal. En este aspecto los resultados son contrarios a los presentados por Martinez-Garcia y cols., reflejando un probable ahorro de MVI relativo a un desgaste de masa muscular esquelética en niños infectados por el VIH. La mayoría de alteraciones ecocardiográficas, incluida la MVI, se correlacionaron basalmente con la cifra de linfocitos CD4 y con la presencia de encefalopatía, y además, la MVI mostró un incremento progresivo a lo largo del seguimiento (p= 0.02) y con el aumento de edad (p= 0.006)³⁰⁴.

El estudio de Mengs y cols. en 98 pacientes con infección VIH bajo tratamiento antirretroviral estable investigó los efectos de los inhibidores de la proteasa disponibles comercialmente hasta el momento (indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) en la función y estructura cardíaca. Los pacientes con dicho tratamiento (n=55) presentaban mayor grosor de septo (1.1±0.3 vs 1.0±0.2cm, p=0.49) y pared posterior (1.1±0.2 vs 1.0±0.2; p=0.027), una menor relación E/A, especialmente en tratados durante más de un año y una mayor MVI (valor absoluto e indexada por área de superficie corporal), siendo, no obstante, la diferencia en este último parámetro no significativa

($98.9\text{g/m}^2 \pm 24.9$ vs $94.0 \pm 15.4\text{g/m}^2$; $p= 0.47$). El análisis de regresión logística mostró que el uso de inhibidores de la proteasa durante más de un año se asociaba de forma significativa al grosor de pared posterior, tras ajustar por edad, sexo e IMC. Este estudio excluía a pacientes con HTA, enfermedad coronaria, hospitalización previa por infarto de miocardio, angina o signos electrocardiográficos de daño miocárdico previo, lo cual impidió determinar el efecto de dicha terapia en pacientes de mayor riesgo cardiovascular o en pacientes con coronariopatía ya establecida³⁰⁵.

Schuster y cols. realizaron un estudio sobre la afectación subclínica de pacientes VIH tratados con TARGA. Se incluyeron 56 pacientes varones, 30 de ellos infectados y 26 no infectados, excluyéndose aquellos con afectación metabólica (DM o dislipemia) o HTA. Se estudió la función diastólica (incluyendo el doppler tisular), sistólica y MVI indexada por altura^{2,7}. La duración media de tratamiento fue de 7 ± 3.9 años y de TARGA: 5.3 ± 2.1 años. La MVI en el grupo VIH fue de $40.6 \pm 9.5 \text{g/m}^{2,7}$ y en el grupo control: $37.5 \pm 9.3 \text{g/m}^{2,7}$, sin alcanzar dicha diferencia la significación estadística. El 64% de pacientes VIH positivos mostraron un patrón de disfunción diastólica (alteración de la relajación o llenado pseudonormal) frente a un 12% en el grupo control ($p < 0.001$). Este estudio no permitió correlacionar las alteraciones cardíacas con los diferentes regímenes de tratamiento³⁰⁶.

Nayak y cols. realizaron un estudio transversal mediante ETT convencional y doppler tisular en 91 pacientes VIH de bajo riesgo cardiovascular y asintomáticos, para determinar la prevalencia de disfunción diastólica en pacientes con TARGA. La duración media de tratamiento con antirretrovirales fue de 6.15 años (IC95%: 2.1-8.4). Se detectó disfunción diastólica en un 37% de los pacientes, sin que factores de riesgo cardiovascular ni predictores de progresión de la enfermedad infecciosa estuvieran relacionados con presencia o no de dicha disfunción. Sí se observó una tendencia no significativa a una mayor tasa de disfunción diastólica en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa durante más de un año con respecto a los tratados durante menos de un año o no tratados (44% vs 28%, OR: 2.02, IC95%: 0.83-4.90). La MVI indexada por área de superficie corporal fue normal ($< 116\text{g/m}^2$) en pacientes con o sin disfunción diastólica (101.5g/m^2 , 89.3-115.5 vs 94.8g/m^2 , 83.8-105.4). Los autores concluyen que la prevalencia de disfunción diastólica es elevada en pacientes VIH (similar a pacientes de alto riesgo: hipertensos, diabéticos, con enfermedad coronaria...) y podría ser un marcador temprano de enfermedad coronaria. No estaría claro si la influencia del tratamiento con inhibidores de la proteasa en la aparición de

disfunción diastólica podría deberse a efecto de la propia droga o al efecto metabólico relacionado con la droga³⁰⁷.

Un estudio específicamente diseñado para analizar la asociación entre infección VIH y MVI fue el publicado por Mansoor y cols. en 654 mujeres (edad media: 40 ± 9.3 años), 454 de las cuales eran VIH positivo, frente a 200 mujeres no infectadas de alto riesgo como grupo control. Compararon MVI (indexada tanto por altura como por área de superficie corporal) entre pacientes con/sin infección VIH, así como la prevalencia de HVI en ambos grupos y su relación con la TA, factores clínicos y demográficos. La MVI ajustada por área fue mayor en el grupo de infectados que en el control (81.7 ± 17.8 vs 78.5 ± 16.3 g/m², $p = 0.03$) pero tras ajustar por edad la diferencia no fue estadísticamente significativa. La infección VIH, el peso y el tabaquismo se relacionaron con la masa ajustada por altura. La prevalencia de HVI (≥ 110 g/m², ≥ 51 g/m^{2.7}) fue similar en ambos grupos: 5.8% vs 5.1% (MVI indexada por área) y 15% vs 13% (MVI indexada por altura^{2.7}). Entre los pacientes con HVI, la hipertrofia excéntrica fue el patrón más prevalente en ambos grupos (90.3% vs 88%, $p = 0.74$). En el análisis multivariante, sólo el peso (OR: 1.04, IC95%: 1.02-1.06) y la duración del hábito tabáquico (OR: 1.03, IC95%: 1.01-1.06) se asociaron de forma independiente a la HVI pero no la presencia o no de infección HIV. En el grupo de infectados la MVI ajustada por altura^{2.7} se asociaba de forma independiente únicamente con el peso. No hubo diferencias entre los pacientes que tomaban inhibidores de la proteasa con respecto a los que no lo tomaban en cuanto a la masa ajustada por altura^{2.7}, grosor relativo de pared, o en la prevalencia de HVI. La MVI media fue mayor en pacientes VIH que estaban tomando inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos comparado con pacientes sin dicho tratamiento (42 ± 11.4 vs 39.8 ± 10.6 g/m^{2.7}; $p = 0.03$). El mecanismo que explicaría este hecho no está claro, aunque los autores barajan la posibilidad de que podría ser debido a la toxicidad mitocondrial descrita por este tipo de drogas. No se incluye en el análisis multivariante las clases específicas de drogas dada la gran variabilidad en la duración, tipo de drogas usadas así como el uso simultáneo de múltiples clases de fármacos³⁰⁸.

En el estudio de casos y controles publicado por Hsue se comparó una población de 196 pacientes con infección VIH con 52 controles sanos, estableciendo en ambos grupos la prevalencia de alteraciones ecocardiográficas y su relación con la presencia/ausencia de infección, la viremia y la toma de tratamiento antirretroviral. Demostró que la MVI (indexada por área de superficie corporal) era mayor en pacientes VIH positivos (77.2 g/m² vs 65.6 g/m², $p < 0.0001$), asociándose la MVI a una

mayor edad, sexo masculino, raza latina y presencia de HTA. Tras ajuste por raza y TA, la MVI continuaba siendo 8 g/m^2 mayor en el grupo de infectados ($p= 0.001$). Entre los pacientes infectados, la cifra nadir de CD4 se relacionaba de forma límite con una mayor MVI (Spearman rho -14 , $p= 0.052$) y tras ajuste por sexo, HTA, cada descenso de 100 células/ μl en la cifra de CD4 se asociaba a 1.3 g más de MVI ($p= 0.013$). Asimismo los pacientes tratados presentaban mayor MVI que los del grupo control ($p<0.001$), sin relación con la cifra nadir de linfocitos CD4. No se encontró relación de la MVI con la cifra de linfocitos CD4 actual o el nivel de RNA del VIH plasmático ($p>0.13$ para ambos). Se detectó asimismo disfunción diastólica (menor relación E/A, mayor tiempo de deceleración y menor E') en 49% de los pacientes VIH frente al 29% del grupo control ($p=0.008$). Tras ajustar por edad y TA, dicha disfunción seguía siendo 2.4 veces más frecuente en los infectados, y se relacionaba con un menor número de linfocitos CD4 y tiempo más prolongado de tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Se trata de un estudio bien diseñado, que incluyó un grupo control y empleó además el doppler tisular para estudio de la función diastólica. No obstante no ajustó la MVI por la edad ni comparó pacientes tratados con no tratados³⁰⁹.

Mondy y cols publican en 2011 un estudio observacional multicéntrico con 656 pacientes VIH positivos, en los que se determina ecocardiográficamente alteraciones cardíacas estructurales y funcionales asintomáticas y sus factores asociados. La edad media de los pacientes era de 41 años (amplitud intercuartil: 35-47), 24% mujeres, 29% de raza negra y 10% hispanicos. La media de linfocitos CD4 era de 462 células/ μl y el 73% se encontraban bajo tratamiento con TARGA, 91% de los cuales tenían menos de 400 copias/ml. Se objetivó disfunción sistólica en el 18% de los pacientes y diastólica en un 26% (9% de grado severo). De 322 pacientes a los que se les pudo medir el flujo de regurgitación tricuspídea, 50% tuvieron una presión sistólica pulmonar (PSP) $\geq 31 \text{ mmHg}$ y 7% $\text{PSP} \geq 41 \text{ mmHg}$. El 40% presentaron dilatación de aurícula izquierda. Con respecto a la MVI (indexada por altura^{2.7}), el 6% tenían algún grado de HVI (definida como $>45 \text{ g/m}^{2.7}$ en mujeres y $>49 \text{ g/m}^{2.7}$ en varones). En análisis univariante, se asociaron de forma significativa con la HVI el sexo femenino, la raza negra, una mayor ASC, HTA, DM, coinfección por VHC, glucosa en ayunas elevada, mayores niveles de insulina en ayunas, niveles elevados de PCR ultrasensible, menor nivel de vitamina D, menor número de CD4+ nadir, mayor grosor de la intima-media carotídea, y uso actual de abacavir. Tras análisis multivariante la HVI se asoció de forma significativa con la HTA, raza diferente a la raza blanca no hispanica, sexo

femenino con $IMC > 25$, DM, uso actual de abacavir y niveles elevados de PCR. Factores asociados a la disfunción sistólica fueron la historia de infarto previo, niveles elevados de PCR y tabaquismo actual y a la disfunción diastólica la presencia de HTA y PCR elevada. Con respecto a la hipertensión pulmonar, solo se relacionó con el uso actual de inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir. Por último la dilatación de aurícula izquierda se asoció de forma significativa con la HTA y consumo actual de marihuana. Solo el 16% de los pacientes eran naive, por lo que no se pudo establecer comparaciones entre tratados y no tratados¹¹¹. Este estudio de amplio número de pacientes demuestra una prevalencia notable de alteraciones ecocardiográficas en un grupo de pacientes infectados, a pesar de la edad relativamente joven y el buen estado inmunológico de los mismos. Sus autores promulgan que posiblemente la infección por sí misma o la exposición a antirretrovirales podrían acelerar los cambios en la morfología y función cardíaca que típicamente ocurren en épocas más tardías de la vida en respuesta a factores de riesgo tradicionales (tales como la edad y la HTA). Como limitación principal del estudio señalar que no existe grupo control no infectado con el que comparar la población estudiada.

Otro estudio prospectivo que evalúa si la infección por el VIH y el TARGA se relacionan con el remodelado ventricular *per se*, independientemente de la TA, es el publicado por Grandi y cols. En este estudio se incluyeron 4 grupos de pacientes apareados por sexo, edad, IMC y hábito tabáquico: 30 VIH (+) hipertensos, 30 VIH (+) normotensos, 30 VIH (-) hipertensos y 30 VIH (-) normotensos. Los pacientes VIH (+) estaban tratados con TARGA y la HTA era de reciente diagnóstico en los últimos 6 meses y sin tratamiento para esta condición. A pesar de cifras similares de TA durante 24 horas, los pacientes VIH (+) hipertensos tenían mayor MVI ($51.5g/m^{2.7}$ vs $44.5g/m^{2.7}$; $0.02 < p < 0.001$) y mayor prevalencia de disfunción diastólica preclínica que los pacientes VIH (-) hipertensos. Comparados con VIH (-) normotensos, los pacientes VIH (+) normotensos tenían similares cifras de TA pero mayor MVI ($42.8g/m^{2.7}$ vs $36.3g/m^{2.7}$, $p < 0.001$), similar a los pacientes VIH (-) hipertensos, con mayores cifras de TA. La prevalencia de HVI (definida como $MVI > 48g/m^{2.7}$ en varones y $> 44g/m^{2.7}$ en mujeres) fue mayor en los VIH (+) que en los VIH (-) (40 vs 15%, $p = 0.004$). Los autores concluyen que la infección VIH asintomática y la terapia crónica con TARGA se asocian a HVI y disfunción diastólica preclínica, en definitiva a remodelado ventricular, conocido como FRCV³¹⁰.

Reinsch y cols., realizan un estudio de cohortes con el objetivo de determinar la función y estructura cardíaca en 803 pacientes VIH (+), 83% de ellos varones y con

edad media de 44.2 años. El 85.2% de los pacientes estaban tratados con TARGA (96% con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, 45.7% con no análogos de nucleósidos y 48.5% con inhibidores de la proteasa). La media de linfocitos CD4 era de 509 ± 301 células/ μ l. El SIV y la PP presentaban un grosor mayor de lo normal en el 18% y 11% de los pacientes respectivamente. La MVI media era de 103.9 ± 29.7 g/m² en varones (rango de referencia : 49-115g/m²) y de 90.2 ± 26.5 g/m² en mujeres (rango: 43-95g/m²). El 14.3% de los varones y 19.4% de las mujeres tenían la MVI elevada. La disfunción diastólica estaba presente en el 48% de los pacientes, siendo leve en el 36%, moderada en el 9% y severa en el 3%. El 32% de los pacientes tenían disfunción sistólica leve (FE: 45-54%). Los autores concluyen que existe un número relevante de alteraciones en función y estructura cardíaca en la población infectada por el VIH. No incluyen, no obstante, grupo control para establecer comparaciones³¹¹.

Se han postulado diversos mecanismos fisiopatológicos que asocian la infección VIH y la TARGA con el remodelado cardíaco. Es posible que el efecto de la infección sobre la MVI sea secundaria a aterosclerosis subclínica. Se ha demostrado una asociación entre el nivel de CD4+ nadir y la aterosclerosis subclínica, como se ha establecido por el grosor de la íntima carotídea en pacientes con infección VIH⁶⁴. La cifra nadir de CD4+ se ha relacionado a su vez con el nivel de activación inmunitaria. Incluso en pacientes tratados con terapia antirretroviral los niveles de activación inmunitaria permanecen elevados³¹². Los niveles elevados de inflamación presentes en pacientes con la infección podrían teóricamente contribuir al incremento de la MVI, como se ha sugerido en estudios con pacientes no infectados que incluyen a pacientes con lupus eritematoso sistémico³¹³ y artritis reumatoide³¹⁴.

La disfunción endotelial precede y se relaciona con la aterosclerosis clínica. Pacientes con infección VIH presentan disfunción endotelial que mejora con el tratamiento, aunque no retorna a valores normales a corto plazo. Los mecanismos de la disfunción endotelial no están claros, aunque se incluyen el trastorno lipídico asociado a la infección, la activación endotelial relacionada con proteínas virales, el efecto sistémico de citoquinas inflamatorias, o infección directa del endotelio por el VIH o de las células musculares lisas vasculares. La inflamación sistémica producida por la infección VIH podría contribuir a la disfunción endotelial, dado que se ha visto que tratando pacientes infectados naive con agentes inflamatorios como salicilatos puede disminuir la disfunción endotelial³¹⁵.

Hay cada vez mas evidencia de que la inflamación crónica y la activación inmunitaria puede jugar un papel en la enfermedad cardiovascular asociada al VIH. En pacientes no infectados, marcadores inflamatorios como la interleukina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva altamente sensible predicen eventos cardiovasculares y mortalidad. En un estudio observacional con 70735 pacientes infectados, se demostró que los niveles elevados de PCR y la infección VIH se asociaban de forma independiente con el infarto agudo de miocardio. Comparados con pacientes con PCR normal y sin infección VIH, la OR para infarto fue más de 4 veces mayor entre los pacientes infectados con PCR elevada³¹⁶. En el estudio SMART, la interrupción del TARGA se asoció a mayor mortalidad y eventos cardiovasculares, y niveles más elevados de IL-6 y dímero D se asociaron con la mortalidad por cualquier causa, sugiriendo que la disminución de la mortalidad relacionada con el TARGA podría deberse a una reducción de la inflamación³¹⁷. Además, los pacientes naive tratados con TARGA mejoran la función endotelial tras 4 semanas de tratamiento, a pesar de un deterioro del perfil lipídico, y la mejoría se relaciona con menores niveles de VIH-RNA-1. Todo ello sugiere que el TARGA reduce el riesgo cardiovascular disminuyendo la inflamación y la replicación viral a pesar de efectos adversos sobre los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Sin embargo, también hay que señalar que individuos tratados con supresión de la replicación viral tienen mayores niveles de marcadores inflamatorios que pacientes no infectados, y que la inflamación persistente bajo tratamiento con TARGA incrementa el riesgo cardiovascular a largo plazo.

Los factores que influyen en la activación inmune e inflamación persistente en pacientes infectados y tratados no están claros. La depleción de CD4 en el tejido linfoide de la mucosa intestinal ocurre en estadios tempranos de la enfermedad y puede contribuir a la translocación microbiana. Este proceso no es totalmente revertido por el TARGA, incluso a pesar de la supresión viral. Los niveles elevados de lipopolisacáridos y de CD14 soluble (s-CD14) persisten en algunos individuos tratados lo cual sugiere que la translocación microbiana intestinal puede contribuir a la activación inmunitaria persistente. Es más, los niveles elevados de s-CD14 se asocian con mayor mortalidad por cualquier causa, mayor progresión de enfermedad y más rápida progresión de la aterosclerosis carotídea³¹⁸. Otros mediadores de la activación celular y de la secreción de citoquinas inflamatorias incluyen los efectos indirectos de los genes del VIH, la infección directa de los macrófagos por el VIH, y la estimulación antigénica por virus latentes, presente en pacientes con infección VIH. Alteraciones inmunológicas directamente relacionadas con la infección, como la cifra nadir y actual de CD4 se has asociado de forma independiente con el riesgo cardiovascular.

Por otra parte, aunque el TARGA ha demostrado mejorar la disfunción endotelial, medida mediante la dilatación braquial mediada por flujo, debería considerarse como un predictor independiente para el desarrollo de aterosclerosis subclínica, como se ha demostrado mediante la medición del grosor de la íntima-media carotídea, independientemente de los factores de riesgo clásicos y del desorden metabólico aterogénico inducido por esta terapia^{319,320}. Hay estudios realizados con IP, concretamente con indinavir, que objetivaron un disfunción endotelial severa en pacientes tratados a largo plazo con dicho fármaco³²¹. Sin embargo, estudios más recientes, con pocos pacientes tratados con indinavir, no han confirmado este hecho, e incluso plantean un efecto neutro o beneficioso³²² de otros IP tales como lopinavir-ritonavir o atazanavir.

También se ha relacionado el uso de abacavir (ABC) con el desarrollo de HVI^{308,111}. El estudio DAD sobre los eventos adversos en pacientes bajo terapia antirretroviral demostró que sujetos bajo tratamiento con ABC prácticamente doblaban el riesgo de infarto a los 5 años de seguimiento. El incremento del riesgo se reducía al uso actual o reciente del fármaco y disminuía con su interrupción⁷⁴. Análisis obtenidos de otra cohorte de pacientes VIH, el estudio SMART, describieron una asociación entre el ABC y marcadores inflamatorios (interleukina 6 y proteína C reactiva). Quedaría por definir si los efectos vasculares e inflamatorios del ABC podrían afectar al remodelado cardíaco³²³. Se ha descrito la toxicidad mitocondrial como uno de los mecanismos fisiopatológicos que ligarían la TARGA con el incremento en la MVI³²⁴.

Los IP han sido implicados también en el incremento de grosor de las paredes ventriculares³⁰⁵ aunque la patogénesis de los efectos de estos fármacos en la estructura y función cardíaca no está del todo clara. Se han publicado diversos estudios sobre los efectos adversos de los IP como la toxicidad mitocondrial, síndrome lipodistrófico, cardiotoxicidad, hiperlipidemia, hiperglucemia, obesidad central, disfunción endotelial y alteraciones metabólicas o de la coagulación³²⁵. De esta evidencia se deriva la recomendación de monitorizar posibles alteraciones cardíacas en pacientes tratados con estos fármacos, así como la aplicación de medidas que modifiquen los factores de riesgo cardiovascular.

Las complicaciones metabólicas inherentes a la propia infección, como una mayor resistencia a la insulina y la mayor prevalencia de síndrome metabólico en estos pacientes podría relacionar la infección con la HVI. En pacientes sin infección VIH, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico se han asociado per se a la

HVI y disfunción diastólica a través de múltiples mecanismos no del todo establecidos, tales como: un incremento de actividad simpática, efectos tróficos de la insulina sobre los cardiomiocitos, inflamación subclínica crónica y activación del SRA¹⁹⁷. Todos estos mecanismos serían causas potenciales de hipertrofia miocárdica y fibrosis perivascular.

Estudios en autopsias y animales han demostrado que los viriones del VIH pueden afectar directamente las células miocárdicas, con la consiguiente liberación de citoquinas y otros factores que inducen la inflamación, la miocarditis y la miocardiopatía dilatada³⁰². También se ha sugerido que la malnutrición³²⁶ y la infecciones oportunistas³²⁷ podrían estar en relación con los cambios en la MVI.

No está claro el patrón geométrico predominante en los pacientes con infección VIH. Mientras que Mansoor y cols. describen una asociación negativa entre el GRP y la presencia de la infección, sugiriendo un patrón excéntrico de HVI³⁰⁸, Grandi y cols. demuestran una mayor MVI en los pacientes hipertensos con infección VIH con respecto a los hipertensos no infectados, atribuible a un mayor grosor septal y de PP, con un patrón concéntrico predominante y una mayor prevalencia de HVI³¹⁰.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El incremento en la MVI ha sido descrito como factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares. Diversos estudios publicados en los últimos años apuntan una mayor incidencia de alteraciones cardíacas estructurales y funcionales en la población VIH, entre las que se encuentra un incremento de la MVI. Dichos estudios, no obstante, carecen en su mayoría de grupo control que permita comparar la incidencia de HVI entre la población VIH y pacientes de la misma edad y características demográficas. Asimismo, la literatura disponible hasta el momento no permite establecer una clara relación de la HVI con el uso de un determinado tipo de tratamiento antirretroviral, ni con la carga viral o estado linfocitario. Desconocemos por tanto si las alteraciones cardíacas en estructura y función son atribuibles a la TARGA, a las alteraciones metabólicas derivadas de dicha terapia o a la infección por el VIH *per se*. En cualquier caso, supondría un incremento en el riesgo cardiovascular de estos pacientes, ya de por sí incrementado por la presencia de FRCV clásicos, los efectos de la infección por el VIH y del TARGA en la función endotelial y las citoquinas inflamatorias.

A la vista de lo expuesto, no existe ningún estudio que haya mostrado relación alguna entre el uso de antirretrovirales y una masa ventricular izquierda aumentada.

Nuestra hipótesis es que el uso del tratamiento antirretroviral, así como sus componentes de forma individual, pueden estar asociados a una masa ventricular izquierda aumentada.

Establecemos como objetivo principal analizar la posible asociación del tiempo de uso del tratamiento antirretroviral con la masa ventricular izquierda aumentada.

Como objetivos secundarios :

1. Analizar el efecto de la exposición a cada antirretroviral en los valores de masa ventricular izquierda.
2. Describir la distribución de masa ventricular izquierda en una cohorte de pacientes con infección VIH.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1.1. Tipo de estudio, ámbito temporal y geográfico

Se trata de un estudio transversal con recogida de datos retrospectivos, llevado a cabo entre el 4 de diciembre de 2009 y el 28 de febrero de 2011 en la consulta de Infección VIH del Hospital Costa del Sol de Marbella. Se presentó el estudio al Comité Ético de nuestro centro, obteniendo su aprobación.

3.1.2. Población de estudio

Se consideró candidato a participar en el estudio todo aquel paciente con infección VIH-1 crónica atendido en la consulta de infección VIH del Hospital Costa del Sol de forma regular (al menos dos visitas ambulatorias anuales). Todos estos pacientes aportaban una serología positiva para infección por el VIH-1 (Western Blott) y se extraen, de forma previa a la visita médica, analítica para determinación de carga viral de VIH-1, linfocitos CD4 y parámetros bioquímicos y de hemograma habituales. A todos los posibles candidatos se les explicaba el desarrollo del estudio y se solicitaba que firmaran el consentimiento informado que se adjunta como anexo 1.

3.1.3. Ecocardiografía transtorácica

Se realizó un ecocardiograma transtorácico por parte de un único experto en ecocardiografía, mediante un ecógrafo Siemens Acuson Sequoia C256 con transductor de 3,5 MHz. Las medidas fueron realizadas en eje largo paraesternal, en modo M guiado por modo 2D, registrándose los siguientes parámetros: diámetros telediastólico y telesistólico de VI, grosor de septo interventricular y de pared posterior y fracción de eyección, siguiendo las directrices de las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. También se calculó el volumen de aurícula izquierda mediante el modo Simpson.

La MVI fue medida en el plano paraesternal eje largo, obteniéndose las imágenes perpendicularmente al eje longitudinal, ligeramente por encima del nivel de músculo papilar. Se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{MVI (Ase)} = 0.8 \times \{1.04[(\text{DTDVI} + \text{PP} + \text{SIV})^3 - (\text{DTDVI})^3]\} + 0.6 \text{ g}$$

La MVI fue ajustada por altura^{2.7} para evitar la infraestimación de dicho parámetro en población obesa o con sobrepeso. Se consideró HVI en varones la presencia de $MVI > 48 \text{g/m}^{2.7}$ y en mujeres una $MVI > 44 \text{m}^{2.7}$, de acuerdo a los valores de referencia determinados por la Sociedad Americana de Ecocardiografía¹³⁸.

Asimismo se calculó el GRP mediante la fórmula $(2 \times \text{PP}) / \text{DTDVI}$ para definir diferentes patrones geométricos: incremento de la MVI asociado a un $\text{GRP} \geq 0.42$ se definió como hipertrofia concéntrica mientras que si se asociaba a un $\text{GRP} \leq 0.42$ se le consideró hipertrofia excéntrica. Este parámetro permitió asimismo reconocer el patrón de remodelado concéntrico, aquel con masa normal y $\text{GRP} \geq 0.42$, frente a aquellos que tenían geometría normal en caso de MVI normal y $\text{GRP} \leq 0.42$

3.1.4. Variables recogidas

Se llevó a cabo la recogida de datos por dos encuestadores entrenados que revisaron los historiales clínicos a través del programa de manejo de historias clínicas de nuestro centro (HP Doctor). Las variables recogidas se agruparon de la siguiente forma:

1. Datos demográficos y antropométricos: sexo, fecha de nacimiento, peso, altura.
1. Datos de la exploración física: tensión arterial sistólica y diastólica (TAS y TAD respectivamente, determinadas tras 5-10 minutos de reposo en camilla).
2. Presencia de factores de riesgo cardiovascular: de forma específica, se recoge en la plantilla de datos de la consulta de infección VIH de nuestro centro, la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos y el uso de medicación para dichas condiciones. Se consignó la presencia o no de diabetes (si se registraba así en el apartado de antecedentes personales, juicios clínicos, si presentaba glucosa en ayunas $> 126 \text{ g/dl}$ medida en dos ocasiones separadas al menos 3 meses o si el paciente tomaba antidiabéticos orales o usaba insulina), hipertensión arterial (si se registraba así en el apartado de antecedentes personales o juicios clínicos, en caso de $\text{TAS} > 140 \text{ mmHg}$ o $\text{TAD} > 90 \text{ mmHg}$ en dos tomas distintas con 3 meses de separación o si el paciente tomaba antihipertensivos sin otra causa justificada a juicio del investigador), dislipemia (si se registraba así en el apartado de

antecedentes personales, juicios clínicos, si el LDL-colesterol era >160mg/dl o los triglicéridos \geq 150mg/dl en dos determinaciones consecutivas o si el paciente tomaba fármacos hipolipemiantes), consumo actual de tabaco (sí/no), antecedentes personales de eventos vasculares, antecedentes familiares de eventos vasculares precoces en familiares de primer grado (<55 años en varones y <65 años en mujeres).

3. Uso de medicación no relacionada directamente con la infección VIH: se consignó el uso de cualquier tipo de medicación actual por parte del paciente que no fueran antirretrovirales para el tratamiento de su infección VIH.
4. Datos sobre la infección VIH: fecha del diagnóstico de la infección (primera serología positiva), grupo de exposición al virus, clasificación de la infección de acuerdo a los CDC, fecha de inicio del TARGA, nadir de linfocitos CD4, linfocitos CD4 en el momento del estudio, carga viral en el momento del estudio, meses con cada uno de los antirretrovirales en el momento del estudio, uso de cada antirretroviral en los tres meses previos a la visita, uso de cada antirretroviral en la historia farmacológica del paciente (sí/no).
5. Datos analíticos habituales: determinación sérica de creatinina (mg/dl), filtrado glomerular (calculado por la fórmula MDRD-4), glucemia, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos (mg/dl), proteinuria estimada por tira reactiva, y determinación de serología para virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC): se consideró positivo para VHB aquel paciente que presentara positividad para los anticuerpos frente al core de dicho virus (antiHBc), y para el VHC, aquel paciente que presentara ELISA positivo para este virus.
6. Riesgo cardiovascular: se calculó para cada participante en el estudio el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años según la ecuación de Framingham modificada que durante años ha propuesto la European AIDS Clinical Society. En esta fórmula se incluyen: sexo, edad, peso, talla, tabaquismo actual, DM, TAS, HVI en ECG, cifra de colesterol total y colesterol HDL.
(<http://www.hivpv.org/Home/Tools/tabid/91/ctl/ExamView/mid/500/eid/0/id/0/Default.aspx>). Se consideró RV10 bajo: <10%, moderado: 10-20% y alto: >20%.

7. Datos ecocardiográficos: DTDVI, DTSVI, grosor SIV, grosor PP, FEVI, PSP, GRP.

3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.2.1. Estadística descriptiva y análisis univariante

Se calculó, para cada una de las variables consideradas, la media y la desviación típica (con el correspondiente intervalo de confianza al 95% [IC95%]) en el caso de variables cuantitativas, y la distribución de frecuencias en el caso de las variables categóricas. Se investigó la asociación estadística univariante de cada una de las variables recogidas con la presencia o no de MVI elevada, utilizando la comparación de medias a través de la prueba t de Student para variables cuantitativas, previa comprobación de su distribución simétrica, y la prueba de la U de Mann-Whitney en caso contrario. Para la comparación de proporciones se usó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher cuando ésta estaba indicada. El nivel de significación se estableció, para todos los contrastes, en $p < 0.05$.

La magnitud de la asociación se estimó mediante la Odds Ratio (OR) de incidencia, con su correspondiente IC95%.

3.2.2. Regresión logística

Para el análisis de regresión logística se incluyeron aquellas variables que mostraron asociación estadística ($p < 0.05$) en el análisis univariante y el tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral a la vista de la hipótesis del estudio. Se llevó a cabo una regresión logística hacia delante, con criterio de inclusión de $p < 0.1$ y de salida de $p > 0.05$. Se expusieron los coeficientes con su correspondiente IC95%.

3.2.3. Regresión lineal

Se realizó un segundo análisis, considerando la MVI como una variable continua, y estudiando la asociación de cada una de las variables recogidas con el valor de la MVI, a través de la prueba t de Student para variables cuantitativas, previa comprobación de su distribución simétrica, y la prueba de la U de Mann-Whitney en caso contrario. En el caso de variables continuas, se aplicó un análisis de la varianza. Aquéllas variables que mostraron asociación con mayores niveles de MVI fueron incluidas en un modelo de regresión lineal, así como el tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral.

4. RESULTADOS

Se realizaron un total de 388 ecocardiografías transtorácicas entre el 4 de diciembre de 2009 y el 28 de febrero de 2011. Como se detallará más adelante, 69 de los sujetos del estudio (17.78%) presentaron MVI elevada.

4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Del total de participantes en el estudio, 297 (75.5%) eran varones y 91 (23.5%) mujeres. No hubo diferencias significativas en la proporción de individuos con MVI elevada según sexo (17.5% de los varones y 18.7% de las mujeres).

La edad media de los participantes en el estudio fue de 45.38 años (IC95%: 44.42-46.34). La media de edad fue significativamente mayor en aquellos que presentaron MVI elevada (48.97 vs 44.60 años, $p=0.001$).

4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN VIH

4.2.1. Antigüedad de la infección VIH

La media de antigüedad de la infección VIH fue de 9.13 años (IC95%: 8.45-9.81), sin diferencias significativas entre los que presentaban MVI aumentada frente a los que no (9.83 vs 8.98 años, $p=0.43$).

4.2.2. Antigüedad del TARGA

La media de tiempo con TARGA fue de 6.20 años (IC95%: 5.68-6.73), existía cierta tendencia no significativa a un mayor tiempo de exposición al TARGA en el grupo de pacientes con MVI elevada (7.30 vs 5.96, $p=0.1$).

4.2.3. Pacientes naive

Tan solo 54 pacientes (13.9%) eran naive para el TARGA en el momento del estudio, sin que existieran diferencias significativas entre los que presentaban MVI elevada o no (13% vs 14.1%, $p=0.49$).

4.2.4. Clasificación de los CDC

Casi dos tercios de la muestra (62.9%) pertenecían a la categoría A de los CDC, mientras que cerca de una cuarta parte (25.3%) pertenecían a la C. Se muestran los resultados con más detalle en la tabla 9. No hubo diferencias entre grupos según tuvieran o no MVI elevada (p para la comparación global: 0.31).

Estadio CDC

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
A1	91	23,5	23,5
A2	113	29,1	52,6
A3	40	10,3	62,9
B1	6	1,5	64,4
B2	19	4,9	69,3
B3	21	5,4	74,7
C1	3	,8	75,5
C2	9	2,3	77,8
C3	86	22,2	100,0
Total	388	100,0	

Tabla 9. Distribución de frecuencias de los integrantes del estudio según la clasificación de los CDC

4.2.5. Grupo de exposición

En nuestro estudio, el grupo de exposición más numeroso fue el de contactos heterosexuales (149 individuos, 38.4%), seguido de los varones homosexuales (121 individuos, 31.2%). En la tabla 10 se muestran en detalle los porcentajes de cada grupo de exposición. No hubo diferencias significativas en cuanto a los grupos de exposición según se presentara MVI elevada o no (p para la comparación global: 0.5).

Grupo de exposición

	Frecuencia	Porcentaje
Contacto heterosexual	149	38,4
Contacto homosexual	121	31,2
ADVP	102	26,3
Transfusión hemoderivados	2	,5
Vertical	1	,3
otros	13	3,4
Total	388	100,0

Tabla 10. Distribución de los integrantes del estudio según vía de contagio.

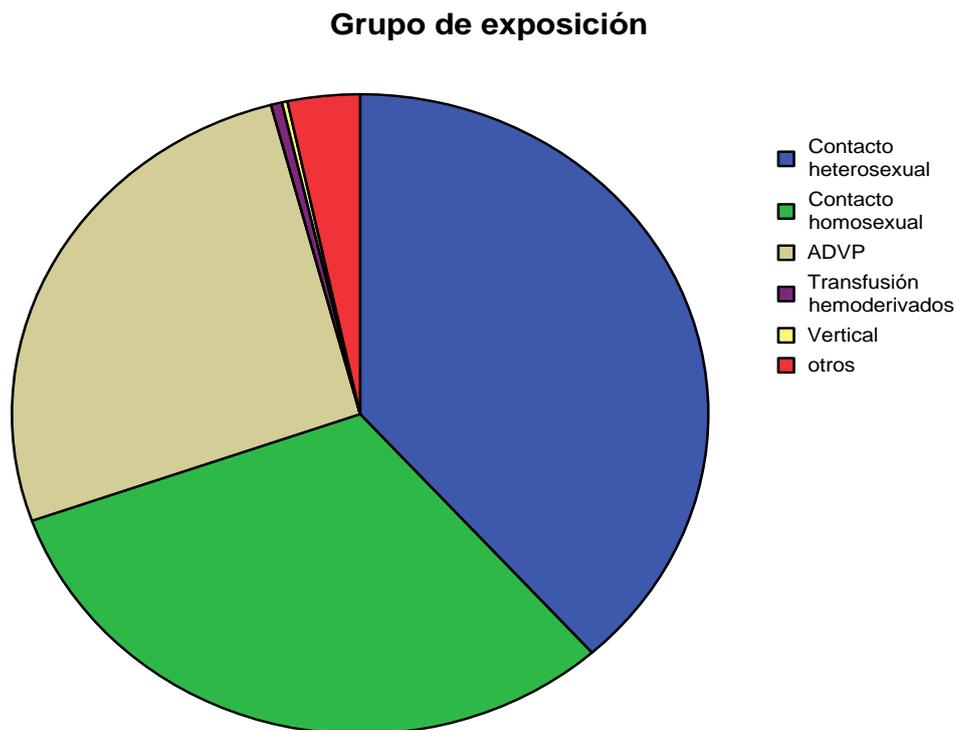


Figura 11. Grupos de exposición

4.2.6. Nadir de linfocitos CD4 y linfocitos CD4 actuales

La media del nadir de linfocitos CD4 fue de 286 células/ μ l (IC95%: 263-309). No hubo diferencias significativas en la media del nadir de linfocitos CD4 entre el grupo de pacientes con MVI elevada o no (302 vs 283 células/ μ l, $p=0.72$).

La media de linfocitos CD4 en el momento del estudio fue de 650 células/ μ l (IC95%: 616-685 células/ μ l), sin que tampoco existieran diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes con o sin MVI elevada (711 vs 637 células/ μ l, $p=0.17$).

4.2.7. Proporción de pacientes con carga viral indetectable

Se disponía de carga viral en 381 de los 388 participantes en el momento de recogida de datos (98.2%). Permanecían indetectables (carga viral < 50 copias/ml) 254 pacientes (65.5% del total de la muestra). No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con carga viral indetectable según presentaran MVI elevada o no (70.3% vs 65.9%, $p=0.49$).

4.3. PARÁMETROS DE LA ANALÍTICA GENERAL

En la tabla 11 se reflejan los resultados extraídos de la analítica general, sin que se encontraran diferencias significativas en ninguno de los parámetros entre los pacientes con y sin MVI elevada.

Parámetro	n (%)	Media global (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	P
			Grupo MVI elevada	Grupo MVI normal	
Glucosa (mg/dL)	379 (97.7)	103 (100.66- 105.41)	102.3 (97.27- 107.33)	103.2 (100.5- 105.89)	0.82
Colesterol total (mg/dL)	381 (98.2)	191.8 (187.5- 196.3)	199.1 (187.4- 210.7)	190.3 (185.5- 195.1)	0.13
HDL colesterol (mg/dL)	377 (97.2)	46.9 (45.5- 48.4)	45.4 (41.8- 49.01)	47.3 (45.7- 48.9)	0.35
LDL colesterol (mg/dL)	374 (96.4)	114.9 (111.3- 118.4)	120.3 (110.8- 129.8)	113.6 (109.8- 117.4)	0.15
Triglicéridos (mg/dL)	381 (98.2)	165.6 (153.7- 177.4)	181.2 (150.2- 212.3)	162.1 (149.3- 174.9)	0.22
Creatinina (mg/dL)	380 (97.9)	0.82 (0.8-0.84)	0.8 (0.75- 0.86)	0.82 (0.8- 0.84)	0.21
Filtrado glomerular MDRD-4 (mL/minuto)	311 (80.2)	106.7 (104.1- 109.4)	111.1 (102.7- 117.6)	106 (103.2- 108.9)	0.27

Tabla 11. Parámetros analíticos

4.4. COINFECCIÓN POR VIRUS HEPATOTROPOS

Presentaron ELISA positivo para el VHC 122 pacientes (32.2% del total). No existieron diferencias significativas en la proporción de coinfectados por VHC según presentaran o no MVI elevada (22.4% vs 34.3%, $p=0.058$), aunque sí cierta tendencia a una mayor proporción en los pacientes con MVI normal.

Presentaron positividad para los anticuerpos antiHBc 64 pacientes (17% del total), sin diferencias en la proporción de coinfectados por VHB entre el grupo de MVI elevada o normal (19.1% vs 16.5%, $p=0.6$).

4.5. DATOS ANTROPOMÉTRICOS

Se contaba con el peso y la talla de todos los participantes en el estudio. El peso medio fue de 72.8 kg (IC95%: 71.27-74.34), sin que hubiera diferencias entre el grupo de pacientes con MVI elevada o normal (media de 75.64 vs 72.19 kg, $p=0.09$).

La talla media fue de 170.72 cm (IC95%: 169.89-171.55 cm). Los pacientes con MVI elevada presentaron menor talla que los que tenían MVI normal (166.48 vs 171.64 cm, $p<0.0005$).

El índice de masa corporal medio fue de 24.9 kg/m² (IC95%: 24.45-25.34 kg/m²), siendo mayor en los pacientes con MVI elevada frente a los de MVI normal (27.38 vs 24.37 kg/m², $p<0.0005$).

4.6. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS

4.6.1. Hipertensión arterial y determinación de tensión arterial en consulta

Se contaba con el dato de la determinación en consulta de la tensión arterial en 381 pacientes (98.2%). La media de tensión arterial sistólica (TAS) determinada en consulta fue de 127.33 mmHg (IC95%: 125.65-129.01 mmHg). La TAS fue significativamente mayor en los pacientes con MVI elevada frente a los de MVI normal (133.79 vs 125.90 mmHg, $p=0.003$).

La media de tensión arterial diastólica (TAD) fue de 76.27 mmHg (IC95%: 75.16-77.38 mmHg), siendo también significativamente mayor en el grupo de MVI elevada (79.26 vs 75.62 mmHg, $p=0.006$).

Eran hipertensos, de acuerdo a los criterios de este estudio, un total de 46 pacientes (11.9%), existiendo también mayor proporción de hipertensos en el grupo de pacientes con MVI elevada (19.1% vs 10.4%, $p=0.04$).

4.6.2. Diabetes Mellitus

Eran diabéticos un total de 24 pacientes (6.2%), sin que hubiera diferencias significativas entre los pacientes con o sin MVI elevada (4.3% vs 6.6%, $p= 0.48$).

4.6.3 Dislipemia

Presentaban diagnóstico de hipercolesterolemia 71 pacientes (18.3%), hipertrigliceridemia 10 (2.6%) e hiperlipemia mixta 9 (2.3%). No hubo diferencias significativas en las proporciones de pacientes con cualquiera de los tres tipos de hiperlipemia según presentaran MVI elevada o no. Cuando se consideró la presencia de cualquier tipo de hiperlipemia, la presentaban 90 pacientes (23.2%), presentándola un 34.8% de los pacientes con MVI elevada y un 20.7% de los que presentaban MVI normal ($p= 0.012$).

4.6.4. Consumo de tabaco

Un total de 208 pacientes (53.6%) reconocían ser fumadores, sin diferencias significativas entre los que presentaban MVI elevada o normal (46.4% vs 55.2%, $p= 0.18$).

4.6.5. Antecedentes de eventos vasculares en familiares de primer grado de forma precoz

Tan solo 10 pacientes (2.6%) presentaban antecedentes familiares de primer grado de eventos vasculares de forma precoz, sin diferencias entre grupos (1.5% en el de MVI elevada vs 2.8% en el de MVI normal, $p=0.52$).

4.7. ANTECEDENTES PERSONALES DE EVENTOS VASCULARES

Dieciséis pacientes (4,12%) consignaron antecedentes personales de eventos vasculares (8 enfermedad cerebrovascular, 7 enfermedad cardiovascular y uno arteriopatía periférica), sin diferencias según grupos de MVI elevada o normal.

4.8. MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Recibían medicación concomitante (no antirretrovirales indicados para el tratamiento de su infección VIH) 144 pacientes (37.1%), siendo más frecuente en el grupo de pacientes con MVI elevada (49.3% vs 34.5%, $p= 0.021$).

4.8.1. Medicación cardiovascular

4.8.1.1. Antiagregantes

En el momento en que se realizó el estudio, recibían aspirina un total de 18 pacientes (4.6%), trifusal 1 (0.3%) y clopidogrel 3 (0.8%). Los tres pacientes que recibían clopidogrel recibían también aspirina. La proporción de pacientes antiagregados era mayor en el grupo de individuos con MVI elevada que en que los que presentaban MVI normal (11.7% vs 3.4%, $p= 0.008$).

4.8.1.2. Anticoagulantes

Sólo un paciente recibía anticoagulación oral con acenocumarol, presentando MVI normal.

4.8.1.3. Nitratos

Sólo dos pacientes recibían mononitrato de isosorbide en el momento de realización del estudio, perteneciendo ambos al grupo de individuos con MVI normal.

4.8.1.4. β -bloqueantes

Veintitrés pacientes (5.9%) usaban β -bloqueantes en el momento del estudio, sin diferencias estadísticamente significativas entre los individuos con MVI elevada o no (10.1% vs 5%, $p= 0.1$).

4.8.1.5. Antagonistas del calcio

Sólo un paciente recibía diltiazem y otro nitrendipino, ambos en el grupo de MVI elevada. Cuatro (1%) recibían amlodipino, tres de ellos en el grupo de MVI elevada (4.3% vs 0.3%, $p= 0.003$).

4.8.1.6. Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA)

Usaban IECA en el momento del estudio un total de 16 pacientes (4.1%), sin diferencias entre el grupo de pacientes con MVI elevada o normal (5.8% vs 3.8%, $p= 0.44$).

4.8.1.7. Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II)

Recibían ARA II 12 pacientes (3.1%), siendo el porcentaje significativamente mayor en el grupo de pacientes con MVI elevada (11.8% vs 1.3%, $p < 0.0005$).

4.8.1.8. α antagonistas

Dos pacientes (0.5%) recibían doxazosina, ambos en el grupo de MVI elevada (2.9% vs 0%, $p = 0.002$).

4.8.1.9. Diuréticos

Cuatro pacientes (1%) usaban hidroclorotiazida, uno (0.3%) indapamida, otro espironolactona, dos (0.5%) furosemida. No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes que usaban diuréticos según grupo de MVI elevada o normal (4.3% vs 1.6%, $p = 0.14$).

4.8.1.10. Hipolipemiantes

Un total de 59 pacientes (15.2%) usaban un hipolipemiante, y cinco más (1.3%) usaban combinación de dos. El uso de hipolipemiantes fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con MVI elevada (27.5% vs 14.2%, $p = 0.02$).

4.8.1.10.1. Estatinas

Usaban estatinas en el momento del estudio 44 pacientes (11.3%), siendo su uso significativamente mayor en el grupo de MVI elevada (18.8% vs 9.7%, $p = 0.03$).

4.8.1.10.2. Fibratos

Veinte pacientes usaban fibratos (5.2%). No hubo diferencias significativas entre aquellos con MVI elevada o normal (8.7% vs 4.4%, $p = 0.14$).

4.8.1.10.3. Otros

Sólo un paciente usaba ezetimibe (en el grupo de MVI normal), y cuatro icosapent-doconexent (uno de ellos en el grupo de MVI elevada).

4.8.1.11. Antidiabéticos orales e insulina

Diez pacientes usaban un antidiabético oral, cuatro dos antidiabéticos y tan solo uno usaba tres. No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes

que usaban antidiabéticos orales según se compararan los grupos con MVI elevada o normal (2.9% vs 4%, $p= 0.16$).

Cuatro pacientes (1.3%) usaban insulina en el momento del estudio, todos ellos en el grupo de MVI normal.

4.8.2. Inhibidores de la bomba de protones

Doce pacientes (3.1%) recibían omeprazol (en 11 casos) o rabeprazol (un caso), sin que existieran diferencias según los grupos de MVI elevada o no (4.3% vs 2.8%, $p= 0.97$).

4.8.3. Antibióticos

4.8.3.1. Trimetoprim-sulfametoxazol

Veintidós pacientes (5.7%) recibían trimetoprim-sulfametoxazol, sin diferencias significativas entre el grupo de MVI elevada o normal (2.9% vs 6.3%, $p= 0.27$).

4.8.3.2. Tratamiento antituberculoso

En el momento del estudio tres pacientes (0.8%) recibían tratamiento con rifabutina, isoniazida, piracinamida y etambutol, ninguno en el grupo de MVI elevada.

4.8.3.3. Interferón pegilado y ribavirina y otros agentes antiinfecciosos

Cuatro pacientes (1%) recibían tratamiento con pegIFN y ribavirina, sólo uno en el grupo de MVI elevada (p para la comparación entre grupos de 0.7).

Sólo dos pacientes (0.5%) usaban pentamidina y uno (0.3%) fluconazol.

4.8.4. Medicación psiquiátrica

Un total de trece pacientes (3.4%) usaban medicación psiquiátrica en el momento del estudio. De éstos, un paciente usaba tres medicaciones psiquiátricas y dos pacientes usaban cuatro fármacos de esta categoría. No hubo diferencias en el consumo de estos fármacos según grupo de MVI elevada o normal (4.3% vs 3.1%, $p= 0.16$).

4.8.4.1. Benzodiacepinas

Siete pacientes (2%) recibían este tipo de fármacos, en concreto un paciente recibía alprazolam, dos bromazepam, tres cloracepato y uno lorazepam.

4.8.4.2. Antidepresivos

Nueve pacientes (2.4%) usaban antidepresivos, cuatro recibían escitalopram, uno amitriptilina, uno sertralina y tres mirtazapina.

4.8.4.3. Antipsicóticos

Cinco pacientes (1.2%) recibían drogas antipsicóticas, tres olanzapina, uno levomepromacina y dos risperidona.

4.8.4.4. Metadona

Sólo dos pacientes (0.5%) seguían tratamiento con metadona.

4.8.5. Medicaciones de baja frecuencia de uso

En las siguientes medicaciones se contaba tan solo un paciente en cada caso: levotiroxina, tamsulosina, pregabalina, sulfato ferroso, calcio con vitamina D, complejo vitamínico B. Dos pacientes (0.5%) usaban hidrocortisona y fludrocortisona. Otros dos pacientes usaban salbutamol y budesonida, y tres valproato y ácido fólico.

4.9. RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR A 10 AÑOS (RV10)

La media de RV10 en nuestro estudio fue de 12.15 % (IC95%: 10.99-13.32). Al comparar la media en el grupo de MVI elevada frente al normal, se observaron diferencias significativas (16.68% vs 11.14%, $p= 0.001$).

Se dividió la cohorte según las categorías de RV10 en bajo (<10%), intermedio (10-20%) y alto (>20%). En el total de la cohorte, el 53.4% de los pacientes presentan bajo riesgo vascular, el 27.5% intermedio y 19.1% de alto riesgo vascular.

Al comparar los grupos de MVI elevada y normal se apreció una prevalencia de RV10 intermedio similar en ambos grupos (32.4% vs 26.4%), pero menor proporción de pacientes con RV10 bajo (35.3% vs 57.4%) y mayor de pacientes de alto RV10 (32.4% vs 16.2%, p para la comparación global 0.001) en pacientes con MVI elevada.

4.10. USO DE ANTIRRETROVIRALES

4.10. 1. Uso de antirretrovirales en la historia del paciente

En la tabla 12 se exponen los datos de uso de antirretrovirales de forma global, desglosándolos por grupo de MVI elevada o normal. El grupo con MVI elevada presentó una mayor proporción de pacientes con nevirapina que el grupo con MVI normal (33.3 vs 17.6%, $p= 0.003$) y los mismo ocurrió con el maraviroc (5.5% vs 0.6%, $p= 0.02$) aunque el número de pacientes con ese tratamiento fue tan solo de 6 pacientes.

Fármaco	N global (%)	N (%) MVI elevada	N (%) MVI normal	P
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleos(t)idos</i>				
Abacavir	164 (42.3)	28 (40.6)	136 (42.6)	0.75
Didanosina	81 (20.9)	14 (20.3)	67 (21)	0.89
Emtricitabina	214 (55.2)	37 (53.6)	177 (55.5)	0.77
Estavudina	86 (22.2)	18 (26.1)	68 (21.3)	0.38
Lamivudina	222 (57.2)	42 (60.9)	180 (56.4)	0.49
Tenofovir	237 (61.1)	42 (60.9)	195 (61.1)	0.97
Zalcitabina	5 (1.3)	1 (0.3)	4 (1.4)	0.89
Zidovudina	157 (40.5)	32 (46.4)	125 (39.2)	0.27
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos</i>				
Efavirenz	214 (55.2)	35 (50.7)	179 (56.1)	0.41
Etravirina	13 (3.4)	2 (2.9)	11 (3.4)	0.81
Nevirapina	79 (20.4)	23 (33.3)	56 (17.6)	0.003
<i>Inhibidores de la proteasa</i>				

Atazanavir	60 (15.5)	10 (14.5)	50 (15.7)	0.8
Darunavir	40 (10.3)	7 (10.1)	33 (10.3)	0.96
Fosamprenavir	51 (13.1)	10 (14.5)	41 (12.9)	0.71
Indinavir	61 (15.7)	16 (23.2)	45 (14.1)	0.06
Lopinavir	72 (18.6)	17 (24.6)	55 (17.3)	0.15
Nelfinavir	37 (9.5)	9 (13)	28 (8.8)	0.27
Saquinavir	33 (8.5)	6 (8.7)	27 (8.5)	0.95
Tipranavir	5 (1.3)	0	5 (1.3)	-
<i>Inhibidores de la integrasa</i>				
Raltegravir	34 (8.8)	9 (13)	25 (7.8)	0.16
<i>Bloqueadores del correceptor CCR5</i>				
Maraviroc	6 (1.5)	4 (5.8)	2 (0.6)	0.02
<i>Inhibidores de la fusión</i>				
Enfuvirtide	5 (1.3)	2 (2.9)	3 (0.9)	0.19

Tabla 12. Uso de antirretrovirales en la historia del paciente. Se expone en negrita el valor de la “p” que alcanza la significación estadística, según el criterio expuesto en el apartado Material y Métodos. Se hará de la misma forma en sucesivas tablas (13-22).

4.10.2. Uso acumulado de antirretrovirales

En la tabla 13 se exponen los datos sobre uso acumulado de antirretrovirales en la historia del paciente hasta el momento del estudio, así como la comparación según el grupo de MVI elevada o no. El único hallazgo con significación estadística fue el menor uso acumulado de enfuvirtide en pacientes con MVI elevada (media de 3 meses vs 24 meses de uso, $p= 0.009$).

Fármaco	Meses de uso Media (IC95%)	MVI elevada Meses de uso Media (IC95%)	MVI normal Meses de uso Media (IC95%)	P
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleos(t)idos</i>				
Abacavir	46.66 (41.68-51.64)	51.25 (39.12-63.37)	45.72 (40.2-51.23)	0.41
Didanosina	35.39 (28.94-41.84)	40.64 (21.82-59.46)	34.3 (27.34-41.26)	0.5
Emtricitabina	22.65 (19.39-25.9)	28.16 (16.39-39.93)	21.49 (18.38-24.61)	0.2
Estavudina	40.9 (34.27-47.54)	52.05 (33.76-70.35)	37.95 (30.98-44.93)	0.08
Lamivudina	62.24 (56.4-68.07)	66.78 (51.04-82.53)	61.18 (54.91-67.44)	0.48
Tenofovir	24.51 (21.39-27.62)	28.3 (17.44-39.17)	23.69 (20.66-26.72)	0.52
Zalcitabina	20 (3.14-43.12)	5	23.5 (1.56-50.58)	0.48
Zidovudina	50.34 (44.17-56.51)	51.35 (44.56-58.13)	46.4 (31.03-61.78)	0.38
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos</i>				
Efavirenz	41 (36.26-45.73)	46.28 (33.81-58.75)	39.96 (34.81-45.11)	0.35
Etravirina	11.15 (3.94-18.36)	22.5 (0.1-38.15)	9.09 (4.05-14.13)	0.63
Nevirapina	62.24 (56.4-68.07)	43.04 (24.77-61.32)	54.35 (42.65-66.06)	0.29
<i>Inhibidores de la proteasa</i>				
Atazanavir	23.02 (17.79-28.24)	25.6 (7.43-43.77)	22.5 (17.02-27.98)	0.66
Darunavir	13.55 (9.82-17.28)	9.86 (1.24-18.47)	14.3 (10.04-18.62)	0.36
Fosamprenavir	28.02 (19.17-36.87)	48.5 (5-91.99)	23.02 (17.79-28.26)	0.07
Indinavir	26.29 (22.02-30.57)	28.68 (21.52-35.85)	25.44 (20.11-30.78)	0.5
Lopinavir	26.56 (20.76-32.38)	27 (15.5-38.49)	26.43 (19.51-33.36)	0.47
Nelfinavir	22.11 (16.18-28.03)	27 (7.28-46.72)	20.53 (14.84-26.22)	0.49

Saquinavir	18.21 (14.29-22.13)	11.17 (3.82-18.51)	19.78 (15.32-24.23)	0.08
Tipranavir	14.4 (2.2-31.02)	-	14.4 (2.2-31.02)	-
<i>Inhibidores de la integrasa</i>				
Raltegravir	16.08 (11.56-20.62)	20.33 (10.39-30.27)	14.56 (9.23-19.89)	0.26
<i>Bloqueadores del correceptor CCR5</i>				
Maraviroc	18.33 (5.01-31.65)	22 (1.33-45.31)	5	0.37
<i>Inhibidores de la fusión</i>				
Enfuvirtide	15.6 (0.73-30.46)	3 (0.1-13.97)	24 (12.61-35.38)	0.009

Tabla 13. Uso acumulado en meses de cada antirretroviral, desglosado según grupo de MVI elevada o normal.

4.10.3. Uso actual de antirretrovirales

En la tabla que mostramos a continuación figura el uso actual de antirretrovirales los grupos de MVI elevada y normal. El uso actual de maraviroc fue el único caso en el que hubo diferencias entre los pacientes con MVI elevada o normal (5.8% vs 0.6%, $p=0.002$) aunque hay que resaltar nuevamente el bajo número de pacientes que se encontraban en tratamiento con dicho fármaco en el momento del estudio.

Fármaco	N global (%)	N (%) MVI elevada	N (%) MVI normal	P
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleos(t)idos</i>				
Abacavir	95 (24.5)	15 (21.7)	80 (25.1)	0.56
Didanosina	5 (1.3)	1 (1.4)	4 (1.3)	0.89
Emtricitabina	202 (52.1)	34 (49.3)	168 (52.7)	0.6
Estavudina	3 (0.8)	0	3 (0.9)	0.42
Lamivudina	107 (27.6)	20 (18.7)	87 (27.3)	0.77
Tenofovir	210 (54.1)	35 (50.7)	175 (54.9)	0.53

Zidovudina	19 (4.9)	4 (5.8)	15 (4.7)	0.7
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos</i>				
Efavirenz	203 (52.3)	25 (36.2)	126 (39.5)	0.61
Etravirina	15 (3.9)	2 (2.9)	13 (4.1)	0.64
Nevirapina	37 (9.5)	9 (13)	28 (8.8)	0.27
<i>Inhibidores de la proteasa</i>				
Atazanavir	47 (12.1)	7 (10.1)	40 (12.5)	0.58
Darunavir	39 (10.1)	6 (8.7)	33 (10.3)	0.68
Fosamprenavir	24 (6.2)	5 (7.2)	19 (6)	0.69
Lopinavir	21 (5.4)	4 (5.8)	17 (5.3)	0.88
<i>Inhibidores de la integrasa</i>				
Raltegravir	31 (8)	9 (13)	22 (6.9)	0.09
<i>Bloqueadores del correceptor CCR5</i>				
Maraviroc	6 (1.5)	4 (5.8)	2 (0.6)	0.002

Tabla 14. Uso actual de fármacos antirretrovirales

4.11. MASA VENTRICULAR IZQUIERDA

La masa ventricular izquierda indexada por la altura^{2.7} (MVI) pudo ser calculada en los 388 participantes en el estudio. Su valor fue de 39.59 gr/m^{2.7} (IC95%: 38.34-40.73). Presentaron MVI elevada 69 pacientes (17.8%).

4.11.1. Análisis de regresión logística

Del análisis univariante, resultaron asociados a una MVI elevada la edad, la presencia de HTA, de cualquier tipo de dislipemia, el RV10 elevado y el uso de nevirapina en la historia del paciente. No se incluyeron las asociaciones con fármacos antirretrovirales que atañían a menos de 10 pacientes por criterio del investigador. No se incluyó la edad por participar de forma directamente proporcional en el cálculo del

RV10. Tampoco se incluyó el uso de medicación de la esfera cardiovascular, por estar asociados a HTA, dislipemia y RV10 elevado. De igual forma no se incluyó la altura ni el IMC, por estar ambos correlacionados con la MVI a través de la indexación por la altura^{2,7}.

Se generó un modelo de regresión logística en el que se introdujeron como variables independientes la antigüedad del TAR, la presencia de HTA, cualquier tipo de dislipemia, el RV10 y el uso de nevirapina en la historia del paciente. Permanecieron en el modelo el uso de nevirapina (OR: 2.20, IC95%: 1.18-4.14) y el RV10 alto (OR: 2.66, IC95%: 1.24-5.72). Se detallan los resultados en la tabla 15.

Parámetro	OR	IC 95%	P
Uso de nevirapina	2.20	1.18-4.14	0.013
RV10			
Bajo	Referencia		
Moderado	1.94	0.96-3.91	0.062
Alto	2.92	1.39-6.15	<0.0005

Tabla 15. Parámetros que permanecen en modelo de regresión logística

Se incluyó posteriormente la interacción multiplicativa entre el uso de nevirapina y el RV10, sin que resultara significativa ($p=0.2$).

4.11.2. Análisis de la MVI como variable continua

4.11.2.1. Correlación de la MVI considerada de forma continua con las variables independientes continuas, exceptuando el uso acumulado de antirretrovirales

Se exploró la correlación entre las variables dependientes cuantitativas con la MVI considerada como variable continua a través del coeficiente de correlación de Pearson. Se exponen estos datos en la tabla 16.

Parámetro (unidad)	n	Coefficiente de correlación de Pearson	p
Edad (años)	388	0.255	<0.005
Altura (cm)	388	-0.196	<0.005
IMC	388	0.366	<0.005
TAS	381	0.234	<0.005
TAD	380	0.121	0.018
Antigüedad Infección VIH (años)	387	0.093	0.067
Antigüedad del TAR	327	0.093	0.09
Nadir linfocitos CD4 (células/ μ l)	388	-0.001	0.984
Linfocitos CD4 actuales (células/ μ l)	387	0.067	0.191
Carga viral actual (copias/ml)	381	-0.08	0.12
Glucosa (mg/dl)	379	0.052	0.31
Colesterol total (mg/dl)	381	0.092	0.07
Colesterol HDL (mg/dl)	377	-0.157	0.002
Colesterol LDL (mg/dl)	374	0.106	0.04
Triglicéridos (mg/dl)	381	0.087	0.09
Creatinina (mg/dl)	380	0.002	0.96
Filtrado glomerular (mL/minuto)	311	0.022	0.69
Nº de FRCV	386	0.136	0.007
RV10	371	0.315	<0.005

Tabla 16. Correlación de MVI como variable continua y otras variables continuas

4.11.2.2. Asociación de las variables independientes categóricas con la MVI considerada de forma continua

4.11.2.2.1. Sexo

La MVI fue significativamente mayor en los hombres que en las mujeres (40.42 $\text{gr/m}^{2.7}$ vs 36.68 $\text{gr/m}^{2.7}$, $p=0.005$). Esta diferencia queda reflejada en la figura 12.

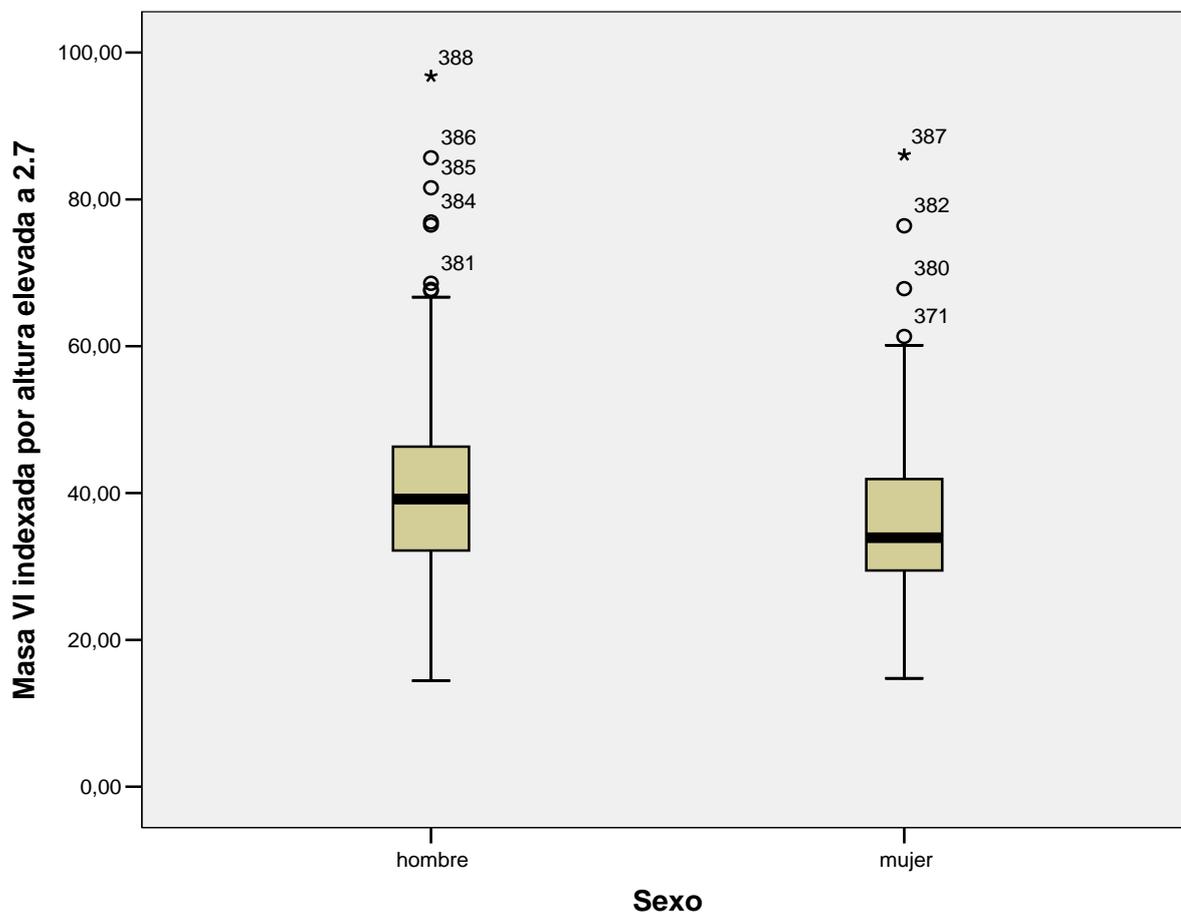


Figura 12. MVI y sexo: diagramas de box plot.

4.11.2.2.2. Naive

No hubo diferencias en la media de MVI entre los pacientes naive y los que ya seguían TARGA (38.11 $\text{gr/m}^{2.7}$ vs 39.77 $\text{gr/m}^{2.7}$, $p=0.34$).

4.11.2.2.3. Estadio de los CDC y Sida

No hubo diferencias en la media de MVI entre los pacientes según el estadio de la clasificación de los CDC ($p=0.13$), ni tampoco entre los que cumplían condición Sida y los que no (40.83 $\text{gr/m}^{2.7}$ vs 39.11 $\text{gr/m}^{2.7}$, $p=0.22$).

4.11.2.2.4. Grupo de exposición

No hubo diferencias en la media de MVI entre los pacientes según el grupo de exposición al virus ($p=0.34$).

4.11.2.2.5. Infección por VHC y VHB

La infección por VHC se asoció a una menor media de MVI ($37.58 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $40.47 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.04$). La infección por VHB no se asoció a una media de MVI diferente que los no coinfectados ($38.92 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.81 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.59$).

La figura 13 muestra la distribución gráfica de la MVI según el grupo de coinfección por VHC.

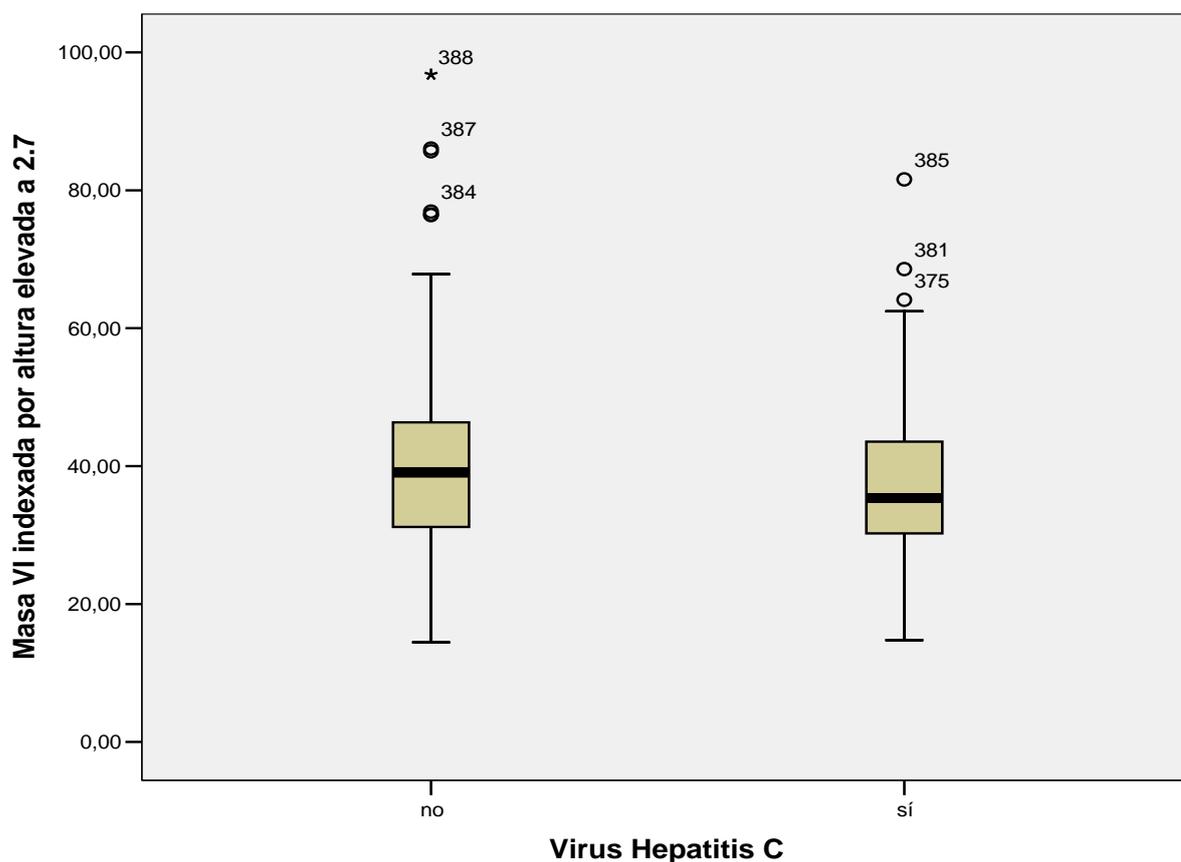


Figura 13. MVI y coinfección por VHC: diagrama de box plot.

4.11.2.2.6. Diabetes

No hubo diferencias en la media de MVI entre los pacientes diabéticos y los que no lo eran ($40.19 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.49 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.78$).

4.11.2.2.7. Hipertensión arterial

Los pacientes con HTA mostraron una media de MVI significativamente mayor que los no hipertensos ($44.82 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $38.79 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.001$). La figura 14 refleja gráficamente estas diferencias.

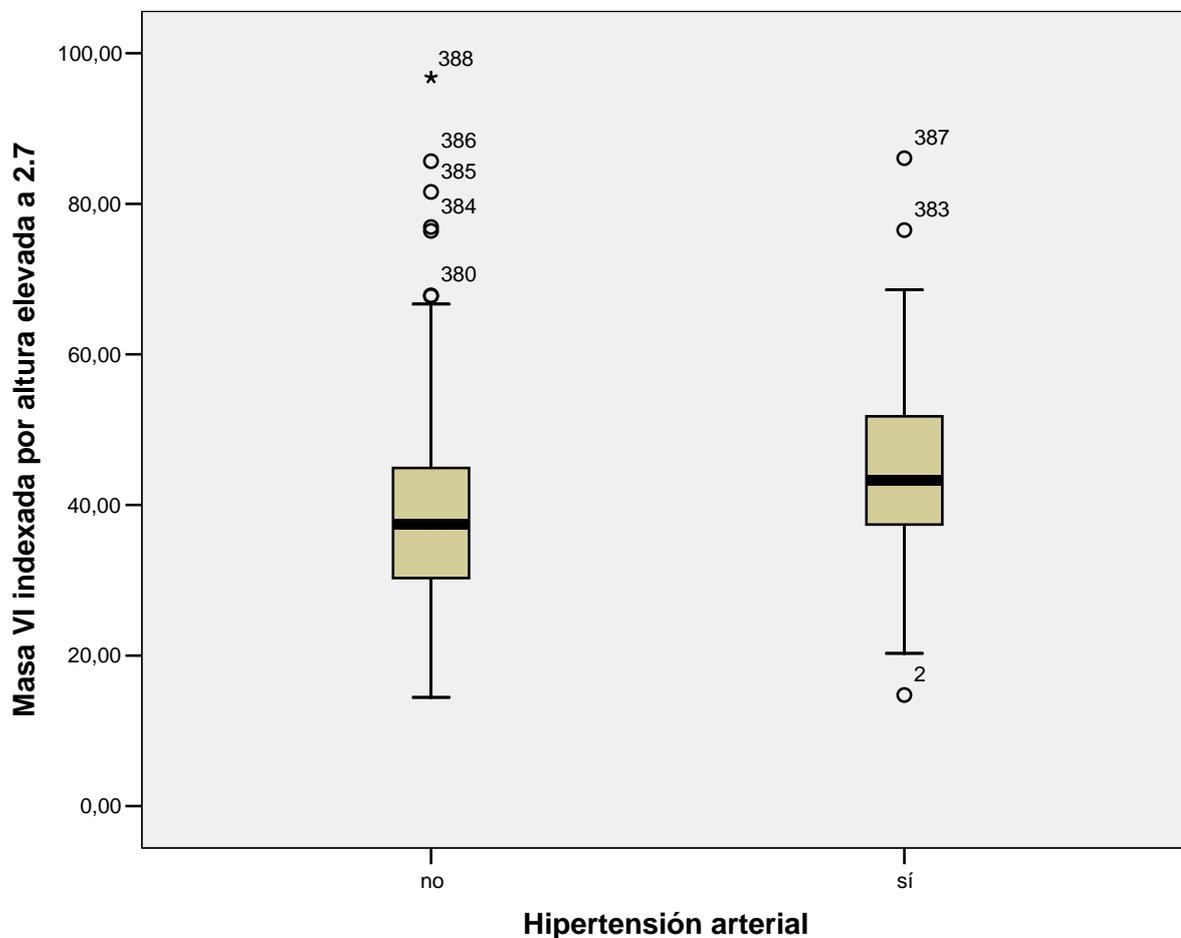


Figura 14. MVI y HTA: diagrama de box plot

4.11.2.2.8. Cualquier tipo de dislipemia

Los pacientes con cualquier tipo de dislipemia mostraron una media de MVI significativamente mayor que los no dislipémicos ($43.86 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $38.23 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p<0.0005$). La figura 15 refleja gráficamente estas diferencias.

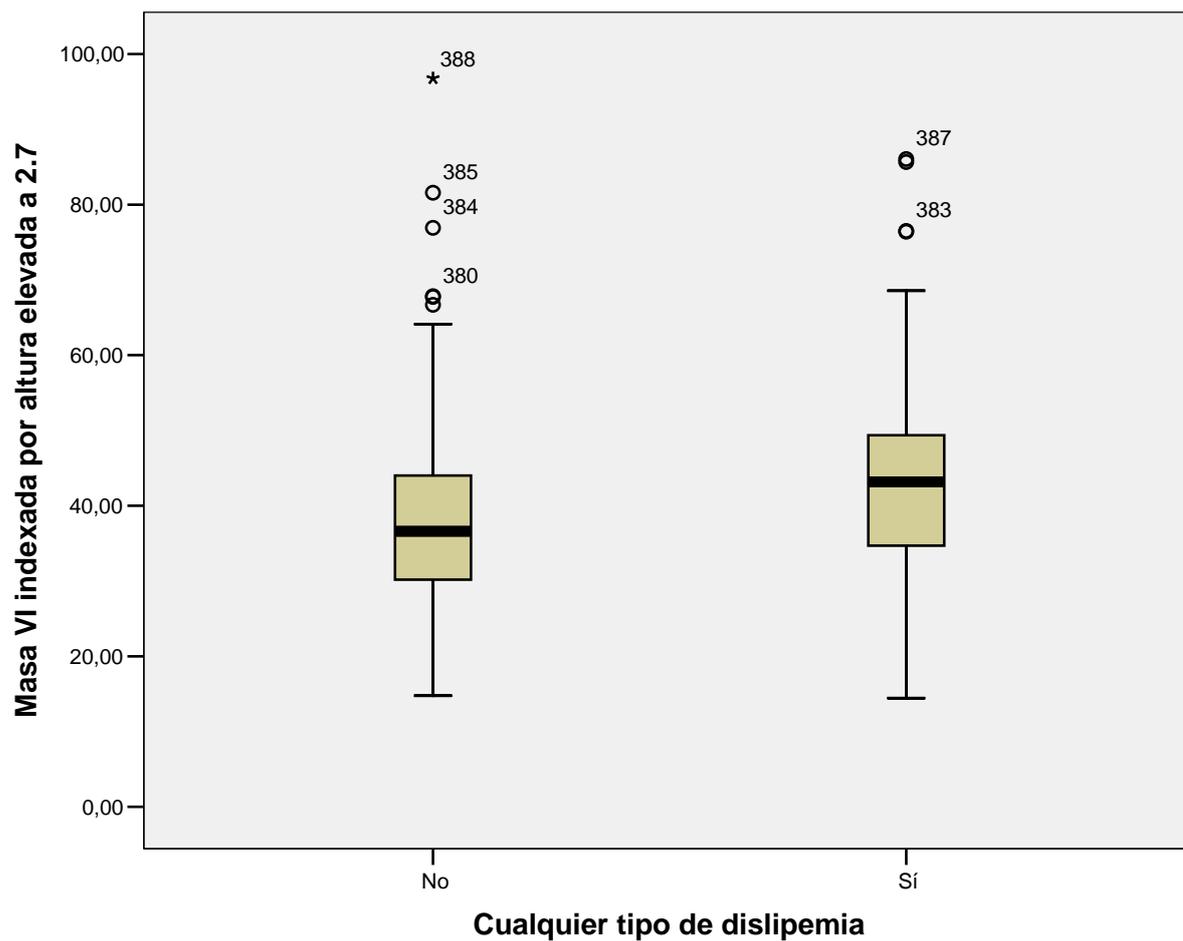


Figura 15. MVI y dislipemia: diagrama de box plot.

Estas diferencias se mantuvieron al explorar las diferencias de medias de MVI entre los diferentes grupos ($p=0.001$), como se refleja en la figura 16.

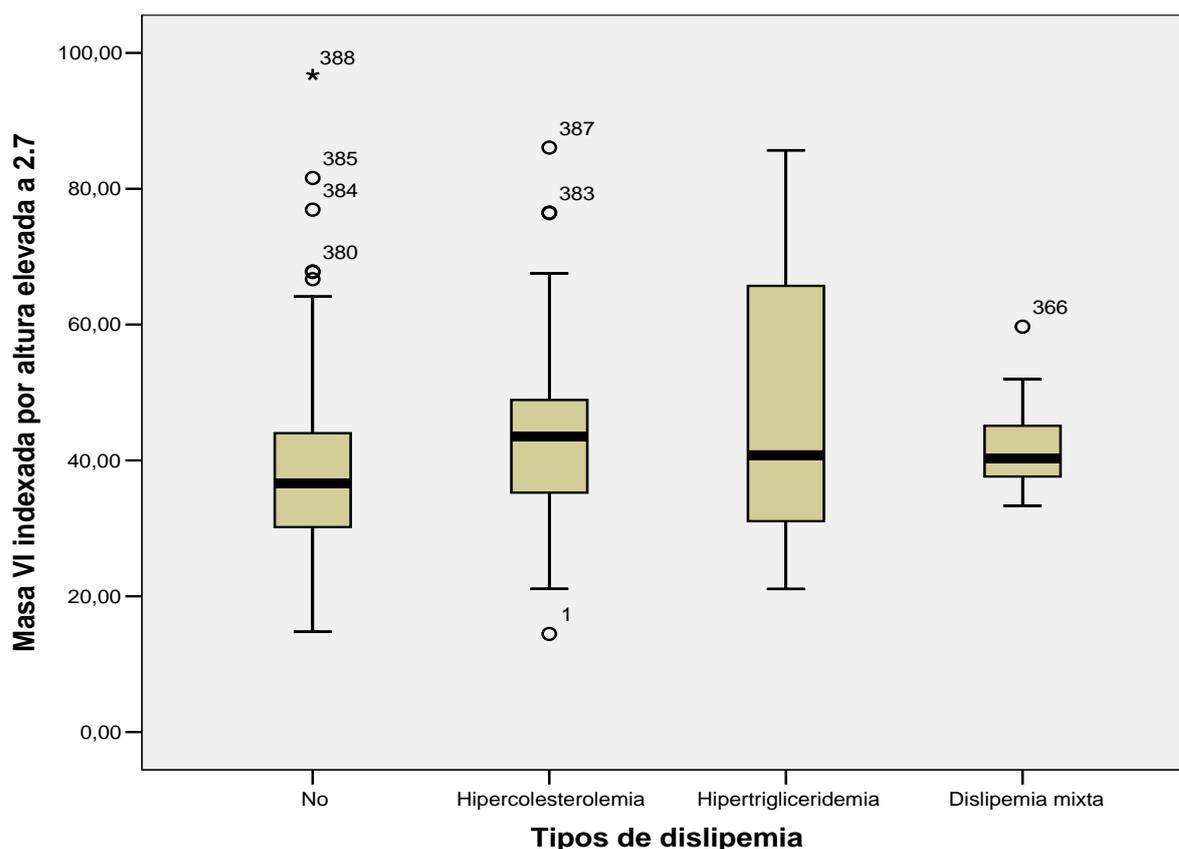


Figura 16. MVI y tipos de dislipemia: diagrama de box plot.

4.11.2.2.9. Consumo actual de tabaco

No hubo diferencias en la media de MVI entre los pacientes fumadores y los que no lo eran ($39.64 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.42 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.85$).

4.11.2.2.10. Antecedentes personales de eventos vasculares

No hubo diferencias en la media de MVI entre los pacientes con eventos vasculares previos y los que no los tuvieron ($44.59 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.14 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.19$).

4.11.2.2.11. Medicación de la esfera cardiovascular

Los pacientes que seguían antiagregación presentaban una media de MVI mayor que la de los no antiagregados ($48.55 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $38.92 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.001$). El mismo fenómeno se evidenció con el uso de β -bloqueantes ($46.53 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.09 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.004$) y los ARA II ($59.09 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $38.90 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p<0.0005$).

No pasó así con el uso de IECAs, sin que existieran diferencias significativas de las medias de MVI entre los que los usaban y los que no ($42.17 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.43 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.37$), ni con el uso de diuréticos ($44.71 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.43 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.22$).

No se extendió el análisis a otros antihipertensivos (antagonistas del calcio, doxazosina) por la baja frecuencia de uso (menor de 5 casos).

4.11.2.2.12. Hipolipemiantes

El uso de estatinas se asoció de forma significativa a una mayor MVI media ($44.82 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $38.86 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.002$), así como el uso de fibratos ($47.36 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.11 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.003$).

No se extendió el análisis a otros hipolipemiantes por la baja frecuencia de uso (menor de 5 casos).

4.11.2.2.13. Antidiabéticos orales

No hubo diferencias significativas de MVI media entre los pacientes que seguían tratamiento con antidiabéticos orales y los que no ($38.20 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.53 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.73$). Seguían tratamiento con insulina sólo 4 pacientes, por lo que no se procedió a su análisis.

4.11.2.2.14. Medicación psiquiátrica

No hubo diferencias significativas de MVI media entre los pacientes sometidos a medicación psiquiátrica y los que no la seguían ($43.31 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.43 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.31$).

4.11.2.2.15. Otros fármacos

Del resto de medicación, excluidos los antirretrovirales, sólo superaba el dintel de 5 pacientes el uso de trimetoprima-sulfametoxazol, sin que hubiera diferencias significativas en las medias de MVI entre los que lo usaban y los que no ($36.26 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.74 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.19$).

4.11.2.2.16. Uso acumulado de antirretrovirales

En la tabla 17 se ofrecen los resultados de explorar la correlación entre el uso acumulado de cada antirretroviral y la mayor o menor MVI. Tan solo la lamivudina resultó asociada positivamente de forma significativa con una mayor MVI mientras que el enfuvirtide mostró una asociación negativa.

Antirretroviral	n	Coefficiente de correlación de Pearson	p
Meses acumulados con análogos de núcleos(t)ido			
Abacavir	164	0.124	0.11
Didanosina	81	-0.003	0.98
Emticitabina	214	0.016	0.82
Estavudina	86	0.157	0.15
Lamivudina	222	0.137	0.04
Tenofovir	237	-0.012	0.85
Zalcitabina	5	-0.352	0.56
Zidovudina	157	-0.017	0.83
Meses acumulados con no análogos de nucleósido			
Efavirenz	214	0.035	0.62
Etravirina	13	0.464	0.11
Nevirapina	79	-0.09	0.41
Meses acumulados con inhibidores de la proteasa			
Atazanavir	60	0.059	0.65
Darunavir	40	0.026	0.87
Fosamprenavir	51	0.191	0.18
Indinavir	61	0.084	0.52
Lopinavir	72	-0.036	0.77
Nelfinavir	37	0.381	0.22
Saquinavir	33	-0.247	0.17

Tipranavir	5	0.441	0.46
<i>Inhibidores de la integrasa</i>			
Raltegravir	34	0.155	0.38
<i>Bloqueadores del correceptor CCR5</i>			
Maraviroc	6	0.481	0.33
<i>Inhibidores de la fusión</i>			
Enfuvirtide	5	-0.911	0.03

Tabla 17. MVI y uso acumulado de antirretrovirales.

4.11.2.2.17. Uso actual de antirretrovirales

En la tabla 18 se muestran los datos de MVI según se usara o no actualmente cada uno de los antirretrovirales.

Fármaco	N global (%)	MVI media		p
		antirretroviral sí	antirretroviral no	
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleos(t)idos</i>				
Abacavir	95 (24.5)	40.19	39.23	0.54
Didanosina	5 (1.3)	44.94	39.47	0.31
Emtricitabina	202 (52.1)	38.71	40.44	0.16
Estavudina	3 (0.8)	37.52	39.56	0.77
Lamivudina	107 (27.6)	41.10	38.94	0.11
Tenofovir	210 (54.1)	38.79	40.42	0.18
Zidovudina	19 (4.9)	41.77	39.42	0.4
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos</i>				
Efavirenz	203 (52.3)	39.22	39.75	0.67
Etravirina	15 (3.9)	39.52	39.54	0.99

Nevirapina	37 (9.5)	42.08	39.27	0.17
<i>Inhibidores de la proteasa</i>				
Atazanavir	47 (12.1)	40.27	39.44	0.66
Darunavir	39 (10.1)	37.62	39.75	0.29
Fosamprenavir	24 (6.2)	40.74	39.46	0.61
Lopinavir	21 (5.4)	38.49	39.60	0.68
<i>Inhibidores de la integrasa</i>				
Raltegravir	31 (8)	44.71	39.10	0.06
<i>Bloqueadores del correceptor CCR5</i>				
Maraviroc	6 (1.5)	49.70	39.38	0.04

Tabla 18. MVI y uso actual de antirretrovirales

Solo el uso actual de maraviroc se asoció a una mayor MVI, si bien es cierto que tan solo lo usaban seis pacientes.

4.11.2.2.18. Uso de antirretrovirales en la historia del paciente

En la tabla 19 se muestran los datos de MVI media según se hubiera usado o no cada uno de los antirretrovirales en la historia del paciente. Como se puede apreciar en esta tabla, se asociaron a una mayor MVI media el uso de nevirapina, indinavir y raltegravir.

Fármaco	N global (%)	MVI media		P
		Fármaco sí	Fármaco no	
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleos(t)idos</i>				
Abacavir	164 (42.3)	40.30	38.98	0.28
Didanosina	81 (20.9)	39.80	39.47	0.83
Emtricitabina	214 (55.2)	38.77	40.48	0.16
Estavudina	86 (22.2)	41.76	38.91	0.051

Lamivudina	222 (57.2)	39.65	39.39	0.83
Tenofovir	237 (61.1)	39.01	40.37	0.28
Zalcitabina	5 (1.3)	36.53	39.58	0.57
Zidovudina	157 (40.5)	40.74	38.72	0.10
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos</i>				
Efavirenz	214 (55.2)	39.08	40.11	0.40
Etravirina	13 (3.4)	37.83	39.60	0.60
Nevirapina	79 (20.4)	43.20	38.60	0.008
<i>Inhibidores de la proteasa</i>				
Atazanavir	60 (15.5)	40.10	39.44	0.69
Darunavir	40 (10.3)	39.45	39.55	0.96
Fosamprenavir	51 (13.1)	38.96	39.63	0.71
Indinavir	61 (15.7)	43.70	38.76	0.02
Lopinavir	72 (18.6)	40.79	39.25	0.32
Nelfinavir	37 (9.5)	41.47	39.34	0.30
Saquinavir	33 (8.5)	41.54	39.35	0.32
Tipranavir	5 (1.3)	37.69	39.56	0.73
<i>Inhibidores de la integrasa</i>				
Raltegravir	34 (8.8)	44.27	39.08	0.02
<i>Bloqueadores del correceptor CCR5</i>				
Maraviroc	6 (1.5)	49.70	39.38	0.13
<i>Inhibidores de la fusión</i>				
Enfuvirtide	5 (1.3)	43.60	39.49	0.45

Tabla 19. MVI y uso de antirretrovirales en la historia del paciente.

4.11.2.2.19. Análisis multivariante

Se realizó un análisis de regresión multivariante en el que se incluyó la antigüedad del TAR, el riesgo vascular como variable cuantitativa, la coinfección por VHC, la hipertensión arterial, cualquier tipo de dislipemia, el tiempo acumulado con lamivudina, el uso de nevirapina en la historia del paciente, el uso de indinavir en la historia del paciente y el uso de raltegravir en la historia del paciente.

No se introdujeron ni el sexo, ni la edad, ni las cifras de tensión arterial tomadas en, ni el LDL colesterol por estar integrados en la fórmula de cálculo del riesgo vascular, ni los parámetros antropométricos asociados a diferencias en la MVI por estar dicha masa corregida por la altura^{2,7}.

Permanecieron en el modelo asociadas a una mayor MVI el uso de nevirapina en la historia del paciente y el RV10, mientras que la coinfección por VHC permaneció en el modelo asociada a menor MVI. Se exponen los resultados con más detalle en la tabla 20.

Parámetro	Coefficiente estandarizado β	p
Constante		<0.0005
RV10	0.334	<0.0005
Uso de nevirapina en la historia del paciente	0.143	0.03
Coinfección por VHC	-0.134	0.04

Tabla 20. Análisis multivariante de la MVI considerada como variable cuantitativa.

4.11.3. Análisis de los patrones de remodelado miocárdico

Del total de pacientes, 226 (58.2%) presentaban un patrón normal, 93 (24%) remodelado concéntrico (RC), 32 (8.2%) hipertrofia concéntrica (HC) y 37 (9.5%) hipertrofia excéntrica (HE). No hubo diferencias por sexo en cuanto a la distribución de los patrones geométricos. El estado inmunológico, el estadio de la enfermedad o el grupo de exposición no implicaron diferencias en la distribución de los patrones descritos como tampoco lo hicieron la diferencia de coinfección por VHB o VHC.

Tal y como queda reflejado en la Tabla 21, la presencia de DM sí implicó diferencias significativas con respecto a los no diabéticos, con menor proporción de pacientes con patrón normal (33.3% vs 59.9%) y mayor porcentaje de pacientes con remodelado concéntrico (54.2 vs 22%), ($p=0.002$). Los pacientes hipertensos mostraron mayor porcentaje de patrones patológicos (RC, HC, HE) y menor proporción de patrón normal, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La dislipemia como FR sí que presentó diferencia significativa en los patrones con respecto a los pacientes sin dicho trastorno metabólico, con menor proporción de pacientes con patrón normal (44.4% vs 62.4%, $p=0.01$). El tabaquismo y los antecedentes personales o familiares de eventos vasculares no dio lugar a diferencias en la distribución de patrones.

Con respecto a la medicación cardiovascular, la toma de uno o dos antiagregantes implicó una menor prevalencia del patrón normal (31.2%, 0% respectivamente) comparada con la ausencia de antiagregación (60.2%), con significación estadística ($p=0.024$). De forma similar, el tratamiento con IECAs/ARA I también supuso una menor prevalencia del patrón geométrico normal con respecto a los pacientes sin dicho tratamiento (39.3% vs 60.1%, $p=0.02$). El tratamiento diurético también supuso una diferencia estadísticamente significativa en relación a la ausencia de tratamiento, sobre todo a expensas de una mayor prevalencia de la hipertrofia concéntrica (37.5 vs 7.6%, $p=0.02$) aunque con mayor prevalencia de remodelado concéntrico e hipertrofia excéntrica entre los que no tomaban dicho tratamiento con respecto a los que sí lo tomaban. Finalmente, los pacientes tratados con estatinas nuevamente presentaron menor proporción de patrón normal (38.6% vs 60.8%, $p=0.038$). Ni el tratamiento con fibratos ni los antidiabéticos orales mostraron influencia significativa en la distribución de patrones geométricos, como tampoco la toma de betabloqueantes.

El análisis del RV mostró diferencias significativas en la distribución de dichos patrones, con mayor prevalencia de patrones patológicos en los pacientes con RV elevado, en relación con pacientes con RV bajo (RC: 32.4% vs 21.4; HC: 12.1 vs 5.7; HE: 18.3 vs 7.1) con una p global=0.001, tal y como queda reflejado en la Tabla 21.

Parámetro	Normal n (%)	Remodelado concéntrico n (%)	Hipertrofia concéntrica n (%)	Hipertrofia excéntrica n (%)	p
Sexo					
• Hombre	169 (56.9%)	76 (25.6%)	23 (7.7%)	48.21	0.524
• Mujer	57 (62.6%)	17 (18.7%)	9 (9.9%)	(44.81-51.60)	
Naive					
• No	195 (58.4%)	79 (23.7%)	30 (9%)	30 (9%)	0.48
• Si	31 (57.4%)	14 (25.9%)	2 (3.7%)	7 (13%)	
SIDA					
• No	178 (61.4%)	64 (22.1%)	23 (7.9%)	25 (8.6%)	0.18
• Si	48 (49%)	29 (29.6%)	9 (9.2%)	12 (12.2%)	
Grupo exposición					
• Heterosexual	87 (58.4%)	32 (21.5%)	14 (9,4%)	16 (10.7%)	0.87
• Homosexual	6,5 (56.2%)	29 (24%)	10 (8.3%)	14 (11.6%)	
• AVP	6,3 (61.8%)	27 (26.5%)	6 (5.9%)	6 (5.9%)	
• Transfusión	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	
• Vertical	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
• Otros	7 (53.8%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	
DM					
• No	218 (59.9%)	8 (22.0%)	32 (8.8%)	34 (9.3%)	0.002
• Si	8 (33.3%)	13 (54.2%)	0 (0%)	3 (12.5%)	
HTA					
• No	205 (60.3%)	8 (23.5%)	25 (7.4%)	30 (8.8%)	0.14
• Si	21 (45.7%)	12 (28.1%)	7 (15.2%)	6 (13.0%)	

RV					
• Bajo	131 (66.2%)	43 (21.7%)	10 (5.1%)	14 (7.1%)	0.001
• Moderado	56 (54.9%)	24 (23.5%)	13 (12.7%)	9 (8.8%)	
• Alto	26 (36.6%)	23 (32.4%)	9 (12.7%)	13 (18.3%)	
Antecedentes familiares vasculares:					0.76
• No	219 (58.1%)	91 (24.1%)	32 (8.5%)	35 (9.3%)	
• E. Cardiovasc.	7 (70%)	2 (20%)	0 (0%)	1 (10%)	
Antecedentes personales vasculares:					0.29
• No	221 (59.6%)	88 (23.7%)	28 (7.5%)	34 (9,2%)	
• E. Cerebrovasc.	2 (25%)	3 (37.5%)	2 (25%)	1 (12.5%)	
• E. Cardiovasc.	2 (28.6%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	
• Art. Periférica	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Dislipemia					0.01
• No	186 (62.4%)	67 (22.5%)	21 (7.0%)	24 (8.1%)	
• Si	4 (44.4%)	26 (28.9%)	11 (12.2%)	13 (14.4%)	
Antidiabético oral					0.00
• No	224 (60,1%)	82 (22%)	32 (8.6%)	35 (9.4%)	
• 1	0 (0%)	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
• 2	1 (25%)	1 (25%)	0 (0%)	2 (50%)	
• 3	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Antiagregación					0.024
• No	221 (60.2%)	86 (23.4%)	27 (7.4%)	33 (9.0%)	
• 1	5 (31.2%)	5 (31.2%)	4 (25%)	2 (12.5%)	
• 2	0 (0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	

Estatina					0.038
• No	209 (60.8%)	79 (23%)	26 (7.6%)	30 (8.7%)	
• Si	17 (38.6%)	14 (31.8%)	6 (13.6%)	7 (15.9%)	
Fibratos					0.25
• No	218 (59.2%)	87 (23.6%)	30 (8.2%)	33 (9%)	
• Si	8 (40%)	6 (30%)	2 (10%)	4 (20%)	
Betabloqueante					0.08
• No	213 (58.4%)	90 (24.7%)	27 (7.4%)	35 (9.6%)	
• Si	13 (56.5%)	3 (13%)	5 (21.7%)	2 (8.7%)	
Diurético					0.020
• No	222 (58,4%)	92 (24.2%)	29 (7.6%)	37 (9.7%)	
• Si	4 (50%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	0 (0%)	
IECAs/ARA II					0.002
• No	214 (60.1%)	86 (24.2%)	25 (7%)	31 (8.7%)	
• Si	11 (39.3%)	5 (17.9%)	7 (25%)	5 (17.9%)	

Tabla 21. Patrones geométricos y variables cualitativas

Con respecto a la medicación antiretroviral en la historia del paciente, únicamente la toma de estavudina y nevirapina mostraron distinta distribución de patrones, con predominio del RC (32.6% en tratados vs 21.5% en no tratados) e HE (14% vs 8,3%) ($p=0.037$) en el caso de la estavudina y de la HC (16.5% vs 6.1% en tratados y no tratados, $p=0.01$) en el caso de la nevirapina. No hubo diferencias en la distribución de patrones en el resto de análogos de nucleótidos, no análogos de nucleósidos ni en los inhibidores de la proteasa. La terapia con maraviroc sí que implicó una ausencia de patrón normal, con igual distribución de pacientes entre el RC, HC e HE (33.3%). En cuanto al tratamiento actual con antirretrovirales, igualmente la nevirapina y el maraviroc mostraron diferencias significativas con respecto a la ausencia de dicho tratamiento en cuanto a la distribución de los patrones. La distribución en el caso del maraviroc fue: RC: 33.3% vs 23.2%; HC: 33.3% vs 7.9%;

HE: 33.3% vs 9.2%) ($p=0.007$) y con la nevirapina: HC: 16.5% vs 6.1%; HE: 12.7% vs 8.7% ($p=0.01$).

Con respecto a la relación de los patrones geométricos con variables cuantitativas, se objetivó una mayor edad en aquellos pacientes con HC y mayor antigüedad de la infección y del TARGA en aquellos con HE. En cuanto a las variables antropométricas, se objetivó una mayor altura en pacientes con patrón normal y remodelado concéntrico, y un mayor IMC en los patrones de HC y HE. La TAS y TAD fueron mas elevadas en los patrones de HE e HC. El RV también fue significativamente mayor en los pacientes con patrones patológicos de HC y HE, con respecto a aquellos con patrón normal o remodelado concéntrico (Tabla 22).

Parámetro	Normal	Remodelado concéntrico	Hipertrofia concéntrica	Hipertrofia excéntrica	p
Edad (años)	43.44 (42.27-44.62)	47.45 (45.46-49.44)	49.87 (46.25-53.49)	48.21 (44.81-51.60)	<0.0005
Antigüedad de la infección VIH (años)	8.53 (7.66-9.41)	10.07 (8.65-11.49)	8.79 (6.33-11.25)	10.73 (8.28-13.18)	0.13
Antigüedad del TAR (años)	5.77 (5.09-6.44)	6.47 (5.45-7.50)	6.05 (4.19-7.91)	8.57 (6.34-10.80)	0.03
Nadir Linfocitos CD4 (cél/μL)	283 (255-310)	283 (234-332)	227 (145-310)	366 (258-473)	0.09
Linfocitos CD4 actuales (cél/μL)	624 (579-669)	669 (598-739)	643 (542-743)	770 (638-902)	0.11
Filtrado glomerular (ml/min)	107 (104-111)	104 (99-108)	111 (100-123)	109 (98-119)	0.45
Creatinina (mg/dL)	0.82 (0.79-0.85)	0.83 (0.79-0.86)	0.82 (0.72-0.91)	0.79 (0.73-0.85)	0.78
Glucosa (mg/dL)	101 (98-104)	108 (102-113)	99 (95-102)	105 (96-115)	0.07
Colesterol total (mg/dL)	188 (183-194)	195 (186-204)	206 (187-226)	193 (179-207)	0.16
HDL colesterol (mg/dL)	48 (46-50)	46 (43-50)	48 (42-54)	43 (39-48)	0.34
LDL colesterol (mg/dL)	113 (108-117)	116 (108-123)	126 (112-141)	115 (102-128)	0.25
Altura (cm)	172 (170-173)	172 (170-173)	167 (164-169)	166 (164-169)	<0.0005
IMC (kg/m ²)	24 (23-25)	25 (24-26)	27 (25-29)	28 (26-29)	<0.0005
TAS (mmHg)	125 (123-127)	128 (125-132)	136 (129-143)	132 (125-138)	0.001
TAD (mmHg)	75 (74-77)	77 (76-79)	81 (77-85)	78 (74-81)	0.02
RV10	9.64 (8.47-10.82)	14.67 (11.89-17.45)	15.88 (11.13-20.64)	17.39 (12.39-22.40)	<0.0005

Tabla. 22. Patrones geométricos y variables cuantitativas. Valores expresados: media e intervalo de confianza (entre paréntesis).

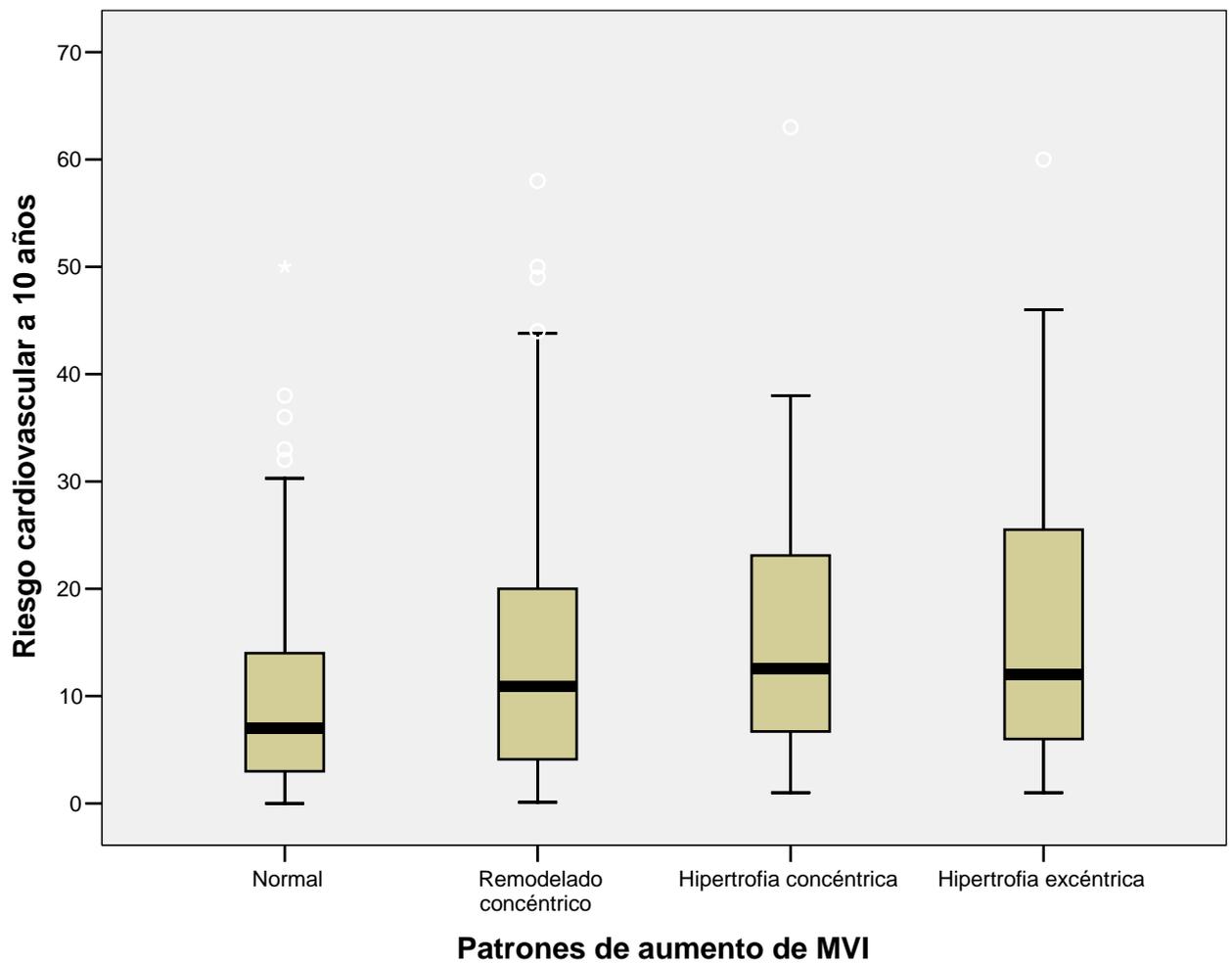


Fig. 17. Patrones geométricos y RV10: diagrama de box plot.

5. DISCUSIÓN

5.1. PRINCIPALES HALLAZGOS

5.1.1. Factores demográficos

En nuestra serie existía una preponderancia clara de varones (75.5%), con una edad media global relativamente joven (45.38 años, IC95%: 44.42-46.34). El peso medio fue de 72.8 kg, la talla media fue de 170.72 cm (IC95%: 169.89-171.55 cm) y el índice de masa corporal medio fue de 24.9 kg/m² (IC95%: 24.45-25.34 kg/m²). Un 5,5% presentaban un IMC<19kg/m².

5.1.2. Características clínicas de la infección

La antigüedad de la infección era de 9.3 años (IC95%: 8.45-9.81), con 6.2 años de media de tratamiento con TARGA (IC95%: 5.68-6.73). Tan solo un 13.9% de los pacientes eran naive para TARGA en el momento del estudio. En cuanto al estado inmunológico, mas de la mitad de los pacientes tenían carga viral indetectable (65.5%) y la media de linfocitos CD4 en el momento del estudio fue de 650 células/μl (IC95%: 616-685 células/ μl). Casi dos tercios de la muestra (62.9%) pertenecían a la categoría A de los CDC. Respecto a los grupos de exposición, los heterosexuales constituían el grupo mas numeroso (38.4%).

5.1.3. Factores de riesgo cardiovascular

Casi un 12% de pacientes eran hipertensos. La media de tensión arterial sistólica (TAS) determinada en consulta fue de 127.33 mmHg (IC95%: 125.65-129.01 mmHg). La media de tensión arterial diastólica (TAD) fue de 76.27 mmHg (IC95%: 75.16-77.38 mmHg).

Un 6.2% de los pacientes eran diabéticos y un 23.2% presentaban algún tipo de hiperlipidemia. Más de la mitad de los pacientes de nuestra cohorte eran fumadores, menos del 3% presentaban antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz y alrededor de un 4% tenían antecedentes personales de eventos cardiovasculares.

5.1.4. Medicación

Un 37% de nuestros pacientes estaban tomando medicación no antirretroviral. 5.6% de los pacientes de la muestra estaban antiagregados fundamentalmente con AAS. Un 5.9% tomaba betabloqueante, un 4.1% IECAs, un 3.1% ARA II y un 2% diuréticos. 16.5% tomaban tratamiento hipolipemiente, 11.3% estatinas y 5.4% fibratos. El porcentaje de pacientes con tratamiento antidiabético oral o insulina fue bajo (4.9%). Respecto al tratamiento antibiótico, un 5.7% tomaba trimetroprim-

sulfametoxazol mientras que el porcentaje de pacientes con tuberculostáticos, interferón y ribavirina era bajo (en torno a un 1%). Un 3.4% de los pacientes estaban en tratamiento psiquiátrico: benzodiazepinas, antidepresivos, antipsicóticos o una combinación de ellos.

5.1.5. Riesgo cardiovascular de la cohorte a 10 años

Según la ecuación de Framingham, la cohorte tenía un RV10 intermedio, en concreto del 12.15% (IC95%: 10.99-13.32), con un 53.4% de los pacientes con RV10 bajo y un 19.1% con riesgo alto.

5.1.6. Uso de antirretrovirales

Un 85.8% de los pacientes de la cohorte estaba en tratamiento con TARGA. De ellos un 95.9% estaban con ITIAN, un 60.6% con ITINAN, 38.8% con IP, un 9% con raltegravir y un 1.7% con maraviroc. Entre los ITIAN, el tenofovir fue el más ampliamente utilizado (61.1%) y la lamivudina la que presentó mayor uso acumulado: 62.24 meses (IC 95%: 56.4-68.07). Entre los ITINAN el efavirenz (55.2%) fue el más utilizado en la historia de los pacientes y la nevirapina la de mayor uso acumulado 62.24 meses (56.4-68.07). Entre los IP, el lopinavir (18.6%) fue el más usado en la historia de los pacientes, siendo el fosamprenavir el de mayor tiempo acumulado: 28.02 meses (IC95%: 19.17-36.87). Con respecto al tratamiento utilizado por los pacientes en el momento del estudio, el tenofovir lo incluían el 54% de los pacientes, el efavirenz un 53.2% y el atazanavir un 12.1%.

5.1.7. MVI considerada como variable cualitativa: análisis de los factores asociados a su incremento

La prevalencia de MVI elevada fue de un 17.78% (69 pacientes del total de la muestra).

En cuanto al sexo, no hubo diferencias entre los que tenían MVI elevada o no, pero sí se vio una edad significativamente mayor entre los que presentaron MVI elevada (48.97 vs 44.60 años, $p=0.001$). Los pacientes con MVI elevada presentaron menor talla (166.48 vs 171.64 cm, $p<0.0005$) y mayor IMC (27.38 vs 24.37 kg/m², $p<0.0005$).

No hubo diferencias significativas entre los que presentaban MVI elevada o no en cuanto al tiempo de la infección, la proporción de pacientes naive, proporción de pacientes en cada estadio CDC, grupos de exposición (predominantemente heterosexuales en ambos grupos), nadir de linfocitos CD4 o linfocitos CD4 en el

momento del estudio ni en la proporción de pacientes con carga viral indetectable. Únicamente hubo una tendencia no significativa a un mayor tiempo de exposición al TARGA en el grupo de pacientes con MVI elevada (7.30 vs 5.96, $p=0.1$).

Casi un 12% de pacientes eran hipertensos, con una mayor proporción en el grupo con MVI elevada que en aquellos con MVI normal (19.1% vs 10.4%, $p=0.04$) Asimismo, también las tomas en consulta de la TAS y TAD fueron significativamente mayores en los pacientes con HVI.

No hubo diferencias entre el grupo de MVI elevada y el de MVI normal en cuanto al porcentaje de diabéticos. Había más pacientes con algún tipo de hiperlipidemia en el grupo con MVI (34.8 vs 20.7%, $p=0.012$).

Tampoco hubo diferencias entre los pacientes con MVI elevada o normal en cuanto al hábito tabáquico, presencia/ausencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz y presencia/ausencia de antecedentes personales de eventos cardiovasculares.

Un 37% de nuestros pacientes estaban tomando medicación no antirretroviral, siendo más elevada esta proporción de forma global entre los pacientes con MVI elevada (49.3% vs 34.5%, $p=0.021$). Considerando individualmente cada fármaco o grupo de fármacos, los pacientes con MVI elevada tomaban más antiagregantes, calcioantagonista, ARAII, doxazosina e hipolipemiantes (concretamente estatinas). El porcentaje de pacientes bajo tratamiento antidiabético oral o insulina fue bajo, sin diferencias en ambos grupos, como tampoco las había en cuanto a la toma de antibióticos, tuberculostáticos, antivirales (interferón, ribavirina) o medicación psiquiátrica.

En cuanto al RV10, entre los pacientes con MVI elevada había más pacientes con RV 10 elevado (32.4% vs 16.2%) y menos pacientes con RV bajo (35.3% vs 57.4%; p para la comparación global: 0.001).

No se encontraron diferencias entre los pacientes de MVI elevada o normal en cuanto al tratamiento actual o acumulado con ITIAN. Entre los ITINAN, el uso de nevirapina en la historia del paciente fue más frecuente entre los pacientes con MVI elevada (33.3% vs 17.3%, $p=0.003$), así como el uso de maraviroc (5.8% vs 0.6%, $p=0.02$). Con respecto al tiempo de tratamiento con cada uno de los antirretrovirales, el enfuvirtide se empleó durante menos tiempo en los pacientes con MVI elevada (24 vs 3 meses, $p=0.009$). El uso actual de maraviroc fue más frecuente entre los pacientes con MVI elevada (4 vs 2 pacientes, $p=0.002$).

En el análisis univariante resultaron asociados a una MVI elevada la edad, la presencia de HTA, cualquier tipo de dislipemia, el RV10 elevado, el uso del maraviroc

tanto actual como en la historia del paciente y el uso de nevirapina en la historia del paciente. En el análisis de regresión logística se introdujeron como variables independientes la antigüedad del TARGA, la presencia de HTA, cualquier tipo de dislipemia, el RV10 y el uso de nevirapina en la historia del paciente. Permanecieron en el modelo el uso de nevirapina (OR: 2.03, IC95%: 1.11-3.69) y el RV10 alto (OR: 2.66, IC95%: 1.24-5.72). Se investigaron las posibles interacciones entre el RV10 y el uso de nevirapina (tanto sumativas como multiplicativas) y no fueron significativas.

5.1.8. MVI considerada como variable cuantitativa: análisis de los factores asociados a su incremento

En nuestra cohorte, la MVI media fue de $39.59 \text{ gr/m}^{2.7}$.

Considerando la MVI como variable continua, la MVI se correlacionó positivamente con la edad, el IMC, TAS, TAD, cifras de colesterol LDL, número de FRCV y RV10 y negativamente con la altura.

La MVI fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres ($40.42 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $36.68 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.005$), en pacientes con HTA ($44.82 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $38.79 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.001$), dislipemia ($43.86 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $38.23 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p<0.0005$), pacientes bajo tratamiento antiagregante ($48.55 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $38.92 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.001$), betabloqueante ($46.53 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.09 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.004$), ARA II ($59.09 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $38.90 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p<0.0005$), estatinas ($44.82 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $38.86 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.002$), y fibratos ($47.36 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $39.11 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.003$). Con respecto a los fármacos antirretrovirales, el uso acumulado de lamivudina se correlacionó positivamente con la MVI y el uso de enfuvirtide mostró una relación negativa. De los fármacos utilizados en el momento del estudio, el uso de maraviroc se asoció con mayor MVI con respecto a los que estaban sin el fármaco (49.70 vs $39.38 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.04$) aunque hay que decir que sólo 6 pacientes estaban con dicho tratamiento. Considerando el uso de los fármacos antirretrovirales en la historia del paciente, se objetivó mayor MVI con el uso de nevirapina (43.20 vs $38.60 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.008$), indinavir (43.70 vs $38.76 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.02$) y el raltegravir (44.27 vs $39.08 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.02$).

El estado inmunológico (CD4 actual), grupo de exposición o coinfección por VHB no se asociaron a una mayor MVI. La infección por VHC sí se asoció a una menor media de MVI ($37.58 \text{ gr/m}^{2.7}$ vs $40.47 \text{ gr/m}^{2.7}$, $p=0.04$). Al analizar el IMC en pacientes infectados con VHC vs no infectados, se objetivó una mayor tasa de

desnutrición ($IMC < 19 \text{ kg/m}^2$) en pacientes infectados (9.2 vs 3.8%, $p=0.029$), lo cual podría explicar la menor MVI en pacientes coinfectados con el VHC.

Se llevó a cabo un análisis multivariante en el que se incluyeron la hipertensión arterial, la dislipemia, el RV10 estratificado (bajo, moderado, alto), el tiempo acumulado con lamivudina y el uso de nevirapina, raltegravir e indinavir en la historia del paciente. No se incluyó la medicación de la esfera cardiovascular reseñada previamente por estar asociada a un mayor RV10. Tampoco se incluyó la altura ni el IMC, por estar ambos reflejados en la fórmula de la MVI a través de la indexación. Permanecieron en el modelo el RV10 moderado y alto ($p < 0.0005$) y el uso de nevirapina en la historia del paciente ($p=0.024$). Por tanto se confirmó la asociación de la MVI elevada con el uso de nevirapina y el RV10 y la coinfección por VHC con una menor MVI.

5.1.9. Patrones geométricos

Con respecto a los patrones geométricos, más de la mitad de los pacientes presentaban geometría normal (58.2%), un 24% presentaban remodelado concéntrico, un 8.2% hipertrofia concéntrica y un 9.5% hipertrofia excéntrica. La distribución de dichos patrones no fue diferente en varones o mujeres, ni en relación con el resto de variables clínicas relacionadas con la infección. Únicamente la presencia de DM, HTA y dislipemia mostraron una mayor prevalencia de patrones patológicos, con respecto al patrón normal. Con respecto a la medicación cardiovascular, la toma de antiagregantes, IECAs/ARA II, y estatinas implicó una menor prevalencia de patrón geométrico normal con respecto a la ausencia de tratamiento. El RV10 elevado mostró una mayor incidencia de patrones patológicos. Con respecto a la medicación antiretroviral en la historia del paciente, únicamente la toma de estavudina y nevirapina mostraron distinta distribución de patrones, con predominio del RC e HE en el caso de la estavudina y de la HC en el caso de la nevirapina. No hubo diferencias en el resto de análogos de nucleótidos, no análogos de nucleósidos ni en los inhibidores de la proteasa. La terapia con maraviroc se asoció a una ausencia de patrón normal, con igual distribución de pacientes entre el RC, HC e HE. Nuevamente señalar que en nuestra serie se aplicó tratamiento con maraviroc a pacientes con alto RV, lo cual podría haber influido en la mayor prevalencia de patrones geométricos patológicos. En relación a las variables cuantitativas, los pacientes con HC mostraron mayor edad, y RV10 también fue significativamente mayor en los pacientes con patrones patológicos de HC y HE, con respecto a aquellos con patrón normal o remodelado concéntrico.

5.2. SESGOS

5.2.1. Error aleatorio

El error aleatorio tiene su origen en el carácter de muestra representativa del resto de pacientes con infección VIH, en nuestro contexto, de la cohorte seguida. Aun sin proceder ésta de un muestreo puramente aleatorio (por ejemplo, a partir de un listado de pacientes previo), el análisis de -teóricamente- todos los pacientes en seguimiento habitual en la consulta de infección VIH de nuestro centro, permite asumir que el resto de factores desconocidos implicados, que confieren un grado de variabilidad de los resultados, se comportan en forma de error aleatorio. Esta fuente de error, existente siempre que se trabaja con muestras y, especialmente, cuando se pretenden confirmar hipótesis acerca de asociaciones, se comporta de forma imprevisible, en el sentido de que puede actuar sobre o infraestimando verdaderas -o falsas- asociaciones de tipo causal.

Son escasos los estudios realizados sobre MVI e infección VIH, y ninguno ha establecido de forma previa al nuestro la asociación del uso de antirretrovirales con mayores niveles de MVI, por lo que se antoja difícil el cálculo de la muestra con vistas a lograr una potencia estadística suficiente. Aun en la modestia de nuestro planteamiento, no podemos olvidar que grandes cohortes como la D:A:D, con más de 180.000 pacientes-año no han logrado dilucidar con claridad relaciones entre el uso de fármacos antirretrovirales y determinados eventos, como el Infarto Agudo de Miocardio. En este estudio no se incluye ningún antirretroviral en el análisis si no ha llegado al dintel de 30.000 pacientes-año, por lo que se entiende la complejidad de control del error aleatorio en estos contextos.

El hallazgo de asociaciones estadísticamente significativas entre ambos factores (uso de antirretrovirales y MVI) indica que la potencia estadística del estudio podría ser suficiente. Lo mismo puede decirse sobre el resto de asociaciones encontradas (HTA, dislipemia, etc...). Sin embargo, aquéllas que no resultaron estadísticamente significativas pero cuyas estimaciones de magnitud de la asociación (OR) fueron clínicamente relevantes (p.ej. la diabetes), sí podrían estar afectadas por un falta de potencia estadística; en ese caso, es probable que un mayor tamaño de muestra hubiera permitido identificar esas asociaciones como estadísticamente significativas.

En cualquier caso, el control del error aleatorio se realiza habitualmente mediante distintos procedimientos de estadística inferencial, como el contraste de hipótesis o el cálculo de intervalos de confianza. Ambos métodos se han usado en este estudio.

5.2.2. Error sistemático

El error sistemático, a diferencia del aleatorio, no tiene relación con el hecho de que se muestree o no; y puede influir en cualquier caso. Su efecto actúa siempre en algún sentido (infra o sobreestimando la asociación) y su origen está en el diseño del estudio. Se suelen distinguir tres tipos de sesgos sistemáticos, según a la fase del diseño sobre la que actúen: selección (distorsión entre los pacientes elegibles y los finalmente incluidos), mala clasificación de la exposición o el efecto, (disminución de la sensibilidad -infraestimación- y/o la especificidad -sobreestimación- en su adecuada clasificación) y confusión (influencia de terceras variables que contaminan la verdadera relación entre los factores implicados). En concreto, las variables confundentes cumplen tres condiciones: relación con la exposición incluso en personas que no desarrollan el efecto, relación con el efecto incluso en personas no expuestas al factor en estudio y no ser un paso intermedio en la relación causal entre exposición y efecto. En algunos casos es posible la corrección del sesgo (por ejemplo, el caso de las variables confundentes) pero, en general, una acumulación de sesgos podría llegar a invalidar las conclusiones de cualquier estudio, independientemente de la existencia de error aleatorio.

5.2.2.1. Sesgo de selección

Una condición de inclusión en este estudio fue el que al menos se hubieran registrado dos visitas a consultas externas en los doce meses previos a la inclusión en el mismo. Esto pudiera llevar a pensar que pacientes con un diagnóstico muy reciente de infección VIH pudieron ser excluidos del mismo. Sin embargo, al explorar el rango de las variables antigüedad de la infección VIH o antigüedad del TARGA, en ambos casos el límite inferior es 0. Se trata de casos en los que o bien se inició TARGA en la primera visita tras comprobación de los linfocitos CD4 en menos de una semana (práctica habitual en nuestra consulta) o de pacientes de reciente diagnóstico que iniciaban su seguimiento en nuestra consulta. En cualquier caso, de haberse producido este tipo de exclusión habría afectado a la comparación del efecto de la infección VIH per se frente a los no infectados, pero no a la relación del TARGA con una mayor MVI. En el momento de realización del estudio el criterio de inicio del

TARGA según las pautas de GeSIDA era presentar infección sintomática, linfocitos CD4 < 350 células/ μ l o que existiera, entre otras, alguna de las siguientes condiciones: edad mayor de 55 años, riesgo vascular elevado o nefropatía VIH. En todas estas condiciones se penalizaría con una mayor MVI a los pacientes en TARGA.

Quienes sí fueron excluidos fueron aquellos pacientes que de forma reiterada no acudían a consulta externa (pacientes con visitas únicas), o que se habían trasladado en el año previo a otros hospitales para seguimiento. En el momento de realización del estudio este tipo de pacientes constituían un 2-3% del total de la cohorte, y no diferían en edad o sexo del grupo de estudio.

5.2.2.2. Sesgo de Clasificación

Debemos distinguir entre el sesgo de clasificación de la exposición (TARGA en nuestro caso) y el del efecto (estimación de la MVI o HVI llegado el caso).

En un tipo de estudio como el que hemos llevado a cabo es fundamental la exploración del historial farmacológico del paciente. Para ello, nuestro hospital cuenta desde los inicios de su actividad con un sistema informatizado de historias clínicas (Hp Doctor) en que quedan registrados tanto los datos clínicos como analíticos o el uso de antirretrovirales. No se expende medicación antirretroviral en la farmacia hospitalaria si no existe un informe clínico actualizado en los últimos seis meses o si se comprueba que el paciente ha faltado a la última visita clínica pendiente; por lo que los datos extraídos de las historias clínicas merecen en principio nuestra confianza. La estimación de la adherencia al tratamiento es objeto de debate constante en el mundo de la infección VIH. En el caso de nuestra consulta se pregunta de forma sistemática por los olvidos en la última semana y el último mes, y se adjunta a cada consulta el porcentaje de recogida de medicación en cada visita de farmacia, por lo que al menos existen dos controles en cuanto a estimación de la adherencia se refiere.

Un problema aparte lo constituyen los pacientes provenientes de otros centros. En estos casos en la primera visita en nuestro centro se pone especial interés en la historia farmacológica del paciente, que suele quedar bien reflejada en los informes de traslado, ya que se liga a historia previa de fracasos virales, intolerancias o abandonos, por lo que se puede calificar esta fuente de información también como aceptable.

En el caso de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, se intentó mitigar el sesgo de clasificación de la exposición accediendo a su diagnóstico por varias vías.

Así, por tomar un ejemplo, se consideró dislipemia si se registraba así en el apartado de antecedentes personales, juicios clínicos, si el LDL-colesterol era $>160\text{mg/dl}$ o los triglicéridos $\geq 150\text{mg/dl}$ en dos determinaciones consecutivas o si el paciente tomaba fármacos hipolipemiantes. Nuestro grupo de trabajo está especialmente sensibilizado con el riesgo vascular en la población VIH, y este estudio se hizo en un contexto temporal en el que la publicación de estudios como el D:A:D llevó a una especial sensibilización de los clínicos en este aspecto. Además, el hecho de que la realización del estudio abarcara varios meses, redundaría en principio en una mitigación de este sesgo, dado que suponemos que los clínicos atenderían con mayor atención a la recogida de este tipo de datos. Con respecto a la clasificación de los pacientes en hipertensos o normotensos, hay que decir que aquellos pacientes diagnosticados por la toma de dos determinaciones de TA separadas 3 meses podrían no estar adecuadamente clasificados y eso podría suponer un sesgo. Hay que señalar que hay evidencia de que la HVI relacionada con la TA se asocia de forma más estrecha con la media de TA durante 24 horas, la variación de la TA o un número adecuado de mediciones en consulta y en condiciones correctamente estandarizadas que con las mediciones aisladas en consulta de la TA^{186,187}. No obstante, los criterios de definición de HTA incluían además la toma previa de antihipertensivos así como el diagnóstico previo ya establecido de HTA.

En cuanto se refiere al sesgo de clasificación del efecto, el método empleado para calcular MVI fue el modo M guiado por 2D, un método sencillo, rápido, ampliamente utilizado y en el que se basan la mayoría de los estudios que han establecido las implicaciones pronósticas de la MVI³²⁸. La fórmula empleada para el cálculo de la MVI fue la recomendada por la ASE, validada por estudio necrópsico con un coeficiente de correlación $r=0.90$ ($p < 0.001$)¹⁴³. Este método requiere en primer lugar que la medición de la pared y las dimensiones del VI sea realizada de forma verdaderamente perpendicular al eje largo del ventrículo. Además, esta fórmula es adecuada siempre que no existan alteraciones groseras de la geometría ventricular, y es inexacta en el caso de HVI asimétrica, ventrículos dilatados y en enfermedades con alteraciones regionales del grosor de pared. La mayoría de nuestro pacientes tenían ventrículos con geometría normal, por lo que resultaba adecuado el uso de este método. Las fórmulas de Penn¹⁴² y Troy¹⁴¹, también realizadas a partir de mediciones en modo M, se basan en diversos acuerdos sobre los bordes de las capas incluidos en las mediciones, un aspecto que puede crear confusión al interpretar los diversos estudios³²⁹. De hecho, aunque los cálculos realizados con estas dos fórmulas se

correlacionan linealmente, la estimación final puede variar hasta en un 20% entre ambos, dato que se tuvo en cuenta al desarrollarse la fórmula de la ASE. Hay que decir como limitación que estas fórmulas basadas en modo M incorporan sólo una dimensión en la cavidad del VI asumiendo una geometría elipsoide, lo cual puede imponer unos supuestos geométricos estrictos y amplificar la inexactitud al elevar los parámetros al cubo. A pesar de esta limitación, el cálculo de la MVI derivada del modo M están ampliamente extendido, por ser el primer método validado, y un método viable y disponible en la mayoría de laboratorios. Además la mayoría de estudios epidemiológicos publicados hasta el momento han utilizado este método de medida. Los puntos de corte para definir MVI en función del sexo son los definidos en las recomendaciones para la cuantificación de cavidades de la ASE¹³⁷ publicadas en el 2006 y validados en las nuevas recomendaciones de la ASE recientemente publicadas en Enero 2015¹³⁸. Es interesante destacar el estudio publicado por Barbieri y cols.³³⁰, un estudio de cohortes prospectivo en el que evalúan el impacto pronóstico de la severidad de la HVI de acuerdo a los puntos de corte recomendados por la ASE (utilizados en nuestro estudio) y por la Sociedad Europea de Cardiología. Analizan la mortalidad y hospitalización por eventos cardiovasculares en función del grado de HVI según la clasificación de la ASE en una población de 2545 pacientes no seleccionados, a los que se realiza estudio ecocardiográfico. Tras ajuste por predictores de riesgo clásicos (edad, ASC, fibrilación auricular, FEVI, enfermedad valvular significativa) se objetivó un incremento del riesgo de muerte o eventos cardiovasculares por cada categoría de HVI (HR: 1.3; IC 95%: 1.12-1.53, $p=0.001$) según clasificación de la ASE (leve: 45-51 $\text{g/m}^{2.7}$ en mujeres, 49-55 $\text{g/m}^{2.7}$ en varones; moderada: 52-58 $\text{g/m}^{2.7}$ en mujeres, 56-63 $\text{g/m}^{2.7}$ en varones; severa: ≥ 59 $\text{g/m}^{2.7}$ en mujeres, ≥ 64 $\text{g/m}^{2.7}$ en varones). Este estudio realza, pues, la utilidad clínica de los puntos de corte de la ASE. Cabe destacar, asimismo, la amplia experiencia del ecocardiografista implicado en la realización de las ecografías de nuestro estudio. Con respecto a la ecocardiografía 3D, la medición de parámetros de volumen y MVI por esta técnica ha demostrado la superioridad sobre la ecocardiografía 2D en relación con la RMN cardiaca sobre todo en cuanto a volúmenes ventriculares y una menor variabilidad inter e intraobservador con respecto a la técnica ecocardiográfica convencional, habiéndose descrito valores de referencia significativamente distintos de los obtenidos con ecocardiografía 2D³³¹. En nuestro centro no disponíamos de dicha técnica en el momento de la realización del estudio.

5.2.2.3. Sesgo de indicación

Sin duda, en nuestro caso el sesgo que más problema puede ofrecernos en la interpretación de los datos es el sesgo de indicación de los antirretrovirales.

Nuestro centro llevó a cabo un estudio sobre el uso de maraviroc en pacientes con alto riesgo vascular, con el auspicio de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; el reclutamiento de pacientes fue escaso y no se llegó a publicar la experiencia recogida. Esto ha podido suponer un sesgo de indicación. De hecho, al comparar el RV 10 entre los pacientes con/sin maraviroc, dicho riesgo era mayor entre los tratados con dicho fármaco (19.5% vs 12.21%), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente por el bajo número de pacientes. Hay que señalar que este estudio se diseñó antes de la advertencia realizada por la FDA sobre su uso en pacientes con alto riesgo vascular debido a la aparición de eventos coronarios en estudios en fase III, posiblemente a través de la inducción de hipotensión ortostática. Son necesarios estudios prospectivos que establezcan una relación más o menos sólida entre el uso de este fármaco y la MVI.

También en nuestro centro se realizó un estudio con raltegravir en pacientes con alto riesgo vascular (>20%) comparados con pacientes con perfil clínico similar y sin dicho tratamiento, en el que se demostró un descenso de la ratio colesterol total/colesterol HDL (0.17 en casos vs -0.73 en controles, $p=0.002$) y del RV 10 (4.85% en controles vs 0.05% en casos, $p=0.07$) en aquellos pacientes tratados con raltegravir. Ello ha podido suponer un sesgo de indicación³³².

En el caso concreto del uso de nevirapina, se asocia en nuestro trabajo a una mayor MVI. Que exista una asociación estadística no implica desde luego causalidad. Desde la publicación del estudio 2NN⁹¹, en el que nevirapina se asociaba en pacientes naive a una mayor elevación de HDL-colesterol de forma significativa respecto al uso de efavirenz, nevirapina se ha constituido en una opción de TARGA preferente en pacientes con dislipemia o riesgo vascular elevado. No sería hasta la llegada de otros fármacos como ATV-rtv o RTG que el plantel de antirretrovirales de preferencia en estos casos se amplió. En nuestro estudio se incluyó en el análisis multivariante el riesgo vascular a 10 años estimado por la ecuación de Framingham, fórmula propuesta a nivel europeo para la evaluación del riesgo en pacientes con infección VIH. En el modelo final persistían tanto el riesgo vascular a 10 años como el uso de nevirapina. Es cierto que, por analogía de lo que sucede en no infectados, la ecuación de Framingham en población mediterránea podría sobreestimar el riesgo de eventos

isquémicos. Nevirapina, en nuestro estudio, fue de los fármacos con más tiempo de uso acumulado, por lo que, si existiera un efecto independiente del tiempo de infección acumulado sobre la MVI, resultaría penalizado en este tipo de análisis. En grandes estudios como el D:A:D o el de la cohorte de veteranos, el uso de no análogos de nucleósido no se ha asociado a una mayor incidencia de eventos vasculares (cardíacos, cerebrales o como enfermedad arterial periférica). Hemos de señalar que ambos estudios cuentan con más de treinta mil pacientes incluidos. Ni siquiera con ese tamaño muestral se ha podido establecer una relación clara con el uso reciente de abacavir o el acumulado de lopinavir con una mayor incidencia de infartos agudos de miocardio, y precisamente se invoca como principal dificultad la presencia del sesgo de indicación. Pensamos que ese sesgo podría actuar en nuestro caso, aunque lo cierto es que sólo estudios prospectivos que incluyeran la ETT seriada en su diseño podrían dilucidar de forma cierta este interrogante.

El análisis de regresión logística de nuestro estudio describe el uso de nevirapina en la historia del paciente como factor relacionado de forma independiente con la presencia de MVI elevada. La relación entre este fármaco y la MVI no ha sido reflejada en estudios previos, aunque sí ha sido descrito un estadio más avanzado y una mayor progresión de la fibrosis hepática en pacientes con infección VIH y por el VHC tratados con nevirapina. Macías y cols.³³³ analizaron la asociación de diferentes antirretrovirales en la fibrosis hepática de 152 pacientes con VIH y VHC, encontrando una relación de la fibrosis hepática avanzada con el uso de nevirapina (especialmente en aquellos pacientes con >un año de uso, OR: 2.56; IC95%: 1.2-6.58, $p=0.04$), edad en el momento de la infección por VHC <20 años (OR: 0.39; IC95%: 0.19-0.82, $p=0.02$), uso de IP (OR: 0.39; IC95%: 0.19-0.78, $p=0.008$). Asimismo, la tasa de progresión de la fibrosis (calculada mediante la relación entre el estadio de fibrosis y la duración de la infección) también fue mayor en los pacientes tratados con nevirapina (OR: 3.82; IC95%: 1.9-7.6, $p<0.001$). Es cierto que, entre las limitaciones de este estudio se encuentra el hecho de que la fibrosis hepática puede no seguir una progresión continua lineal (podría haberse desarrollado años antes a raíz de un daño hepático agudo, con años posteriores de inactividad) de manera que quedaría limitado el valor de la tasa de progresión. La única forma para obtener una determinación más fiable de dicha tasa sería la realización de biopsias seriadas a los pacientes, sin tratamiento para el VHC, lo cual sería enormemente dificultoso por cuestiones éticas y de aceptación por parte de los pacientes. Lo propio sería aplicable al caso de la HVI y el uso de nevirapina, sólo un seguimiento con ecocardiografía desde que el paciente es naive podría respondernos verdaderamente sobre una posible relación causal. Por

otra parte, el estudio de Berenguer³³⁴ mostró resultados contrarios a los expuestos por Macías. Este autor analizó el efecto de la exposición a ITINAN e IP sobre la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con infección VIH y coinfección por VHC. La tasa de progresión de la fibrosis se calculaba dividiendo el score de fibrosis (0-4) por la duración estimada de la infección por VHC en años. La exposición a ITINAN se asoció a la reducción de la fibrosis hepática mientras que la exposición a los IP no. Concretamente la nevirapina mostró una asociación más consistente que el efavirenz. La OR ajustada de tener una tasa de progresión de la fibrosis <0.1 vs >0.1 por año de exposición a la droga aumentaba con cada año de exposición a TARGA (OR: 1.31; 95% CI, 1.07–1.60), a ITINAN como clase (OR: 1.33; IC 95%: 1.03-1.70) y a nevirapina como fármaco individual (OR: 1.44; IC95%: 1.07-1.95), cosa que no ocurrió con el efavirenz ni con los IP. Este estudio estaba realizado con mayor número de pacientes que el de Macías y con una descripción cuantitativa de la exposición a los fármacos en forma de uso acumulado en años.

En nuestro caso sólo el uso de nevirapina en la historia del paciente se ha relacionado con el desarrollo de HVI, sin que se haya encontrado asociación con el uso acumulado o el tiempo de exposición a dicho fármaco. Es posible que exista una relación idiosincrásica que pudiera explicar dicha relación, que por otra parte no se ha visto con otros ITINAN o un efecto tardío de una toxicidad acumulada, dato que no podemos afirmar a la luz de los resultados de nuestro estudio. También sabemos que la nevirapina tiene un perfil metabólico óptimo, cuyo uso a largo plazo ha sido relacionado con un efecto protector frente a DM y con un efecto de aumento significativo del HDL⁹¹. Este hecho ha motivado una mayor preferencia de los médicos por este fármaco en pacientes con alto riesgo cardiovascular, parámetro, por otra parte, también asociado a la presencia de HVI. Concretamente, al comparar el RV 10 entre los tratados y no tratados, aun sin alcanzar la significación estadística, había una tendencia clara a un mayor RV 10 entre los pacientes tratados vs no tratados (14.29% vs 11.77%). Por otra parte, se ha comunicado recientemente en el CROI 2015 un subestudio del DAD en el que se analiza el efecto de la exposición al TARGA sobre el desarrollo de HTA. El 22.9% de los 33.278 pacientes incluidos desarrolló HTA en el seguimiento. En el análisis univariante, prácticamente todos los antirretrovirales se asociaron al desarrollo de HTA. El estudio incluía 223.149 pacientes/año. Tras ajustar por factores demográficos, factores relacionados con la infección VIH y tabaquismo, solo la exposición a ritonavir, indinavir, abacavir y nevirapina se asoció de forma significativa a un riesgo incrementado de HTA, aunque los efectos fueron pequeños

(concretamente para la nevirapina la OR fue de 1.02, IC 95%: 1.01-1.03, $p=0.001$). Analizando nuestra serie a la luz de estos datos, comprobamos una asociación de la nevirapina con HTA al diagnóstico: 18% de los pacientes tratados con nevirapina presentaban HTA frente al 9,8% entre los no expuestos al fármaco, una diferencia al borde de la significación ($p=0.05$). Desde luego no podemos conocer si esta asociación era de causalidad o si, como hemos comentado previamente, existía un sesgo de indicación y la nevirapina se administró a los pacientes de mayor RV.

5.3. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS

Hasta la fecha son 9 los estudios que han evaluado la relación de la MVI con la infección VIH. Los estudios que describen la MVI y la prevalencia de HVI en población infectada son heterogéneos en cuanto al modo de ajuste de la MVI (por ASC, altura, altura^{2.7}...) los puntos de corte para HVI, el perfil clínico de los pacientes y el momento de la realización del estudio (era pre/postcarga), de ahí que exista gran variabilidad en los datos descritos. Además, no todos los estudios comparan la prevalencia de HVI con grupo control no infectado.

Martinez-García y cols.³⁰³ en un estudio de casos y controles realizado en la era preTARGA, analizan la MVI y la función diastólica en 61 pacientes varones asintomáticos portadores de la infección VIH, comparados con 32 controles sanos, (trabajadores del hospital apareados por edad, sin enfermedad cardiaca ni evidencia serológica de infección VIH). La MVI y el IMVI (ajustada por ASC) se calculan mediante la formula de Devereux, obteniéndose unos valores significativamente menores que en el grupo control (132.4 ± 44.3 g vs 222.5 ± 44.8 g y 76.7 ± 23.6 g/m² vs 118.8 ± 23.5 g/m², $p<0.001$) respectivamente. Este es el único estudio en el que se describe una menor MVI en el grupo infectado que en grupo control. Cabe destacar que el 42.6% de los pacientes infectados presentaba malnutrición, definida como un IMC de 19.5 ± 1.7 kg/m² y el IMVI era menor en el grupo de pacientes con malnutrición ($p<0.05$) comparado con los infectados con buen estado de nutrición, si bien aun los pacientes infectados con buena nutrición presentaban menor MVI que los sujetos control ($p<0.001$). El IMVI fue similar en pacientes con/sin antirretrovirales, con/sin infecciones oportunistas o con cifra CD4 > o < 200 células/ μ l. El grupo con mayor carga viral sí mostró menor IMVI ($p<0.01$). El análisis univariante mostró una correlación del IMVI con el estado nutricional pero no con ninguna otra variable, incluida la carga viral. El análisis de regresión lineal mostró que sólo el ASC se asociaba al IMVI y cuando se incluían en el modelo los índices relacionados con el

ASC, el IMVI se correlacionaba con dichos índices: área grasa del brazo y área muscular del brazo. Los autores concluyen que existe una relación entre la MVI y el estado nutricional aunque probablemente existan factores añadidos que expliquen la menor MVI en pacientes infectados bien nutridos con respecto al grupo control, tales como la alteración funcional de los cardiomiocitos o mecanismos inmunes o fibróticos relacionados con la infección VIH. No sólo difiere de nuestro estudio en el tipo de ajuste de la MVI, sino que la alta proporción de pacientes con bajo peso (42.6% vs 5.5% en el nuestro) los hacen difícilmente comparables.

Mansoor³⁰⁸ analiza la relación entre la infección VIH y la presencia de HVI en un población de 454 mujeres infectadas, comparadas con un grupo control de 200 mujeres no infectadas de alto riesgo vascular (63% afroamericanas). Se trataba de una población con una duración de la infección desde el diagnóstico de 10.2 años y 4.2 años en tratamiento con TARGA. La MVI fue calculada también mediante la fórmula de Devereaux (al igual que en nuestro estudio) e indexada por ASC y por altura^{2,7}, siendo de $41.4 \pm 11.1 \text{ g/m}^{2,7}$ en el grupo infectado frente a $39.9 \pm 10.3 \text{ g/m}^{2,7}$ en grupo control, una diferencia sin significación estadística y una cifra similar a la presentada en nuestra serie ($39.59 \text{ gr/m}^{2,7}$), a pesar de tratarse de una población con mayor porcentaje de hipertensos (23.3% en grupo de infectados) y dislipémicos (71,3% en grupo de infectados) así como de mayor peso ($75.6 \pm 19.9 \text{ kg}$) y ASC ($28.8 \pm 7.0 \text{ kg/m}^2$) que nuestros pacientes. En el análisis univariante, la MVI indexada por altura^{2,7} se asoció significativamente a la edad, grosor del tríceps, índice cintura/cadera, TAS, TAD, HTA y dislipemia. Tras ajuste por variables relevantes, en el análisis multivariante la infección VIH, el mayor peso y el tiempo del hábito tabáquico se correlacionaron de forma independiente con la MVI indexada por altura^{2,7}. La prevalencia de HVI fue similar en ambos grupos de infectados y no infectados (15 vs 13%, $p=0.29$, utilizando la MVI indexada por altura^{2,7}), menor a la descrita en nuestra serie (17.78%), si bien el punto de corte para definir la HVI fue diferente en ambos estudios ($>51 \text{ g/m}^{2,7}$ en el estudio de Mansoor y $>44 \text{ g/m}^{2,7}$ en nuestra serie). En su caso, el punto de corte escogido se basa en el estudio publicado por Nuñez y cols, en el que se analiza el valor umbral óptimo para HVI en una población de 1616 pacientes de raza negra, con un 65% de mujeres y libre de enfermedad cardiovascular³³⁵. Nuestro estudio, sin embargo, utiliza los puntos de corte referidos en las Recomendaciones del Comité de la Sociedad Americana de Ecocardiografía para la cuantificación de cavidades, publicado en el 2006 y corroborado por las nuevas recomendaciones recientemente publicadas¹³⁸. El análisis univariante relacionó la HVI con la edad, peso, grosor del tríceps, índice

cintura/cadera, TAD e HTA pero en el multivariante solo se asociaron de forma independiente a la HVI el peso y la duración del tabaquismo. Ya estudios como el Cardiovascular Health Study³³⁶ y el estudio Cardia³³⁷, realizados en pacientes sin infección VIH, establecieron una relación modesta entre tabaquismo actual o historia de tabaquismo y la MVI respectivamente. En nuestro caso no se encontraron diferencias significativas entre fumadores y no fumadores en cuanto a la MVI, si bien hay que decir que no se midieron la duración del hábito tabáquico ni el número de paquetes/año, verdaderos parámetros que evalúan la exposición al tabaco. Con respecto al tratamiento, no hubo diferencias en la MVI ajustada por altura^{2,7} entre las pacientes que tomaba IP durante al menos 6 meses con respecto a las que no tomaban dicho tratamiento, ni tampoco entre las mujeres bajo tratamiento con ITINAN, aunque la MVI fue mayor de forma significativa entre las que tomaban ITIAN (42.1 ± 11.4 vs 39.8 ± 10.6 g/m^{2,7}). En este punto estos resultados difieren de los nuestros, que resaltan la MVI aumentada entre los pacientes en tratamiento con nevirapina, fármaco incluido entre los ITINAN.

Meng y cols.³⁰⁵ realizan un estudio en 98 pacientes de raza negra, infectados con el VIH y con tratamiento antirretroviral, con el fin de determinar el efecto de los IP sobre la estructura y función cardíaca. Se trataba de pacientes asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, sin HTA ni evidencia de cardiopatía isquémica y consumidores de cocaína en >90% de los casos. La MVI fue calculada acorde a la fórmula propugnada por la Sociedad Americana de Ecocardiografía, de forma similar a nuestro estudio, aunque en su caso indexada por ASC. De los 98 pacientes 55 estaban con tratamiento con IP, con una duración media de tratamiento antirretroviral de 48.8 meses y con IP de 29.6 meses. Los pacientes con IP presentaron mayor grosor de SIV y PP que los pacientes sin dicho tratamiento pero el IMVI fue de 98.9 g/m² vs 94 g/m² en los pacientes con/sin dicho tratamiento, sin alcanzar dicha diferencia la significación estadística ($p=0.47$). El análisis de regresión lineal indicó que el SIV, PP, tamaño de aurícula izquierda y MVI se asociaban con el tiempo de tratamiento con IP. El análisis univariante mostró asimismo que aquellos pacientes con IP durante más de un año tenían una probabilidad 4 veces mayor de presentar un grosor de septo >12mm que los pacientes sin IP (OR: 4.653, $p=0.034$). El análisis de regresión logística mostró una asociación significativa entre el uso de IP durante más de un año y el grosor de la PP, tras ajuste por edad, sexo y ASC. No había diferencias entre los pacientes con/sin tratamiento con IP en cuanto al uso de fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y no análogos de nucleósidos, por lo que no podría atribuirse el efecto encontrado al uso de dichos

fármacos. Varios estudios señalan diferencias raciales en cuanto a la MVI, de forma que los individuos de raza negra podrían presentar mayor MVI^{173,175,176}. En nuestro estudio no se consignó la raza de los pacientes, dado que en nuestra base de datos queda recogido tan sólo el país de procedencia, pero no la raza o etnia. Además, llama la atención la alta proporción de consumo de cocaína en este estudio, frente a la ausencia de este dato en nuestro estudio. El uso de tóxicos es explorado en cada visita en nuestra consulta y se consigna el uso de drogas intravenosas, sin que el uso de cocaína sea relevante según la anamnesis. Constituye por tanto este estudio un nicho de pacientes muy diferente al nuestro, y cabe preguntarse si los factores de riesgo para una MVI elevada serían los mismos en nuestro estudio que en el reseñado.

El estudio observacional prospectivo de Mondy y cols.¹¹¹ describe la prevalencia y factores asociados con las alteraciones cardiovasculares asintomáticas (disfunción sistólica, disfunción diastólica, HTP, HVI y crecimiento de aurícula izquierda) en una población de 656 pacientes infectados con el VIH, de edad relativamente joven (edad media: 41 años, rango intercuartil: 35-47) y con buen estado inmunológico (media de linfocitos CD4 actual: 462, rango intercuartil: 326-661 células/ μ l. Estos autores registran una prevalencia de HVI (definida como MVI >45 g/m^{2.7} en mujeres y >49 g/m^{2.7} en varones, valores de corte similares a los nuestros) menor a la presentada en nuestro estudio (6.5% vs 17.68%), a pesar de tratarse de una población con un 30% HTA, 44% tabaquismo, 7% DM, (aunque sin definirse el RV 10) y con un 39% de pacientes de raza hispana o raza negra no hispana, factor este último relacionado de forma independiente con el desarrollo de HVI en este estudio. 73% estaban con tratamiento con TARGA, con una duración media de tratamiento de 2.3 años, frente a un 85,8% de pacientes con TARGA en nuestro estudio, con una duración media claramente superior (6.2 años). El 91% tenían número de copias <400 /ml. Entre los participantes un 18% tuvieron disfunción sistólica, un 26% disfunción diastólica, un 57% HTP (definida como presión en ventrículo derecho >30 mmHg), 6.5% HVI y 40% crecimiento de AI. Los factores asociados de forma significativa a la HVI en el análisis univariante fueron: sexo femenino, raza negra, IMC elevado, HTA, DM, coinfección VHC, cifras elevadas de glucosa en ayunas, niveles elevados de insulina en ayunas, PCR ultrasensible elevada, niveles bajos de vitamina D, baja cifra de CD4 nadir, grosor de la intima-media carotídea elevado y uso actual del abacavir. En el análisis multivariante permanecieron como factores independientemente asociados a la HVI: HTA, raza diferente a la raza blanca no hispánica, mujeres con ASC >25 , DM, uso actual del abacavir y valores elevados de Proteína C Reactiva

ultrasensible. En cuanto al tema del abacavir, decir que aunque algunos estudios han implicado su uso reciente con el IAM (sobre todo el DAD), creemos poco probable que el uso reciente (en los últimos seis meses) pueda relacionarse fisiopatológicamente con el aumento de MVI, proceso que necesita un tiempo de acción de la noxa en cuestión, generalmente prolongado. El uso de IP no se relacionó con la HVI, aunque sí con la Hipertensión Pulmonar. Solo el 16% de los pacientes eran naive, por lo que no se pudo establecer comparaciones entre tratados y no tratados ni tampoco incluía un grupo control seronegativo con el cual establecer comparaciones, al igual que en nuestro estudio. No obstante los autores constatan una elevada prevalencia de alteraciones ecocardiográficas e población infectada de edad relativamente joven, posiblemente porque la infección en si misma o el tratamiento con TARGA puedan acelerar los cambios en la morfología cardiaca que típicamente ocurren en edades mas tardías de la vida en respuesta a factores de riesgo tradicionales. El hecho de que nuestro estudio tuviera puntos de corte ligeramente más bajos que el reseñado pudo colaborar en algo a una mayor prevalencia de HVI, así como que la edad media de nuestros pacientes fuera mayor que la de este estudio. Mientras que la amplitud intercuartil de la edad en este estudio era de 35 a 47 años, en el nuestro el rango era de 20 a 86 y la amplitud intercuartil de 34 a 56 años. De todas formas, llama la atención que con una población estudiada con una carga de riesgo vascular aparentemente elevada, la prevalencia de HVI fuera sólo del 6.5%.

Schuster y cols.³⁰⁶ evalúan, en un estudio prospectivo, las características morfológicas y funcionales cardiacas en una población de pacientes varones con infección VIH y en tratamiento con TARGA durante al menos dos años y sin evidencia de enfermedad cardiovascular. Se comparan 30 pacientes infectados (duración media de la infección: 10.4 años, tiempo medio con TARGA: 5.3 años, media CD4: $582 \pm 295/\mu\text{l}$) con 26 controles sanos. Todos los pacientes estaban tratados con ITIAN en el momento de la inclusión, un 37% con IP y un 30% ITINAN. Los casos presentaban menor peso y menor IMC probablemente en relación con la historia de enfermedad antes del TARGA y con los efectos adversos de la medicación en el estado nutricional y la composición corporal (lipodistrofia). El índice de MVI ajustada por altura^{2,7} fue similar en ambos grupos (40.6 ± 9.5 vs $37.5 \pm 9.3 \text{g/m}^{2,7}$, $p=\text{NS}$) y similar a la obtenida en nuestra serie, a pesar de que en este trabajo se excluyeron pacientes con DM o dislipemia que requirieran fármacos antidiabéticos o hipolipemiantes, así como pacientes hipertensos o con medicación antihipertensiva. La FEVI fue menor en el grupo infectado (60 ± 9 vs 67 ± 7 , $p < 0.01$), que además presentó alteración de los parámetros de función diastólica (con el empleo de doppler tisular) en el 64% de los

pacientes frente a un 12% del grupo control ($p < 0.001$). No era posible excluir la posibilidad de que las alteraciones ecocardiográficas estuvieran antes de la introducción del TARGA pero tampoco podía descartarse que se debieran a dicho tratamiento, lo mismo que sucede en nuestra serie. Se ha descrito un mayor riesgo cardiovascular en pacientes tratados con IP (inductores de dislipemia, resistencia a la insulina y DM tipo II) y toxicidad mitocondrial en cardiomiocitos en pacientes tratados con ITIAN y aun es desconocida la toxicidad acumulada motivada por la terapia combinada. El volumen pequeño de muestra y los frecuentes cambios en los regímenes terapéuticos impidieron en este estudio sacar conclusiones acerca de los efectos atribuibles a cada fármaco antirretroviral. El pequeño tamaño muestral del estudio limita la comparación con el nuestro en cuanto a prevalencia de MVI elevada. Probablemente el RV10 de este grupo de pacientes fuera bajo, aunque no queda cuantificado, pero lo cierto es que el perfil metabólico de esos 30 pacientes infectados era mejor que el de los 26 controles, con menores niveles de colesterol total, LDL-colesterol e índice HOMA. En nuestro caso, se pretendía describir la MVI de los pacientes que acuden a una consulta de infección VIH, sin excluir la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Otro estudio que evalúa la prevalencia de disfunción diastólica en pacientes infectados por el VIH, sin signos de enfermedad cardiovascular, es el publicado por Nayak y cols.³⁰⁷ Se trataba de una población con predominio de varones (96%, de los que el 42% eran afroamericanos) con una duración media de tratamiento con TARGA de 6.15 años y con bajo riesgo Framingham (1%, rango intercuartil: 0-2%). Se incluyeron 91 pacientes, sin grupo control, sometidos a ecocardiografía transtorácica que incluía doppler tisular. Un 37% de los pacientes presentó disfunción diastólica, cifra claramente superior a la presentada por la población general con edad < 55 años (4.8%)³³⁸ y similar a pacientes diabéticos e hipertensos (ambos con una prevalencia entre un 25-47%)^{339, 340}. La MVI fue ajustada por ASC, con una cifra de 94.8 g/m² y 101.5 g/m² en los pacientes sin/con disfunción diastólica, diferencia no significativa. Los autores sugieren, a pesar de las limitaciones del bajo volumen de pacientes y de ausencia de grupo control, una alta prevalencia de disfunción diastólica en pacientes con infección por el VIH, asintomáticos y de bajo riesgo cardiovascular, en probable relación con una infección VIH más avanzada y una mayor exposición a los IP. Quedaría por dilucidar si dicha disfunción diastólica podría ser marcador de enfermedad coronaria precoz en estos pacientes y el mecanismo de dicha disfunción en pacientes infectados bajo tratamiento con TARGA. Este estudio se centra fundamentalmente en la disfunción diastólica y no hace referencia a la proporción de

pacientes con HVI, dato que sería interesante, teniendo en cuenta, además, la mayor prevalencia de HVI descrita en la población de raza negra. Llama la atención, por otra parte, el bajo RV 10 de este grupo de individuos, con un porcentaje de pacientes diabéticos (7%) e hipertensos (11%) similar al nuestro y un porcentaje de dislipémicos (40.4%) claramente superior a nuestra serie. Cabe recordar que a pesar de dicha prevalencia de factores de riesgo, el RV 10 de nuestros pacientes era claramente superior (12.15%).

El estudio de Hsue y cols.³⁰⁹ tenía como objetivo determinar la prevalencia de alteraciones ecocardiográficas entre pacientes VIH asintomáticos, en este caso comparados con pacientes no infectados. Se trataba de pacientes en su mayoría varones (>80%), de raza blanca (aunque con mayor porcentaje de pacientes de raza negra en el grupo de infectados: 25 vs 8%) y sin criterios de exclusión establecidos en otros estudios como la presencia de FRCV o enfermedad cardiovascular previa. En el grupo de infectados era mayor de forma significativa la proporción de pacientes hipertensos (26 vs 6%), adictos a drogas por vía parenteral (35 vs 2%), consumidores de anfetaminas (38 vs 6%) y portadores de VHC (25 vs 2%). Entre los pacientes infectados, el tiempo desde el diagnóstico de la infección era de 15 años, el 82% estaban bajo tratamiento antirretroviral (duración de tratamiento con IP: 5.3 años y con ITIAN: 7.9 años) y el 63% tenía carga viral indetectable. Se realizó ecocardiograma a 196 pacientes infectados y 52 controles, con valoración de la FEVI, MVI indexada por ASC y función diastólica (utilizando patrón de llenado mitral, flujo en venas pulmonares y doppler tisular a nivel del anillo mitral lateral). La FEVI media fue similar en el grupo de infectados y el de no infectados. Al igual que en el estudio de Schuster se detectó disfunción diastólica (menor relación E/A, mayor tiempo de deceleración y menor E') en mayor medida en el grupo de infectados (49% vs 29% del grupo control, $p=0.008$), siendo en la mayoría de los pacientes de grado 1 (alteración de la relajación). Tras ajustar por edad y TA, dicha disfunción seguía siendo 2,4 veces más frecuente en los infectados ($p=0.019$), y se relacionaba con un menor número de linfocitos CD4 y tiempo más prolongado de tratamiento con ITIAN. A su vez, la disfunción diastólica era mayor entre los infectados tratados con tratamiento antirretroviral que entre los no infectados ($p=0.007$) y esta diferencia se mantuvo estadísticamente significativa al ajustar por edad y HTA. La MVI fue mayor en el grupo VIH que en el grupo no infectado (77.2 g/m^2 vs 66.5 g/m^2 , $p=0.0001$). Considerando de forma global todos los participantes en el estudio, la MVI se relacionó con una mayor edad ($p=0.03$), sexo masculino ($p<0.001$) y HTA ($p=0.007$) y la raza latina se asoció a una menor MVI ($p=0.017$). Tras ajustar por HTA y raza latina (aunque no por edad), los pacientes

infectados resultaron tener 8 g/m^2 más de MVI que los no infectados ($p=0.001$). En nuestro estudio la edad y las cifras de TA se incluyeron en la fórmula del RV 10 y este parámetro se relacionó de forma significativa con la MVI, lo cual sería concordante con los resultados del estudio de Hsue. Con respecto a la relación entre MVI y parámetros de la infección, la cifra de CD4 nadir se asoció a un mayor índice de MVI de forma que, tras ajuste por sexo y HTA, cada descenso de 100 células/ μl de CD4 implicaba un aumento de 1.3 g de MVI ($p=0.013$), asociación no detectada en nuestro estudio. El grupo de Hsue ya había demostrado previamente la asociación entre la cifra nadir de CD4 y la aterosclerosis subclínica (determinada mediante el grosor intimomedial carotideo) por lo que es posible que el efecto de la infección en la MVI sea a través de este mecanismo⁶⁴. Además, la cifra nadir de CD4 se ha relacionado con el nivel de activación del sistema inmune de forma que quizás los elevados niveles de inflamación puedan ser responsables en parte del incremento de la MVI descrita en los pacientes infectados. No hubo relación con otras variables clínicas relacionadas con la infección como la cifra actual de CD4, el nivel de RNA plasmático ni duración de tratamiento con ITIAN, ITINAN o IP. A su vez, la MVI era mayor entre los infectados tratados que en los no infectados y entre los tratados no hubo asociación entre la MVI y la cifra nadir de CD4, cifra actual de CD4, carga viral o duración de tratamiento antirretroviral. No se estableció comparación entre pacientes infectados tratados y no tratados, que podría haber arrojado alguna luz sobre la influencia del TARGA en la MVI. Globalmente, la raza negra no se relacionó con el índice de MVI ni con la disfunción diastólica, por lo que es poco probable que la mayor prevalencia de pacientes de raza negra entre los infectados haya podido actuar como factor de confusión en este estudio. Aunque no se aporta el dato de prevalencia de HVI, este estudio concuerda con el nuestro en la asociación de una mayor MVI con la HTA, la edad y el sexo masculino, todas ellas integradas de alguna forma en el RV10.

Reinsch y cols.³¹¹ publican un estudio observacional prospectivo con el objetivo de definir las alteraciones ecocardiográficas presentes en una población de 803 pacientes infectados por el VIH, la mayoría varones (83.4%) y con edad media de 44.2 ± 10.3 años. Se evaluó ecocardiográficamente la FEVI, disfunción diastólica e índice de MVI, según la ecuación de Devereaux (la misma utilizada en nuestro estudio) y normalizada por ASC. El 88.7% eran de raza caucásica, el tiempo medio de infección era de 7.6 ± 5.8 años, la cifra media de linfocitos CD4: 509 ± 301 células/ μl y el 65% de los pacientes tenía carga viral < 50 copias/ml. La mayoría de los pacientes estaba bajo tratamiento antirretroviral (85.2%) y de ellos el 96.8% con ITIAN, el 45.7%

con ITINAN y el 48.5% con IP. Un 32% de los pacientes mostró una reducción leve de la FEVI (45-54%), presentando disfunción moderada-severa un 2.3% de los pacientes. Se describió disfunción diastólica en un 48% de los pacientes, siendo leve en el 36%, moderada en el 9 y severa en el 3% de los mismos. La MVI fue de $103.9 \pm 29.7 \text{ g/m}^2$ en varones (referencia: 49-115 g/m^2) y $90.2 \pm 26.5 \text{ g/m}^2$ en mujeres (referencia: 43-95 g/m^2). El SIV y la PP estaban aumentados en el 18 y 11% de los pacientes respectivamente. La MVI estaba incrementada en el 14.3% de los varones y en el 19% de las mujeres³¹¹. Estos datos son similares a los reflejados en nuestro estudio, con un 17% de los pacientes con MVI elevada, sin bien hay que decir que el ajuste de la MVI por ASC y los criterios de referencia no fueron los empleados en nuestro trabajo. Además, no se especifica en este trabajo el RV 10 de los pacientes. A pesar de que se sugiere, al igual que en otros estudios, la presencia de alteraciones ecocardiográficas en pacientes infectados por el VIH, tratados con TARGA y con buen estado inmunológico, no hay grupo control de no infectados con el que establecer comparaciones ni se comparan pacientes tratados y no tratados ni el efecto de los distintos antirretrovirales en las variables ecocardiográficas analizadas, lo mismo que sucede en nuestro estudio.

El estudio de Grandi y cols.³¹⁰ tiene como objetivo analizar si la infección VIH y el tratamiento con TARGA están ligados por sí mismos con el remodelado del ventrículo izquierdo, independientemente de los valores de TA. Se incluyeron 4 grupos de pacientes, apareados por sexo, edad, IMC y hábito tabáquico: 30 pacientes VIH positivo hipertensos, 30 pacientes VIH negativo hipertensos, 30 pacientes VIH positivo normotensos y 30 pacientes VIH negativo normotensos. Los pacientes denominados hipertensos eran aquellos con HTA de reciente diagnóstico (<6 meses y sin tratamiento, con medición de TA de 24hs en momento de inclusión > 130 y/o 85mmHg). Todos los pacientes se sometieron a estudio ambulatorio de 24hs de la TA, ecocardiograma transtorácico, análisis sanguíneo de glucosa en ayunas, colesterol total y fraccionado, insulina plasmática e índice HOMA de resistencia a la insulina. En el ETT se midieron el DTDVI, DTSVI, PP, SIV, GRP, FEVI, MVI (indexada al igual que en nuestro estudio por altura^{2,7}) y parámetros de función diastólica mediante la medición de velocidades del flujo transmitral y de pared lateral y SIV próximo al anillo mitral en doppler tisular. 26 pacientes en cada grupo eran varones, con valores de glucosa en ayunas, colesterol total, LDL y HDL similares en los 4 grupos, aunque con niveles de triglicéridos e índice HOMA significativamente mayores en los dos grupos VIH positivos. Del mismo modo, la prevalencia de síndrome

metabólico fue mayor en los 60 pacientes VIH positivos frente a los 60 pacientes VIH negativos (31.6 vs 11.6%, $p=0.015$). La duración de la infección era similar en los dos grupos VIH positivos (11±8 años en los VIH positivos hipertensos vs 10.5±7 años en los VIH positivos normotensos, $p=NS$). Tampoco hubo diferencias en la duración del tratamiento con TARGA (7.6±6 años vs 6.5±5 años), media de linfocitos CD4 (459 vs 446 células/ μ l) o carga viral. A pesar de cifras de TA similares, los valores de MVI fueron mayores en los VIH positivos hipertensos que en los VIH negativos hipertensos (55.1±11.8 $g/m^{2.7}$ vs 44.5±8.7; $0.05 < p < 0.001$) debido a un mayor grosor de SIV y de PP. Asimismo, los VIH positivos normotensos presentaron mayor MVI que los VIH negativos normotensos (42.8±9.9 $g/m^{2.7}$ vs 36.6±7.4 $g/m^{2.7}$; $0.05 < p < 0.001$) y cifras similares a los VIH negativos hipertensos, que presentaban valores más elevados de TA en el MAPA. La prevalencia de HVI (definida como MVI $>44g/m^{2.7}$ en mujeres y $>48g/m^{2.7}$ en varones) fue mayor en los infectados que en los no infectados (40% vs 15%, $p=0.004$) y en particular más elevada en los VIH hipertensos que en los normotensos (56.6 vs 23.3%) y que en los VIH negativos hipertensos (56.6% vs 30%). La disfunción diastólica preclínica fue mayor en los pacientes infectados que en los no infectados (30 vs 10%, $p=0.012$). Los autores sugieren que la infección VIH y el tratamiento con TARGA pueden por sí mismos inducir un mayor remodelado en pacientes hipertensos y el desarrollo de HVI y disfunción diastólica en pacientes con TA normal, probablemente mediado por las complicaciones metabólicas, más presentes en los pacientes infectados (representado por el índice HOMA y la prevalencia más elevada de síndrome metabólico), y a través de mecanismo tales como los efectos tróficos de la insulina en los cardiomiocitos, el incremento de la actividad simpática, la inflamación crónica subclínica y activación del SRAA, causas potenciales todas ellas de hipertrofia miocárdica y del incremento de la fibrosis intersticial y perivascular. Entre las limitaciones de este estudio destaca la ausencia de grupo naive no tratado que permitiera dilucidar el efecto de la propia infección y del TARGA en el remodelado, el bajo volumen de pacientes que impide el extraer datos concluyentes sobre el efecto de cada grupo de fármacos, la falta de información acerca de la raza de los pacientes incluidos (dato importante debido a las posibles diferencias en la prevalencia de la HVI en función de la raza) y la imposibilidad de aplicar los resultados a pacientes mujeres, ya que el 87% de los pacientes eran varones³¹⁰. A pesar de las limitaciones, este estudio permite en cierta forma establecer ciertas comparaciones con nuestro estudio. En primer lugar hay que señalar que en dicho estudio se ajusta la MVI por altura^{2.7}, al igual que en nuestra serie (y tan solo en los estudios de Mondy, Schuster y Mansoor), y se utilizan los mismos puntos de corte

para mujeres y varones que en nuestro caso. La prevalencia de HVI en los pacientes infectados fue mayor que la registrada por nosotros (40 vs 17.68%) aunque el 50% de ellos eran hipertensos frente al 11.9% de nuestros pacientes. La diferencia no es tan llamativa si consideramos sus pacientes VIH positivos normotensos (prevalencia de HVI del 23.3%). No obstante, esta menor prevalencia llama la atención si tenemos en cuenta el perfil de los pacientes, ya que en el estudio de Grandi se excluían pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedades sistémicas como conectivopatías y la DM como factor de riesgo, todos ellos factores que podrían haber incrementado la prevalencia de HVI en nuestra cohorte y que sin embargo no lo hicieron al compararla con los pacientes de Grandi. Hay que señalar también que el diagnóstico de TA en nuestros pacientes no tenía por qué ser reciente lo cual podría haber influido en una mayor prevalencia de HVI en nuestra cohorte, por un mayor tiempo de evolución, hecho que no ocurrió. Por otra parte la cifra media de triglicéridos obtenida en nuestra serie era menor que la registrada en la serie de Grandi (165.6 mg/dl en nuestra cohorte vs 179/181 mg/dl en los pacientes VIH positivos normotensos/VIH positivo hipertensos de la serie de Grandi) y es posible que el síndrome metabólico fuera mas prevalente en la serie de Grandi, lo que podría haber influido en la prevalencia de HVI. Sin embargo, este dato no puede concluirse dado que no disponemos de prevalencia de síndrome metabólico en nuestra serie ni del índice HOMA.

Tal y como avanzábamos al inicio de este apartado y tras la exposición de los principales estudios que relacionan la infección VIH con la MVI, hemos visto la gran heterogeneidad de dichos estudios, en cuanto al perfil de los pacientes, fórmulas utilizadas para el cálculo de la MVI, forma de ajuste de la MVI, tipo de estudio (la mayoría observacionales y algún casos/controles) y ausencia de grupo control no infectado en gran parte de ellos.

A pesar de ello, los estudios que disponen de grupo control no infectado, como el de Hsue y Grandi, describen una mayor prevalencia de HVI en población infectada. Incluso nuestro estudio, con datos similares a los presentados por Schuster y Mansoor, revela una prevalencia de HVI entorno a un 17%, significativamente mayor a la descrita en los pacientes del estudio Framingham en esa franja de edad (5% en pacientes entre 40-49 años y con IMC de 22-24kg/m²)¹¹⁷. Es posible que el aumento de MVI relacionado con la infección VIH pueda deberse a niveles elevados de inflamación tal y como se ha descrito en otras enfermedades sistémicas como el Lupus Eritematoso sistémico (LES) o la artritis reumatoide. Concretamente un estudio publicado en 2008 por Pieretti y cols.³¹³ evalúa la prevalencia de HVI en una población

de pacientes con LES comparada con una población control y si la HVI es consecuencia de factores tradicionales o se relaciona con factores propios de la inflamación como la presencia de mediadores inflamatorios, aterosclerosis prematura, marcadores serológicos, tratamiento etc... Incluye 173 pacientes con LES y sin evidencia clínica o ecocardiográfica de enfermedad cardiovascular apareados por edad y sexo con grupo control, siendo similares en cuanto a parámetros antropométricos y factores de riesgo clásicos. La MVI ajustada por altura ^{2,7} fue mayor en el grupo a estudio (38.3 vs 32.8g/m^{2,7}) así como la prevalencia de HVI (17.9 vs 6.4%), cifras, por otra parte, similares a las comunicadas en nuestro estudio. La MVI se asoció de forma independiente a la presencia de LES (p<0.001), además de al IMC, DM y HTA. A su vez, para comprender hasta qué punto la presencia de LES podría potenciar el impacto de la HTA en la MVI, se subdividieron los grupos estudio y control en función de la existencia o no de HTA. Entre los pacientes normotensos la MVI era superior en pts con LES (35.8 vs 31.4 m^{2,7}, p<0.001) lo mismo que entre los pts hipertensos (45.6 vs 38.4g/ m^{2,7}) hecho que también describió Grandi al comparar grupo infectado vs no infectado en función de su TA. Además, en el estudio de Pieretti se objetivó que la MVI se relacionaba con parámetros de rigidez arterial, siendo predictores de dicha rigidez la duración de la enfermedad, la edad al diagnóstico y la aterosclerosis carotídea. Este estudio sugiere, por tanto, que la rigidez arterial mediada por la inflamación podría jugar un papel significativo en los cambios estructurales del VI que tiene lugar en el LES. Los mediadores inflamatorios (molécula 1 de adhesión intracelular, receptor p55 del factor de necrosis tumoral, asociados en análisis univariante a la MVI) afectarían a los leucocitos, miocitos y matriz extracelular contribuyendo así al remodelado y la HVI. Es decir, la duración y severidad del estado inflamatorio influirían en la HVI asociada al LES, y podrían asimismo estar relacionados con la HVI en los pacientes con infección VIH.

Con respecto a la influencia del tratamiento con TARGA en el desarrollo de HVI, el análisis de regresión logística de nuestro estudio describe el uso de nevirapina en la historia del paciente como factor relacionado de forma independiente con la presencia de MVI elevada. La relación entre este fármaco y la MVI no ha sido reflejada en estudios previos. En ausencia de estudios prospectivos de vigilancia del efecto del TARGA desde su inicio, sólo grandes estudios con un seguimiento prolongado pueden ofrecernos pistas sobre los efectos secundarios de cada antirretroviral a largo plazo, con la dificultad añadida de que generalmente estos fármacos se usan en diferentes combinaciones que podrían modificar su supuesta toxicidad a lo largo del tiempo; y de que no queda claro que el VIH sea per se un factor acelerador del envejecimiento, con

lo que las patologías asociadas a la edad podrían manifestarse de forma exagerada en este grupo de pacientes. En cualquier caso, a la luz de estos estudios, incluido el nuestro, se hace necesario llamar la atención sobre la patología cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH, tanto más cuanto mayor sea la edad y sus comorbilidades.

6. CONCLUSIONES

1. No se evidencia en nuestro estudio asociación estadística entre el tiempo de exposición al TARGA y la presencia de HVI en pacientes con infección VIH.
2. El uso de nevirapina en la historia del paciente se asoció de forma independiente a la HVI y a una mayor MVI. No podemos determinar que se trate de una relación de causalidad o motivada por un sesgo de indicación al tratar de forma preferente con dicho fármaco a los pacientes con mayor riesgo vascular.
3. El RV también se relacionó con la HVI y con una mayor MVI, de forma que los pacientes de mayor RV presentaron mayor MVI y entre los pacientes con MVI elevada había más pacientes con RV elevado que en pacientes con MVI normal.
4. La prevalencia de HVI en nuestra cohorte de pacientes con infección VIH es del 17,78%, mayor a la descrita en el estudio Framingham en pacientes no infectados en la misma franja de edad y similar a la comunicada en las principales cohortes publicadas de pacientes infectados.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *The New England journal of medicine* 1981;305:1431-8.
2. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-71.
3. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366:378-84.
4. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1998;338:853-60.
5. The Global HIV/AIDS pandemic, 2006. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2006;55:841-4.
6. Keele BF, Jones JH, Terio KA, et al. Increased mortality and AIDS-like immunopathology in wild chimpanzees infected with SIVcpz. *Nature* 2009;460:515-9.
7. Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature* 1999;397:436-41.
8. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature medicine* 2009;15:871-2.
9. Dalglish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984;312:763-7.
10. Haase AT. Population biology of HIV-1 infection: viral and CD4+ T cell demographics and dynamics in lymphatic tissues. *Annual review of immunology* 1999;17:625-56.
11. Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annual review of immunology* 1999;17:657-700.
12. Alcami J, Lain de Lera T, Folgueira L, et al. Absolute dependence on kappa B responsive elements for initiation and Tat-mediated amplification of HIV transcription in blood CD4 T lymphocytes. *The EMBO journal* 1995;14:1552-60.
13. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996;271:1582-6.
14. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune responses to HIV. *Nature* 2001;410:980-7.
15. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nature medicine* 1998;4:208-14.
16. Proceedings of the 1992 International Symposium on Public Health Surveillance. Atlanta, Georgia, April 22-24, 1992. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 1992;41 Suppl:1-218.

17. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *The New England journal of medicine* 2000;342:921-9.
18. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *The Journal of infectious diseases* 2005;191:1403-9.
19. Fisher M, Benn P, Evans B, et al. UK Guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *International journal of STD & AIDS* 2006;17:81-92.
20. Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. *AIDS* 2000;14:2333-9.
21. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989;299:154-7.
22. Lang W, Perkins H, Anderson RE, Royce R, Jewell N, Winkelstein W, Jr. Patterns of T lymphocyte changes with human immunodeficiency virus infection: from seroconversion to the development of AIDS. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 1989;2:63-9.
23. Gottlieb GS, Sow PS, Hawes SE, et al. Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. *The Journal of infectious diseases* 2002;185:905-14.
24. Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, et al. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1995;274:554-8.
25. Jaen A, Esteve A, Miro JM, et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2008;47:212-20.
26. Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *The Journal of infectious diseases* 1996;173:321-9.
27. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2004;35:261-8.
28. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2005;38:445-8.
29. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2002;30:105-10.
30. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373:1352-63.
31. Cain LE, Logan R, Robins JM, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in

developed countries: an observational study. *Annals of internal medicine* 2011;154:509-15.

32. Porter K, Babiker A, Bhaskaran K, et al. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet* 2003;362:1267-74.

33. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *The New England journal of medicine* 2009;360:1815-26.

34. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *The New England journal of medicine* 2001;344:159-67.

35. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. *Annals of internal medicine* 2001;135:954-64.

36. Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008;61:699-704.

37. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PloS one* 2009;4:e5575.

38. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *The New England journal of medicine* 1997;337:725-33.

39. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Annals of internal medicine* 2003;138:620-6.

40. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352:1725-30.

41. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney international* 2004;66:1145-52.

42. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008;22:1979-91.

43. van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS* 2005;19:463-71.

44. Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, Rodriguez-Barradas MC, Justice AC. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2009;52:203-8.

45. Guiguet M, Boue F, Cadranet J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of

individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *The lancet oncology* 2009;10:1152-9.

46. Robertson KR, Robertson WT, Ford S, et al. Highly active antiretroviral therapy improves neurocognitive functioning. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2004;36:562-6.

47. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of neurology* 2008;63:213-21.

48. Executive summary of the Consensus Document of GeSIDA and Spanish Secretariat for the National Plan on AIDS on combined antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (January 2013). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2013;31:604-13.

49. Falco V, Rodriguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002;34:838-46.

50. Mocroft A, Staszewski S, Weber R, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naive and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antiviral therapy* 2007;12:325-33.

51. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2008;47:74-8.

52. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS patient care and STDs* 2008;22:99-103.

53. Madruga JR, Cassetti I, Suleiman JM, et al. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV clinical trials* 2007;8:381-90.

54. Shiau S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013;27:1949-57.

55. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2012;60 Suppl 1:S1-18.

56. Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010;24:1537-48.

57. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *The Journal of infectious diseases* 2010;201:318-30.

58. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV medicine* 2006;7:218-30.

59. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human

immunodeficiency virus disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007;92:2506-12.

60. Hsue PY, Giri K, Erickson S, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2004;109:316-9.

61. Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology* 2011;76:444-50.

62. Butt AA, Chang CC, Kuller L, et al. Risk of heart failure with human immunodeficiency virus in the absence of prior diagnosis of coronary heart disease. *Archives of internal medicine* 2011;171:737-43.

63. van Vonderen MG, Smulders YM, Stehouwer CD, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2009;50:153-61.

64. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004;109:1603-8.

65. Delaney JA, Scherzer R, Biggs ML, et al. Associations of antiretroviral drug use and HIV-specific risk factors with carotid intima-media thickness. *AIDS* 2010;24:2201-9.

66. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:158-65.

67. Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Munoz A, et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2008;22:1589-99.

68. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine* 2006;355:2283-96.

69. Francisci D, Giannini S, Baldelli F, et al. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS* 2009;23:589-96.

70. Kristoffersen US, Kofoed K, Kronborg G, Giger AK, Kjaer A, Lebech AM. Reduction in circulating markers of endothelial dysfunction in HIV-infected patients during antiretroviral therapy. *HIV medicine* 2009;10:79-87.

71. Klein SK, Slim EJ, de Kruif MD, et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. *The Netherlands journal of medicine* 2005;63:129-36.

72. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2007;45:426-31.

73. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV medicine* 2012;13:453-68.

74. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2003;349:1993-2003.

75. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS* 2010;24:1228-30.
76. Kannel WB, Giordano M. Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia. *The American journal of cardiology* 2004;94:901-6.
77. Sax PE. Report from the 2008 joint ICAAC/IDSA meeting. Darunavir and atazanavir: 96-week data from ARTEMIS and CASTLE. *AIDS clinical care* 2008;20:98.
78. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV medicine* 2013;14:49-59.
79. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2010;53:323-32.
80. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;44:1484-92.
81. Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2009;51:29-36.
82. Monforte A, Reiss P, Ryom L, et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio- or cerebrovascular disease events. *AIDS* 2013;27:407-15.
83. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-26.
84. Obel N, Farkas DK, Kronborg G, et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV medicine* 2010;11:130-6.
85. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2009;51:20-8.
86. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2012;61:441-7.
87. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011;25:1289-98.
88. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:F17-24.

89. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009;23:1547-56.
90. Martin A, Amin J, Cooper DA, et al. Abacavir does not affect circulating levels of inflammatory or coagulopathic biomarkers in suppressed HIV: a randomized clinical trial. *AIDS* 2010;24:2657-63.
91. van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS medicine* 2004;1:e19.
92. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-37.
93. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378:238-46.
94. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2013;63:77-85.
95. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010;24:1697-707.
96. Sax PE. Report from the 2008 joint ICAAC/IDSA meeting. Maraviroc vs. efavirenz: a reanalysis of MERIT. *AIDS clinical care* 2008;20:98, 104.
97. Gonzalez P, Alvarez R, Batalla A, et al. Genetic variation at the chemokine receptors CCR5/CCR2 in myocardial infarction. *Genes and immunity* 2001;2:191-5.
98. Barbaro G, Klatt EC. HIV infection and the cardiovascular system. *AIDS Rev* 2002;4:93-103.
99. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, 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 da AIDS. *The New England journal of medicine* 1998;339:1093-9.
100. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Intensity of myocardial expression of inducible nitric oxide synthase influences the clinical course of human immunodeficiency virus-associated cardiomyopathy. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS (GISCA). *Circulation* 1999;100:933-9.
101. Lewis W. Cardiomyopathy in AIDS: a pathophysiological perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;43:151-70.
102. Currie PF, Goldman JH, Caforio AL, et al. Cardiac autoimmunity in HIV related heart muscle disease. *Heart* 1998;79:599-604.
103. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Cardiac dysfunction and mortality in HIV-infected children: The Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. *Circulation* 2000;102:1542-8.
104. Cooper ER, Hanson C, Diaz C, et al. Encephalopathy and progression of human immunodeficiency virus disease in a cohort of children with perinatally

acquired human immunodeficiency virus infection. Women and Infants Transmission Study Group. *J Pediatr* 1998;132:808-12.

105. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Clinical course of cardiomyopathy in HIV-infected patients with or without encephalopathy related to the myocardial expression of tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide synthase. *AIDS* 2000;14:827-38.

106. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, et al. Pericardial effusion in AIDS. Incidence and survival. *Circulation* 1995;92:3229-34.

107. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;14:1071-7.

108. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. *The Journal of infectious diseases* 1990;162:967-70.

109. Lederman MM, Sereni D, Simonneau G, Voelkel NF. Pulmonary arterial hypertension and its association with HIV infection: an overview. *AIDS* 2008;22 Suppl 3:S1-6.

110. Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al. Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension: results of the HIV-HEART Study. *HIV medicine* 2008;9:550-6.

111. Mondy KE, Gottdiener J, Overton ET, et al. High Prevalence of Echocardiographic Abnormalities among HIV-infected Persons in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;52:378-86.

112. Cunha Mdo C, Siqueira Filho AG, Santos SR, et al. AIDS in childhood: cardiac involvement with and without triple combination antiretroviral therapy. *Arq Bras Cardiol* 2008;90:11-7.

113. Olalla J, Urdiales D, Pombo M, del Arco A, de la Torre J, Prada JL. [Pulmonary hypertension in human immunodeficiency virus-infected patients: the role of antiretroviral therapy]. *Med Clin (Barc)* 2014;142:248-52.

114. Cicalini S, Chinello P, Petrosillo N. HIV infection and pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:257-66.

115. Pellicelli AM, Palmieri F, D'Ambrosio C, et al. Role of human immunodeficiency virus in primary pulmonary hypertension--case reports. *Angiology* 1998;49:1005-11.

116. Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;24:67-75.

117. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Annals of internal medicine* 1988;108:7-13.

118. Mancini GB, Dahlof B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation* 2004;109:IV22-30.

119. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction

within five years: the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:2207-15.

120. de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2008;29:741-7.

121. Verdecchia P, Carini G, Circo A, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:1829-35.

122. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001;104:2039-44.

123. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011;123:327-34.

124. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.

125. Devereux RB. Is the electrocardiogram still useful for detection of left ventricular hypertrophy? *Circulation* 1990;81:1144-6.

126. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334-41.

127. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990;81:815-20.

128. Liebson PR, Grandits G, Prineas R, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1993;87:476-86.

129. Pewsner D, Juni P, Egger M, Battaglia M, Sundstrom J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007;335:711.

130. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Negri F, Grassi G, Mancia G. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review. *J Hypertens* 2012;30:2066-73.

131. Fragola PV, Colivicchi F, Fabrizi E, Borzi M, Cannata D. Assessment of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. A rational basis for the electrocardiogram. *Am J Hypertens* 1993;6:164-9.

132. Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS, et al. Relationship of the electrocardiographic strain pattern to left ventricular structure and function in hypertensive patients: the LIFE study. Losartan Intervention For End point. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:514-20.

133. Okin PM, Devereux RB, Fabsitz RR, Lee ET, Galloway JM, Howard BV. Quantitative assessment of electrocardiographic strain predicts increased left ventricular mass: the Strong Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:1395-400.

134. Mehta A, Jain AC, Mehta MC, Billie M. Usefulness of left atrial abnormality for predicting left ventricular hypertrophy in the presence of left bundle branch block. *The American journal of cardiology* 2000;85:354-9.

135. Murphy ML, Thenabadu PN, de Soyza N, Meade J, Doherty JE, Baker BJ. Sensitivity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy according to type of cardiac disease. *The American journal of cardiology* 1985;55:545-9.
136. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.
137. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
138. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39 e14.
139. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
140. Hoffmann R, von Bardeleben S, Kasprzak JD, et al. Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, and unenhanced and contrast-enhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47:121-8.
141. Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation* 1972;45:602-11.
142. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
143. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology* 1986;57:450-8.
144. Bachenberg TC, Shub C, Hauck AJ, Edwards WD. Can anatomical left ventricular mass be estimated reliably by M-mode echocardiography? A clinicopathological study of ninety-three patients. *Echocardiography* 1991;8:9-15.
145. Hirata K, Watanabe H, Beppu S, et al. Pitfalls of echocardiographic measurement in tissue harmonic imaging: in vitro and in vivo study. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1038-44.
146. McGavigan AD, Dunn FG, Goodfield NE. Secondary harmonic imaging overestimates left ventricular mass compared to fundamental echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:178-81.
147. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;20:1251-60.

148. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2768-74.
149. Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, Mensah GA, Ghali JK. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;29:641-7.
150. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25:83-90.
151. Devereux RB, Bella JN, Palmieri V, et al. Left ventricular systolic dysfunction in a biracial sample of hypertensive adults: The Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Hypertension* 2001;38:417-23.
152. Ilercil A, O'Grady MJ, Roman MJ, et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the Strong Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:601-11.
153. Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, et al. Relations of left ventricular mass to demographic and hemodynamic variables in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation* 1997;96:1416-23.
154. Devereux RB, Casale PN, Kligfield P, et al. Performance of primary and derived M-mode echocardiographic measurements for detection of left ventricular hypertrophy in necropsied subjects and in patients with systemic hypertension, mitral regurgitation and dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 1986;57:1388-93.
155. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *The New England journal of medicine* 1990;322:1561-6.
156. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:580-6.
157. de Simone G, Pasanisi F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2001;38:13-8.
158. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16:895-9.
159. Sjogren AL. Left ventricular wall thickness determined by ultrasound in 100 subjects without heart disease. *Chest* 1971;60:341-6.
160. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Annals of internal medicine* 1991;114:345-52.
161. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25:871-8.
162. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25:879-84.

163. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *The American journal of cardiology* 1996;78:197-202.
164. Sundstrom J, Lind L, Nystrom N, et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000;101:2595-600.
165. Hoey ET, Pakala V, Teoh JK, Simpson H. The role of imaging in hypertensive heart disease. *Int J Angiol* 2014;23:85-92.
166. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987;75:126-33.
167. de Simone G, Palmieri V, Bella JN, et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002;20:323-31.
168. Iacobellis G, Ribaldo MC, Leto G, et al. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res* 2002;10:767-73.
169. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *The American journal of cardiology* 1989;64:1066-8.
170. de Simone G, Daniels SR, Kimball TR, et al. Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans: evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension* 2005;45:64-8.
171. Gardin JM, Siscovick D, Anton-Culver H, et al. Sex, age, and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly. *The Cardiovascular Health Study. Circulation* 1995;91:1739-48.
172. Devereux RB, Okin PM, Roman MJ. Pre-clinical cardiovascular disease and surrogate end-points in hypertension: does race influence target organ damage independent of blood pressure? *Ethn Dis* 1998;8:138-48.
173. Chapman JN, Mayet J, Chang CL, Foale RA, Thom SA, Poulter NR. Ethnic differences in the identification of left ventricular hypertrophy in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 1999;12:437-42.
174. Zabalgaitia M, Ur Rahman SN, Haley WE, et al. Impact of ethnicity on left ventricular mass and relative wall thickness in essential hypertension. *The American journal of cardiology* 1998;81:412-7.
175. Gardin JM, Brunner D, Schreiner PJ, et al. Demographics and correlates of five-year change in echocardiographic left ventricular mass in young black and white adult men and women: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:529-35.
176. Lorber R, Gidding SS, Daviglius ML, Colangelo LA, Liu K, Gardin JM. Influence of systolic blood pressure and body mass index on left ventricular structure in healthy African-American and white young adults: the CARDIA study. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:955-60.
177. Skelton TN, Andrew ME, Arnett DK, et al. Echocardiographic left ventricular mass in African-Americans: the Jackson cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Echocardiography* 2003;20:111-20.

178. Kizer JR, Arnett DK, Bella JN, et al. Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *Hypertension* 2004;43:1182-8.
179. Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, et al. Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study. *Hypertension* 2005;46:124-9.
180. Tingleff J, Munch M, Jakobsen TJ, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a hypertensive population. *Eur Heart J* 1996;17:143-9.
181. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1986;7:639-50.
182. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007;87:1285-342.
183. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest* 2007;117:568-75.
184. Sharp A, Tapp R, Francis DP, et al. Ethnicity and left ventricular diastolic function in hypertension an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:1015-21.
185. Heckbert SR, Post W, Pearson GD, et al. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:2285-92.
186. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Multiple standardized clinic blood pressures may predict left ventricular mass as well as ambulatory monitoring. A metaanalysis of comparative studies. *Am J Hypertens* 1995;8:533-40.
187. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29:22-9.
188. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1991;18:1287-94.
189. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, et al. Impact of the time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens* 2006;24:2071-7.
190. Zakopoulos NA, Ikonomidis I, Vemmos KN, et al. Twenty-four-hour heart rate and blood pressure are additive markers of left ventricular mass in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2006;19:170-7.
191. Perez-Lahiguera FJ, Rodilla E, Costa JA, Gonzalez C, Martin J, Pascual JM. Relationship of central and peripheral blood pressure to left ventricular mass in hypertensive patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:1094-100.
192. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983;68:470-6.
193. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003;108:560-5.

194. Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C. Nocturnal nondipping and left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:781-92.
195. Post WS, Larson MG, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:179-85.
196. Lee M, Gardin JM, Lynch JC, et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997;133:36-43.
197. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000;101:2271-6.
198. Picca M, Agozzino F, Pelosi G. Influence of microalbuminuria on left ventricular geometry and function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Ital Heart J* 2003;4:48-52.
199. Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, et al. Inappropriately high left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and no overt cardiac disease. The DYDA study. *J Hypertens* 2011;29:1994-2003.
200. Manolio TA, Levy D, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1991;17:717-21.
201. Rowe GC, Safdar A, Arany Z. Running forward: new frontiers in endurance exercise biology. *Circulation* 2014;129:798-810.
202. Basavarajaiah S, Boraita A, Whyte G, et al. Ethnic differences in left ventricular remodeling in highly-trained athletes relevance to differentiating physiologic left ventricular hypertrophy from hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51:2256-62.
203. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Annals of internal medicine* 1975;82:521-4.
204. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* 2000;101:336-44.
205. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther* 2010;128:191-227.
206. Cordero A, Masia MD, Galve E. Physical exercise and health. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:748-53.
207. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35:569-82.
208. Frohlich ED, Gonzalez A, Diez J. Hypertensive left ventricular hypertrophy risk: beyond adaptive cardiomyocytic hypertrophy. *J Hypertens* 2011;29:17-26.
209. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;19:1550-8.
210. Alpert NR, Mulieri LA. Increased myothermal economy of isometric force generation in compensated cardiac hypertrophy induced by pulmonary artery

constriction in the rabbit. A characterization of heat liberation in normal and hypertrophied right ventricular papillary muscles. *Circ Res* 1982;50:491-500.

211. Swynghedauw B, Delcayre C, Samuel JL, Mebazaa A, Cohen-Solal A. Molecular mechanisms in evolutionary cardiology failure. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1188:58-67.

212. Samuel JL, Swynghedauw B. Is cardiac hypertrophy a required compensatory mechanism in pressure-overloaded heart? *J Hypertens* 2008;26:857-8.

213. de las Fuentes L, Herrero P, Peterson LR, Kelly DP, Gropler RJ, Davila-Roman VG. Myocardial fatty acid metabolism: independent predictor of left ventricular mass in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2003;41:83-7.

214. van Bilsen M, van Nieuwenhoven FA, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res* 2009;81:420-8.

215. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:311-9.

216. Akki A, Smith K, Seymour AM. Compensated cardiac hypertrophy is characterised by a decline in palmitate oxidation. *Mol Cell Biochem* 2008;311:215-24.

217. Rajabi M, Kassiotis C, Razeghi P, Taegtmeyer H. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis. *Heart Fail Rev* 2007;12:331-43.

218. Dorn GW, 2nd, Force T. Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 2005;115:527-37.

219. Baker KM, Chernin MI, Schreiber T, et al. Evidence of a novel intracrine mechanism in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Regul Pept* 2004;120:5-13.

220. Akhter SA, Luttrell LM, Rockman HA, Iaccarino G, Lefkowitz RJ, Koch WJ. Targeting the receptor-Gq interface to inhibit in vivo pressure overload myocardial hypertrophy. *Science* 1998;280:574-7.

221. Akazawa H, Komuro I. Roles of cardiac transcription factors in cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2003;92:1079-88.

222. Latronico MV, Catalucci D, Condorelli G. MicroRNA and cardiac pathologies. *Physiol Genomics* 2008;34:239-42.

223. Diez J, Gonzalez A, Lopez B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:209-16.

224. Kong SW, Bodyak N, Yue P, et al. Genetic expression profiles during physiological and pathological cardiac hypertrophy and heart failure in rats. *Physiol Genomics* 2005;21:34-42.

225. Feihl F, Liaudet L, Waeber B. The macrocirculation and microcirculation of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2009;11:182-9.

226. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:264-72.

227. Khan R, Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 2006;118:10-24.

228. Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:174-80.
229. Gonzalez A, Lopez B, Ravassa S, et al. Stimulation of cardiac apoptosis in essential hypertension: potential role of angiotensin II. *Hypertension* 2002;39:75-80.
230. Wang ZV, Rothermel BA, Hill JA. Autophagy in hypertensive heart disease. *J Biol Chem* 2010;285:8509-14.
231. Bleeker GB, Bax JJ, Steendijk P, SchaliJ MJ, van der Wall EE. Left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:213-9.
232. Kuwahara K, Kinoshita H, Kuwabara Y, et al. Myocardin-related transcription factor A is a common mediator of mechanical stress- and neurohumoral stimulation-induced cardiac hypertrophic signaling leading to activation of brain natriuretic peptide gene expression. *Mol Cell Biol* 2010;30:4134-48.
233. Singh VP, Le B, Bhat VB, Baker KM, Kumar R. High-glucose-induced regulation of intracellular ANG II synthesis and nuclear redistribution in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H939-48.
234. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes* 2008;57:3297-306.
235. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000;87:1123-32.
236. Mazzolai L, Nussberger J, Aubert JF, et al. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system. *Hypertension* 1998;31:1324-30.
237. Kawano H, Do YS, Kawano Y, et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation* 2000;101:1130-7.
238. Hafizi S, Wharton J, Morgan K, et al. Expression of functional angiotensin-converting enzyme and AT1 receptors in cultured human cardiac fibroblasts. *Circulation* 1998;98:2553-9.
239. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II--induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993;73:413-23.
240. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 1993;75:977-84.
241. Harada K, Sugaya T, Murakami K, Yazaki Y, Komuro I. Angiotensin II type 1A receptor knockout mice display less left ventricular remodeling and improved survival after myocardial infarction. *Circulation* 1999;100:2093-9.
242. Paradis P, Dali-Youcef N, Paradis FW, Thibault G, Nemer M. Overexpression of angiotensin II type I receptor in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy and remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:931-6.
243. Danser AH, van Kats JP, Admiraal PJ, et al. Cardiac renin and angiotensins. Uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension* 1994;24:37-48.
244. Harada K, Komuro I, Shiojima I, et al. Pressure overload induces cardiac hypertrophy in angiotensin II type 1A receptor knockout mice. *Circulation* 1998;97:1952-9.

245. Harrap SB, Dominiczak AF, Fraser R, et al. Plasma angiotensin II, predisposition to hypertension, and left ventricular size in healthy young adults. *Circulation* 1996;93:1148-54.
246. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-6.
247. Wright JR, Shurrab AE, Cooper A, Kalra PR, Foley RN, Kalra PA. Left ventricular morphology and function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2746-53.
248. Deschepper CF, Boutin-Ganache I, Zahabi A, Jiang Z. In search of cardiovascular candidate genes: interactions between phenotypes and genotypes. *Hypertension* 2002;39:332-6.
249. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *The New England journal of medicine* 1994;330:1634-8.
250. Hernandez D, Lacalzada J, Rufino M, et al. Prediction of left ventricular mass changes after renal transplantation by polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene. *Kidney international* 1997;51:1205-11.
251. Brull D, Dhamrait S, Myerson S, et al. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. *Lancet* 2001;358:1155-6.
252. Bowman JC, Steinberg SF, Jiang T, Geenen DL, Fishman GI, Buttrick PM. Expression of protein kinase C beta in the heart causes hypertrophy in adult mice and sudden death in neonates. *J Clin Invest* 1997;100:2189-95.
253. Barry SP, Davidson SM, Townsend PA. Molecular regulation of cardiac hypertrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:2023-39.
254. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-related differences in myocardial remodeling. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:1057-65.
255. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher P, Fishbein MC, Braunwald E. Favorable effects of therapy on cardiac performance in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1982;242:H776-84.
256. Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE, et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;34:264-73.
257. Matavelli LC, Zhou X, Varagic J, Susic D, Frohlich ED. Salt loading produces severe renal hemodynamic dysfunction independent of arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H814-9.
258. Akki A, Seymour AM. Western diet impairs metabolic remodelling and contractile efficiency in cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2009;81:610-7.
259. de Simone G, Kitzman DW, Palmieri V, et al. Association of inappropriate left ventricular mass with systolic and diastolic dysfunction: the HyperGEN study. *Am J Hypertens* 2004;17:828-33.
260. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Annals of internal medicine* 1986;105:173-8.

261. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Annals of internal medicine* 1992;117:831-6.
262. Ghali JK, Liao Y, Cooper RS. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;31:1635-40.
263. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2001;87:1051-7.
264. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;32:1454-9.
265. Kardys I, Deckers JW, Stricker BH, Vletter WB, Hofman A, Witteman JC. Echocardiographic parameters and all-cause mortality: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol* 2009;133:198-204.
266. Gosse P, Cremer A, Vircoulon M, et al. Prognostic value of the extent of left ventricular hypertrophy and its evolution in the hypertensive patient. *J Hypertens* 2012;30:2403-9.
267. Franz IW, Tonnesmann U, Muller JF. Time course of complete normalization of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1998;11:631-9.
268. Cuspidi C, Negri F, Zanchetti A. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular protection: focus on left ventricular hypertrophy regression and atrial fibrillation prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:67-73.
269. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009;119:530-7.
270. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;19:1167-76.
271. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;20:1855-64.
272. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002;20:2293-300.
273. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, et al. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004;44:61-6.
274. Yasunari K, Maeda K, Watanabe T, Nakamura M, Yoshikawa J, Asada A. Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:2116-23.

275. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110:1456-62.
276. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;292:2350-6.
277. Lopez B, Querejeta R, Varo N, et al. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:286-91.
278. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, et al. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation* 2009;120:1380-9.
279. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, Beaumont J, Larman M, Diez J. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension* 2009;53:236-42.
280. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007;25:951-8.
281. Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II induces cell proliferation independent of AT1 receptor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291:C995-1001.
282. Messadi-Laribi E, Griol-Charhbili V, Pizard A, et al. Tissue kallikrein is involved in the cardioprotective effect of AT1-receptor blockade in acute myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323:210-6.
283. Ernsberger P, Koletsky RJ. Metabolic actions of angiotensin receptor antagonists: PPAR-gamma agonist actions or a class effect? *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:140-5.
284. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 2008;358:2433-46.
285. Jansen PM, Danser AH, Imholz BP, van den Meiracker AH. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension. *J Hypertens* 2009;27:680-91.
286. Sato A, Hayashi M, Saruta T. Relative long-term effects of spironolactone in conjunction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular mass and diastolic function in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2002;25:837-42.
287. Taniguchi I, Kawai M, Date T, et al. Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy. *Circ J* 2006;70:995-1000.
288. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831-8.

289. Mak GJ, Ledwidge MT, Watson CJ, et al. Natural history of markers of collagen turnover in patients with early diastolic dysfunction and impact of eplerenone. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:1674-82.
290. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Int Med Res* 2001;29:13-21.
291. Yamanaka S, Tatsumi T, Shiraishi J, et al. Amlodipine inhibits doxorubicin-induced apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:870-8.
292. Oka S, Ago T, Kitazono T, Zablocki D, Sadoshima J. The role of redox modulation of class II histone deacetylases in mediating pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Med (Berl)* 2009;87:785-91.
293. van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, Hill J, Olson EN. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science* 2007;316:575-9.
294. Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation* 2004;109:1580-9.
295. Kolwicz SC, MacDonnell SM, Renna BF, et al. Left ventricular remodeling with exercise in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1361-8.
296. McMullen JR, Amirahmadi F, Woodcock EA, et al. Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:612-7.
297. Fazio S, Palmieri EA, Affuso F, et al. Effects of growth hormone on exercise capacity and cardiopulmonary performance in patients with chronic heart failure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007;92:4218-23.
298. Heineke J, Auger-Messier M, Xu J, et al. Cardiomyocyte GATA4 functions as a stress-responsive regulator of angiogenesis in the murine heart. *J Clin Invest* 2007;117:3198-210.
299. Susic D, Francischetti A, Frohlich ED. Prolonged L-arginine on cardiovascular mass and myocardial hemodynamics and collagen in aged spontaneously hypertensive rats and normal rats. *Hypertension* 1999;33:451-5.
300. Kato T, Niizuma S, Inuzuka Y, et al. Analysis of metabolic remodeling in compensated left ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3:420-30.
301. Rohr S. Myofibroblasts in diseased hearts: new players in cardiac arrhythmias? *Heart Rhythm* 2009;6:848-56.
302. Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Early impairment of systolic and diastolic function in asymptomatic HIV-positive patients: a multicenter echocardiographic and echo-Doppler study. *The Gruppo Italiano Per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS. AIDS Res Hum Retroviruses* 1996;12:1559-63.
303. Martinez-Garcia T, Sobrino JM, Pujol E, Galvez J, Benitez E, Giron-Gonzalez JA. Ventricular mass and diastolic function in patients infected by the human immunodeficiency virus. *Heart* 2000;84:620-4.
304. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of*

Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. *Circulation* 1998;97:1246-56.

305. Meng Q, Lima JA, Lai H, et al. Use of HIV protease inhibitors is associated with left ventricular morphologic changes and diastolic dysfunction. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2002;30:306-10.

306. Schuster I, Thoni GJ, Ederhy S, et al. Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *The American journal of cardiology* 2008;101:1213-7.

307. Nayak G, Ferguson M, Tribble DR, et al. Cardiac diastolic dysfunction is prevalent in HIV-infected patients. *AIDS patient care and STDs* 2009;23:231-8.

308. Mansoor A, Golub ET, Dehovitz J, Anastos K, Kaplan RC, Lazar JM. The association of HIV infection with left ventricular mass/hypertrophy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:475-81.

309. Hsue PY, Hunt PW, Ho JE, et al. Impact of HIV infection on diastolic function and left ventricular mass. *Circ Heart Fail* 2010;3:132-9.

310. Grandi AM, Nicolini E, Giola M, et al. Left ventricular remodelling in asymptomatic HIV infection on chronic HAART: comparison between hypertensive and normotensive subjects with and without HIV infection. *J Hum Hypertens* 2012;26:570-6.

311. Reinsch N, Kahlert P, Esser S, et al. Echocardiographic findings and abnormalities in HIV-infected patients: results from a large, prospective, multicenter HIV-heart study. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1:176-84.

312. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases* 2003;187:1534-43.

313. Pieretti J, Roman MJ, Devereux RB, et al. Systemic lupus erythematosus predicts increased left ventricular mass. *Circulation* 2007;116:419-26.

314. Wislowska M, Jaszczyk B, Kochmanski M, Sypula S, Sztachman M. Diastolic heart function in RA patients. *Rheumatol Int* 2008;28:513-9.

315. Gupta SK, Johnson RM, Saha C, et al. Improvement in HIV-related endothelial dysfunction using the anti-inflammatory agent salsalate: a pilot study. *AIDS* 2008;22:653-5.

316. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2009;51:268-73.

317. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *The Journal of infectious diseases* 2008;197:1133-44.

318. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *The Journal of infectious diseases* 2011;203:780-90.

319. Depairon M, Chessex S, Sudre P, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;15:329-34.

320. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005;19:927-33.

321. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:257-62.
322. Grubb JR, Dejam A, Voell J, et al. Lopinavir-ritonavir: effects on endothelial cell function in healthy subjects. *The Journal of infectious diseases* 2006;193:1516-9.
323. Baker JV, Neuhaus J, Duprez D, et al. Changes in inflammatory and coagulation biomarkers: a randomized comparison of immediate versus deferred antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2011;56:36-43.
324. Lund KC, Wallace KB. Direct effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitors on rat cardiac mitochondrial bioenergetics. *Mitochondrion* 2004;4:193-202.
325. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *J R Soc Med* 2001;94:384-90.
326. Samaan SA, Foster A, Raizada V, Schade DS, Koster F, Crawford MH. Myocardial atrophy in acquired immunodeficiency syndrome--associated wasting. *Am Heart J* 1995;130:823-7.
327. Altieri PI, Climent C, Lazala G, Velez R, Torres JV. Opportunistic invasion of the heart in Hispanic patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51:56-9.
328. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:837-48.
329. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension* 1987;9:II19-26.
330. Barbieri A, Bursi F, Mantovani F, et al. Prognostic impact of left ventricular mass severity according to the classification proposed by the American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1383-91.
331. Shimada YJ, Shiota T. Meta-analysis of accuracy of left ventricular mass measurement by three-dimensional echocardiography. *The American journal of cardiology* 2012;110:445-52.
332. Olalla J, Del Arco A, de la Torre J, Salas D, Prada JL, Garcia-Alegria J. [Raltegravir in HIV-infected patients with high vascular risk]. *Med Clin (Barc)* 2012;138:107-9.
333. Macias J, Castellano V, Merchante N, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004;18:767-74.
334. Berenguer J, Bellon JM, Miralles P, et al. Association between exposure to nevirapine and reduced liver fibrosis progression in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;46:137-43.
335. Nunez E, Arnett DK, Benjamin EJ, et al. Optimal threshold value for left ventricular hypertrophy in blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Hypertension* 2005;45:58-63.

336. Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS, et al. Left ventricular mass in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension* 1997;29:1095-103.
337. Gidding SS, Xie X, Liu K, Manolio T, Flack JM, Gardin JM. Cardiac function in smokers and nonsmokers: the CARDIA study. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;26:211-6.
338. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;289:194-202.
339. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105:1503-8.
340. Annonu AK, Fattah AA, Mokhtar MS, Ghareeb S, Elhendy A. Left ventricular systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:885-91.

8. ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO del Estudio: REGISTRO DE CARÁCTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES VIH

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita, y realice las preguntas que considere oportunas.

Justificación y Objetivos del Estudio: La hipertensión pulmonar es una grave enfermedad de inicio insidioso, aunque la prevalencia es mayor en la población VIH, no queda clara cuál la verdadera prevalencia (entre el 0.5 y el 4.7% según diferentes estudios). Intentamos establecer la prevalencia de hipertensión pulmonar en nuestra cohorte y observar si se relaciona con algún parámetro de la infección VIH o su tratamiento.

Diseño y métodos del Estudio: el estudio consta tan solo de una visita en la que realizará la ecocardiografía transtorácica. De igual forma, se recogerán de su historia clínica datos concernientes a su infección VIH y riesgo vascular (hábito tabáquico, sexo, glucosa, etc...). De igual forma se recogerán datos analíticos, entre ellos marcadores de inflamación en el suero (PCR ultrasensible, proBNP e IGF1), además de las determinaciones que habitualmente se realizan.

Privacidad y Confidencialidad: no se podrá identificar al paciente a través de su nombre, el tratamiento de los datos será anónimo, teniendo acceso a la base de datos generada los investigadores del proyecto y tan sólo ellos.

Aspectos éticos: Este estudio de investigación clínica se realizará siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y la normativa legal vigente en nuestro país en materia de investigación clínica, especialmente la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Este proyecto cuenta además con la conformidad del Comité de Etica del Hospital Costa del Sol de Marbella.

Yo: _____

DNI/Pasaporte: _____

He leído la hoja informativa que me ha sido entregada

He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias.

He recibido suficiente información en relación con el estudio.

He hablado con el Dr./Investigador: _____

Entiendo que la participación es voluntaria y que soy libre de participar o no en el estudio.

También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de los siguientes extremos que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la investigación:

- Que estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos (Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal), por la que debe garantizarse la confidencialidad de los mismos.
- Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.
- Estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.

Entiendo que puedo abandonar el estudio y retirar mi consentimiento:

- Cuando lo desee.
- Sin que tenga que dar explicaciones.
- Sin que ello afecte a mis cuidados sanitarios

Por ello presto libremente mi conformidad para participar en este proyecto de INVESTIGACIÓN hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

Nombre del paciente o sujeto colaborador:

Firma:

Fecha:

Nombre del investigador: _____

DNI: _____

Institución/Servicio en el que se realiza el estudio: _____

Dirección de contacto: _____

Firma:

9. ANEXO 2