



11262
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 26

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLOGICAS
Y DE LA SALUD.

ALTERACIONES DE LAS FUNCIONES SISTOLICA Y DIASTOLICA EN
PACIENTES CON SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA
EVALUADA POR ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER TRANSTORACICA

T E S I S

QUE PRESENTA:

DR. FEDERICO LENIN RODRIGUEZ LEON

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

TUTOR: DR. MIGUEL CRUZ LOPEZ



MEXICO, D. F., 2002.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.

TESIS DE MAESTRÍA

**ALTERACIONES DE LAS FUNCIONES SISTÓLICA Y DIASTÓLICA EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA
EVALUADA POR ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER TRANSTORÁCICA.**

ALUMNO: DR. FEDERICO LENIN RODRIGUEZ LEON.¹
TUTOR: DR. MIGUEL CRUZ LOPEZ,²
ASESORES: DR. ADOLFO CHAVEZ NEGRETE.³
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER⁴
DR. MANUEL PACHECO RUELAS.⁵
DRA. EMMA ROSAS MUNIVE.⁶

Cardiólogo¹; Doctor en Ciencias², Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, HECMN SXXI; Investigador³, Unidad de Investigación Biomédica en Cardiología, Hospital de Cardiología, CMN SXXI; Investigador⁴, Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI; Director⁵, Hospital de Infectología, CMN La Raza; Jefe de departamento⁶, Gabinetes HCCMN Siglo XXI.



**COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

ING. LEOPOLDO SILVA GUTIÉRREZ
DIRECTOR GENERAL DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
Presente

Me permito informar a usted, que el Subcomité Académico de las Ciencias Médicas, del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, según acuerdo AA20(CM/SCA/SO/27/02) acordó designar y se formaliza por el Comité Académico del Programa, el jurado para el examen de grado de **Maestro en Ciencias**, (Plan 4006) del C. **Federico Lenin Rodríguez León**, quien defenderá la tesis denominada **"ALTERACIONES DE LAS FUNCIONES SISTÓLICA Y DIASTÓLICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EVALUADA POR ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER TRANSTORÁCICA"**.

PRESIDENTE	DR. JORGE KURI ALFARO
SECRETARIO	DR. MANUEL SIGFRIDO RANGEL FRAUSTO
VOCAL	DR. MIGUEL CRUZ LÓPEZ
SUPLENTE	DR. JESÚS VARGAS BARRÓN
SUPLENTE	DR. RAFAEL CARLOS ÁVILA FIGUEROA

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, D. F. a 8 de mayo de 2002.


DR. LUIS FELIPE ABREU H.
El Coordinador

LFAH/UGT/ MEMK

AGRADECIMIENTOS.

El logro de este proyecto es sin duda un trabajo de muchas personas más que no presentan sus créditos en otra parte del documento. A esta gente que me apoyó y colaboró en la realización mi gratitud y correspondencia a lo que recibí de ellos. Cronológicamente, entre ellos he contado con el amor y educación de un hogar con ejemplos a cargo de mi señora madre, una mujer con ímpetu y confianza en su trabajo. En el mismo seno familiar, a mi hermana Mimí, mujer con corazón y coraje para sus metas.

Así también con el recuerdo y cariño que he tenido por quienes he tenido de mis hijos: Cristo, Jonathan y Elizabeth. Todos ellos siempre lejos físicamente pero siempre con la imagen en mente de tenerlos cerca.

Un ejemplo en mi carrera como médico y como un padre para mí, el Dr. Alberto Avilés Gramhpec. Con él aprendí el sentido de aprender medicina y cómo aplicarla sin desviar el camino que lo hace humana, en una vida corta y difícil de sobrellevar con el sufrimiento de terceros. Siempre en mi recuerdo su frase "Esto también pasará".

Continúo agradecimiento a maestros y tutores en mi paso por el Centro Médico "La Raza" y llegar al Hospital de Cardiología "Dr. Luis Méndez", donde me formé como cardiólogo, profesión de la que vivo y siento con gran responsabilidad para continuar ejerciéndola. En este lugar, he coincidido con las ideas y preocupaciones de nuestras instituciones y del trabajo con el Dr. Adolfo Chávez Negrete. Siempre gracias por ser incondicional en el apoyo a este proyecto.

Llegué con el Dr. Miguel Cruz López, quien no ha desistido de recordarme que ante las dificultades, todavía hay manera de continuar para terminar con el objetivo.

Al Dr. Miguel Angel Villasis Kever, a quien conocí al final de mi trabajo de tesis, pero con quien con tan poco tiempo reconocí y aprendí de las limitaciones y alcances de mi trabajo.

Mi agradecimiento a las instituciones que me apoyaron económicamente para continuar con mis estudios: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

Finalmente, el objetivo cumplido con este trabajo se encuentra sumergido en el sentimiento de una mujer a quien pienso con cariño.

Federico Lenin Rodríguez León.

ALTERACIONES DE LAS FUNCIONES SISTÓLICA Y DIASTÓLICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EVALUADA POR ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER TRANSTORÁCICA.

Rodríguez-León FL, Cruz-López M, Chávez-Negrete A, Villasis-Keever MA, Pacheco-Ruelas M, Rosas-Munive E. Hospital de Infectología, Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

Objetivo: Determinar la frecuencia de las alteraciones de la función sistólica y diastólica en pacientes con SIDA mediante ecocardiografía y estimar su asociación con estadio de la enfermedad, tiempo de evolución, tratamiento antirretroviral, cuenta de linfocitos CD4 y carga viral.

Método: De agosto de 2000 a agosto de 2001, se seleccionaron a pacientes con diagnóstico de SIDA ≥ 1 año y sin otra causa de alteración de función cardiovascular, para ecocardiografía y revisión de factores en archivo clínico.

Resultados: Se estudiaron a 115 pacientes; dos fueron excluidos por falta de información. La mediana de edad fue 38 años (LIQ=33-45 años), tiempo de evolución fue cinco años (LIQ=3-8 años), cuenta linfocitaria fue 386 células/mL (LIQ=355-578 células/mL) y de carga viral 4180 copias/mL (LIQ=0-46825 copias/mL), sexo masculino en 90% y en estadio CDC C3, 70%. El ecocardiograma fue normal en 63.5%, 30.4% con disfunción diastólica y 6.1% con cardiomiopatía dilatada (CMD). La zidovudina se usó en 58.4%, lamivudina en 48.6% y saquinavir, 42.4%. El saquinavir (RM=3.535, IC95%=1.38-9.04) y el mayor tiempo de evolución (RM=1.187; IC95%=1.048-1.345) se asociaron con disfunción diastólica.

Conclusión: En población mexicana de un hospital de referencia con SIDA, la frecuencia de la CMD fue 6.1% y disfunción diastólica, 30.4%. Existe asociación entre mayor carga viral y CMD. Los factores asociados a disfunción diastólica fueron tratamiento con saquinavir, mayor tiempo de evolución, sexo masculino y mayor edad. Se sugiere realizar estudios con mejores diseños y mayor cantidad de pacientes para evaluar estos factores de riesgo.

Palabras clave: SIDA, cardiomiopatía dilatada, disfunción diastólica.

TABLA DE CONTENIDO	Página
Antecedentes	1
• El SIDA	1
• Cardiomiopatía dilatada	1
• Alteraciones cardiacas y SIDA	2
• Factores de riesgo con cardiomiopatía dilatada en SIDA	7
• Disfunción diastólica en pacientes con SIDA	10
• Factores asociados a disfunción diastólica	12
• Detección de disfunción sistólica y diastólica en SIDA	14
• El ecocardiograma y la disfunción ventricular	15
• Disfunción diastólica en por ecocardiografía	16
Planteamiento del problema	18
Objetivos	19
• Objetivos generales	19
• Objetivos específicos	19
Hipótesis	20
• Hipótesis generales	20
• Hipótesis específicas	20
Material y Métodos	21
• Lugar de realización	21
• Tiempo de realización	21
• Diseño del estudio	21
• Universo de trabajo	21
• Criterios de selección	22
• Variables	23
• Tamaño de muestra	28
• Análisis estadístico	28
• Descripción general del estudio	30
• Aspectos éticos	33
Resultados	34
• Características de los pacientes con y sin realización de ecocardiograma	34
• Prevalencia de alteraciones cardiovasculares	34
• Características entre los pacientes con y sin alteraciones ecocardiográficas.	35

• Análisis multivariado	36
Discusión	38
• Frecuencia de alteraciones de función sistólica y diastólica	38
• Factores asociados a disfunción sistólica y diastólica	41
• Limitantes del estudio	45
• Implicaciones clínicas y perspectivas	46
• Conclusiones	48
Referencias	49
Anexo 1. Figuras	55
• FIGURA 1. Comparación de sobrevida de pacientes con cardiomiopatía dilatada.	55
• FIGURA 2. Patrones de llenado diastólico mediante la medición de flujo mitral por ecocardiografía Doppler	56
• FIGURA 3. Diagrama de flujo de pacientes para la selección de casos.	57
• FIGURA 4. Comparación entre el número de células linfocitarias T CD4 de acuerdo al diagnóstico ecocardiográfico	58
• FIGURA 5. Comparación del número de copias VIH RNA de acuerdo al diagnóstico ecocardiográfico	59
• FIGURA 6. Correlación del número de células linfocitarias T CD4 y el número de copias virales VIH RNA	60
Anexo 2. Cuadros	61
• CUADRO 1. Comparación de las características de los pacientes con y sin realización de ecocardiograma	61
• CUADRO 2. Comparación de las características de los pacientes de acuerdo con los resultados del estudio ecocardiográfico	62
• CUADRO 3. Comparación de los fármacos antiretrovirales por tipo de diagnóstico ecocardiográfico	63
• CUADRO 4. Modelos de análisis multivariado (Regresión Logística) de acuerdo con el tipo patrón ecocardiográfico	64
Anexo 3. Hoja de consentimiento	65

ANTECEDENTES

EI SIDA

En 1999 el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) de México, encontró que la primera causa de muerte lo eran las enfermedades cardiovasculares con 69,278 casos. En este mismo reporte, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) era la decimosexta causa de muerte con 4,204 casos.¹ En la actualidad, se considera que existen entre 116 y 117 mil personas infectadas por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). La prevalencia de esta enfermedad se calcula por arriba del 5%, la cual es diferente según el subgrupo de población. Hasta 1999, se habían detectado 4,100 casos nuevos de infección en nuestro país, con un número acumulado de casos SIDA de 46,870. El SIDA afecta mayoritariamente a sujetos en edad productiva (15 a 44 años) en forma independiente del género. En el sector salud, el Instituto Mexicano del Seguro Social atiende el 30.7% de toda la población infectada.²

Cardiomiopatía dilatada

La cardiomiopatía dilatada (CMD) es una enfermedad cardíaca definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la dilatación de ambos ventrículos cardíacos y disfunción sistólica. Dicha dilatación puede ser grave e invariablemente acompañada por hipertrofia ventricular.³ La incidencia estimada de CMD en Estados Unidos de América varía entre 0.7 y 7.5 casos por cada 100,000 habitantes⁴; en México no existen reportes publicados sobre la frecuencia de esta enfermedad.

Es importante determinar la causa de la CMD debido a que tiene implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento, sobre todo de las formas secundarias que son potencialmente reversibles. El 80% de las causas son de origen idiopático y el restante le corresponde a causas secundarias. Las causas de CMD se pueden agrupar en: 1) infecciosas, donde se incluyen el virus coxsackie, citomegalovirus, VIH, rickettsias, bacterias, micobacterias, hongos y parásitos; 2) metabólicas, entre las cuales se encuentran de origen endocrino, enfermedades familiares por depósito e infiltraciones, deficiencias y amiloidosis; 3) enfermedades sistémicas generales como, trastornos del tejido conectivo e infiltraciones y granulomas; 4) heredofamiliares, tales como distrofias musculares y trastornos neuromusculares y; 5) sensibilización y reacciones tóxicas, fármacos y toxinas.⁵⁻⁸

Alteraciones cardiacas y SIDA

La prevalencia de la afectación cardiaca en los pacientes con SIDA no es clara ya que los diferentes estudios muestran resultados variables. Silver y colaboradores estudiaron las necropsias de 18 pacientes con SIDA, en cinco (28%) casos se documentaron anomalías del corazón que consistieron en depósitos focales de sarcoma de Kaposi. El tiempo entre la aparición de una lesión dérmica de Sarcoma de Kaposi y la muerte fue desde 6 a 22 meses. En vida, ningún paciente manifestó síntomas relacionados con afección cardiovascular. Estos casos únicamente estaban afectados por el sarcoma, mas no presentaban cardiomiopatía dilatada⁹.

Cohen y colaboradores describieron en 1986 los tres primeros casos de pacientes con SIDA y cardiomiopatía dilatada¹⁰. El primer paciente tuvo

neumonía por *Pneumocystis carinii*, complicándose con insuficiencia cardíaca y renal; en el ecocardiograma se encontró dilatación ventricular e hipocinesia global con fracción de expulsión del 25%. En el segundo paciente se le había diagnosticado daño pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*; en el ecocardiograma se encontró hipocinesia global con fracción de expulsión de 15% y derrame pericárdico posterior, pero sin dilatación de cavidades. El tercero cursó con candidiasis oral, herpes perianal y neumonía por *P. carinii*; durante el estudio de ecocardiografía se observó disfunción ventricular izquierda con fracción de expulsión de 32% y derrame pericárdico. En el estudio postmortem de los tres pacientes se describió dilatación ventricular, pérdida miofibrilar y miocarditis focal ¹⁰.

Desde entonces, se han publicado diversos estudios donde se han identificado diversas alteraciones cardíacas, que generalmente incluyen, miocarditis, cardiomiopatía dilatada y derrame pericárdico a través de estudios histopatológicos y de imagen. La frecuencia de estas alteraciones varía entre el 4.3 y 40% ^{9,11-15}. Se ha estimado que entre el cuatro y 12.9% de estos enfermos tienen manifestaciones clínicas de la enfermedad cardíaca ¹⁶.

En una serie de casos, Fink y cols. ¹¹ reportaron anomalías cardíacas en 13 de 15 pacientes con SIDA estudiados con ecocardiografía y revisados de forma retrospectiva. Las alteraciones detectadas incluyeron derrame pericárdico en seis casos, hipocinesia ventricular izquierda en tres, ventrículo derecho dilatado en dos y, un paciente con endocarditis marántica y otro con prolapso valvular con regurgitación.

Kinney y cols. ¹⁷ en 1987, analizaron una base de datos de ecocardiografía para identificar alteraciones de enfermedad cardíaca asociada

con SIDA, donde cuatro de 15 pacientes tenían alteraciones de movilidad ventricular, dilatación o evidencia de alteraciones presión diastólica de ventrículo izquierdo elevada; pero sin describirlas como CMD.

Raffanti y cols.¹⁸ describieron 12 pacientes con alteraciones electrocardiográficas, ecocardiográficas y ventriculográficas. De los nueve (75%) pacientes con SIDA, dos (17%) presentaban disfunción ventricular importante.

En 1988 Corallo y cols.¹⁹ estudiaron prospectivamente a 102 pacientes con SIDA diagnosticados de acuerdo con los criterios de CDC, en estadios 5 y 6 de Walter-Reed, los cuales se encontraban asintomáticos para insuficiencia cardiaca. La evaluación de la función cardiaca consistió en la medición de la fracción de acortamiento, diámetros del ventrículo izquierdo (VI), grosor de pared del VI y movilidad difusa con "imagen globular". En 18 pacientes se encontró la fracción de acortamiento disminuida, alteraciones graves de la contractilidad y dilatación ventricular, sin identificación clara de CMD.

Hecht y cols.²⁰ en 1989 en un estudio transversal comparativo, incluyeron 27 pacientes con SIDA para evaluar la fracción de acortamiento, diámetros del VI, grosores del septum y pared posterior. Se encontró que la fracción de acortamiento estuvo disminuida en el 29% del grupo con SIDA, en contraste con el 4.7% del grupo control.

Himelman y col.²¹ compararon la prevalencia de alteraciones cardiacas en 25 pacientes con SIDA hospitalizados y en 45 ambulatorios; estos pacientes fueron clasificados de acuerdo con su estadio clínico: SIDA, 51 pacientes; complejo relacionado con SIDA 13 y seis pacientes como VIH asintomático. Por ecocardiografía, 64% tuvieron alteraciones cardiacas, siendo la más

frecuente la CMD (11%), la cual se definió como hipocinesia y dilatación ventricular. La afectación cardíaca fue más frecuente en el grupo de los pacientes hospitalizados (32%) que en el grupo en terapia ambulatoria (0%). Ocho pacientes del primer grupo presentaron CMD, siete de ellos presentaban SIDA y uno con complejo relacionado a SIDA; y la ausencia de casos de CMD en el grupo ambulatorio.

Posteriormente, Levy y cols.²² y Kinney y Wright¹⁷, determinaron una frecuencia de 30 a 40% de CMD en pacientes con SIDA. Los primeros estudiaron el papel del inmunocompromiso y de las infecciones oportunistas con alteraciones cardíacas, evaluando 60 pacientes divididos en tres grupos: pre-SIDA (25 pacientes), SIDA con (24) y sin (11) infecciones oportunistas. Se detectó mayor frecuencia de disfunción ventricular izquierda, definida por dilatación e hipocinesia, en los grupos con SIDA (10 pacientes, 29%) que en el grupo pre-SIDA (cuatro pacientes, 16%), pero sin haber diferencia estadísticamente significativa. La hipocinesia del VI fue más evidente en los grupos con SIDA, sin embargo, esta información no se describió. Al comparar los resultados entre los pacientes con SIDA, se encontró que el grupo con infecciones oportunistas tuvieron mayor frecuencia de alteraciones cardíacas: 4/24 (17%) vs. 6/11 (55%); $p < 0.05$.

En 1992, Jacob y col.²², determinaron la prevalencia y factores de riesgo asociados a CMD en pacientes con SIDA. La CMD se definió con la presencia de hipocinesia y fracción de expulsión baja detectada por ecocardiografía. Estudiaron 173 sujetos, identificándose 13 (7.5%) pacientes con CMD. Cinco de 13 pacientes fueron vigilados durante 18 meses; en este periodo, no hubo modificación de su situación clínica.

Herskowitz y cols.¹⁶ en 1993 seleccionaron de forma aleatoria a 69 pacientes con SIDA de una clínica de VIH con 1819, para buscar disfunción del VI por ecocardiografía. La prevalencia de hipocinesia ventricular fue del 14.5%; los pacientes sin alteraciones ecocardiográficas fueron vigilados entre 11 y 18 meses y de los 59 pacientes con ecocardiograma normal, 11 desarrollaron evidencia de disfunción del VI durante un total de 28 meses de vigilancia (18/100 pacientes-año ó 1.5/100 pacientes/mes) y cuatro de estos pacientes manifestaron síntomas de insuficiencia cardiaca. Estos mismos autores estudiaron mediante ecocardiografía a otro grupo de 39 pacientes con SIDA, enviados de una clínica de pacientes con cardiomiopatía representando el 2.1% de la población total atendida en la clínica de VIH.

En el estudio de Akhras y colaboradores²⁴, en 1994, se encontró CMD en 16 de 101 sujetos con SIDA y no hubo esta alteración cardiaca en ningún paciente portador de VIH. La CMD se determinó al medir la fracción de expulsión ventricular y presencia de dilatación ventricular por ecocardiografía. También en 1994, Currie y cols.²⁵ evaluaron la presencia de disfunción cardiaca mediante ecocardiografía en 296 sujetos con VIH. Las alteraciones las dividieron en cardiomiopatía dilatada (fracción de acortamiento menor de 28% con hipocinesia ventricular izquierda), disfunción ventricular derecha aislada (crecimiento ventricular derecho mayor que el VI) y disfunción del VI límite (diámetro telesistólico del VI mayor de 58 mm con función sistólica preservada y fracción de acortamiento menor de 28%, o bien, disfunción ventricular izquierda global). Trece (4.3%) pacientes tuvieron CMD, 12 disfunción ventricular derecha aislada y, disfunción del VI límite se detectó en 19 casos.

El grupo de investigadores italianos encabezado por Giuseppe Barbaro ha reportado diferentes estudios ecocardiográficos en pacientes VIH-positivos. En el publicado en 1998 ²⁶, se informaron los resultados de la vigilancia tanto clínica como ecocardiográfica de 952 pacientes VIH positivos asintomáticos para determinar la incidencia de CMD y, analizar las variables clínicas asociadas con el desarrollo de esta complicación. Los pacientes fueron vigilados durante 60 ± 5.3 meses; se hizo diagnóstico de CMD en 76 pacientes (8%), que correspondió a una incidencia anual promedio de 15.9 casos nuevos por 1000 pacientes. El diagnóstico de CMD se estableció con la presencia de hipocinesia del VI difusa (fracción de expulsión $< 45\%$) y dilatación ventricular izquierda (Índice de volumen telediastólico del VI > 80 ml/m² de superficie corporal).

Factores de riesgo asociados con CMD en SIDA

Desde antes de la descripción de los primeros casos, ya se habían asociado diversas enfermedades oportunistas y neoplásicas con la presencia de CMD en los pacientes con SIDA incluyéndose sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis carinii*, daño pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*, infección por *Toxoplasma gondii*, Coxsackie y Citomegalovirus. ⁹⁻¹⁰

Se considera que la miocarditis, en su mayoría debida a causas virales, está presente hasta en un 45% de los casos de CMD y que en el 58% de estos episodios de miocarditis los pacientes cursan con insuficiencia cardíaca, taquicardia y otras anomalías electrocardiográficas o pericárdicas.

Además, que todos los pacientes que han presentado insuficiencia cardíaca o taquicardia ventricular tuvieron miocarditis ^{26,27}.

Los criterios del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC, por sus siglas en inglés) han sido útiles para diagnosticar los casos de SIDA y conocer el estadio clínico del enfermo. Tomando en cuenta esta clasificación, se han realizado los diferentes estudios sobre alteraciones cardíacas vistas por ecocardiografía, sin embargo, la mayoría de los estudios reportados utilizaron los criterios anteriores a la actual clasificación de 1993²⁸. Fink y cols.¹¹ no encontraron asociación entre el estadio clínico de CDC o el grupo de riesgo de contagio para SIDA con la CMD vista por ecocardiografía, pero sí con alteraciones electrocardiográficas del segmento ST y onda T.

En el estudio de Levy ²² se determinó que los sujetos con cuenta de linfocitos CD4 menor de $100/\text{mm}^3$ tenían mayor proporción de dilatación e hipocinesia del VI que aquéllos con cuentas mayores a $100/\text{mm}^3$ (54.5 vs. 7.1%; $p < 0.01$). También Herskowitz y cols.¹⁶ analizaron dos grupos; con disfunción ventricular izquierda, donde 62% del grupo presentaban disfunción ventricular izquierda y tenían una cuenta de linfocitos CD4 menor de $100/\text{mm}^3$; el otro grupo referido como clínica de cardiomiopatía presentó un 79% de los pacientes con la misma disfunción. En contraste, sólo el 35% de los pacientes con función ventricular izquierda normal tenían cuentas de CD4 inferiores a $100/\text{mm}^3$ ($p = 0.04$). Currie y cols.²⁵ al comparar cuatro grupos encontraron que los pacientes con CMD tenían significativamente una cuenta menor de linfocitos CD4, en comparación con pacientes con disfunción del VD aislada y disfunción del VI aislada o con pacientes sin alteraciones cardíacas (7.4 ± 8 células $\times 10^6/\text{L}$, 100 ± 84 células $\times 10^6/\text{L}$, 107 ± 117 células $\times 10^6/\text{L}$ y 116 ± 182

células x $10^6/L$, respectivamente; $p < 0.001$). Asimismo, Barbaro y cols.²⁶ asociaron la presencia de CMD con la cuenta de linfocitos CD4; una cuenta menor a $400/mm^3$ se encontró en 71 pacientes con CMD, mientras que sólo cinco pacientes tenían valores superiores a este valor ($p < 0.001$). En contraste, en el estudio de Akhras y col.,²⁴ la cuenta de linfocitos CD4 fue similar entre los 20 pacientes con disfunción ventricular y los 81 pacientes sin disfunción ventricular ($5.62 \pm 5.33\%$ vs. $4.9 \pm 5.32\%$; $p = 0.62$).

La terapia con zidovudina como factor asociado a CMD ha sido controversial. Por ejemplo, en el estudio de Himelman y cols.²², cuatro de los ocho pacientes con CMD tenían tratamiento con zidovudina. Barbaro y cols.²⁶ reportaron también que la presencia de CMD se asoció con el tratamiento con zidovudina; sin embargo, sólo se informó que entre los pacientes con cuenta de linfocitos CD4 $< 400/mm^3$, la terapia con zidovudina fue mayor, pero no se dieron detalles para avalar esta afirmación.

En contraste, Jacob y cols.²³ en su estudio de 173 sujetos infectados con VIH no demostraron asociación con el tratamiento con zidovudina. Doce pacientes de 13 con CMD tuvieron tratamiento con zidovudina pero esta proporción de pacientes no fue estadísticamente diferente de la proporción de los sujetos con disfunción límite, dilatación del VI, dilatación del VD o sujetos normales. La dosis total empleada en pacientes con CMD fue de 285.4 ± 245.8 g; límites 23.1 - 880.9 g/día.

La miocarditis como factor de riesgo o en la fisiopatología para la formación de cardiomiopatía dilatada ha sido vista en algunos investigadores. La miocarditis ha sido concurrente hasta en un 63% de los pacientes con cardiomiopatía dilatada²⁶.

Disfunción diastólica en pacientes con SIDA

En 1995 Coudray y cols.²⁹ investigaron anomalías de la función diastólica mediante ecocardiografía, las cuales se identificaron a través de tiempo de relajación isovolumétrica del VI (TRIVI), duración de llenado temprano (onda E), velocidad de flujo máximo mitral temprano (velocidad de E) y desaceleración de onda E. Estos autores estudiaron a 51 pacientes VIH positivos (28 asintomáticos y 23 con SIDA "incipiente") y a 25 sujetos sanos. Entre los pacientes con VIH se encontró aumento de TRIVI ($p = 0.03$), aumento de la duración de onda E ($p < 0.001$), disminución de velocidad de onda E ($p = 0.02$) y disminución de descendente de onda E ($p < 0.001$), lo que representan estos resultados una disfunción diastólica con principales alteraciones de la relajación en aquellos pacientes con VIH.

Barbaro y cols.³⁰ al evaluar la función sisto-diastólica ventricular mediante la medición de fracción de expulsión (FE), diámetros de cavidad, relación de ondas E/A y TRIVI a 1236 portadores de VIH con cuenta de linfocitos $CD4 \geq 600/mm^3$ y a otro grupo de 1230 sujetos sanos, encontraron disminución de la relación E/A en 34.6%, y disminución de la FE y aumento de TRIVI en un 19.7% de los casos del grupo portador de VIH, en comparación con los controles sanos ($p < 0.001$).

En África, Longo Mbenza y cols.³¹ en 1998 buscaron disfunción diastólica del VI en 49 sujetos con VIH (30 portadores de VIH y 19 con SIDA) y fueron comparados con 58 individuos sanos. La evaluación ecocardiográfica incluyó el TRIVI, velocidades de ondas E y A donde 42 pacientes con VIH tuvieron disfunción diastólica, mayor aún en el grupo con SIDA que en los portadores de VIH. Al comparar el grupo de SIDA con el grupo portador

asintomático de VIH se observó que hubo aumento de TRIVI (103.9 ± 19.3 ms vs. 87.2 ± 12.4 ms; $p < 0.05$) y disminución de velocidad de onda E (0.44 ± 0.1 m/s vs. 0.54 ± 0.1 m/s; $p < 0.05$). También se observó aumento de velocidad A (0.69 ± 0.2 m/s vs. 0.64 ± 0.1 m/s; $p < 0.05$).

En 1998 se publicó por Cardoso y cols.³² un estudio prospectivo para evaluar función ventricular izquierda con ecocardiografía; se incluyeron 98 pacientes con SIDA y 40 sujetos normales, los primeros fueron seleccionados en forma consecutiva y no al azar. Se determinaron diferencias entre los pacientes con SIDA y los sujetos normales, habiendo mayor alteración en la función diastólica a través del tiempo de relajación isovolumétrica (101 ± 18 ms vs. 71 ± 10 ms; $p < 0.0001$); mayor alteración en la función sistólica por disminución en la fracción de acortamiento ($31 \pm 6\%$ vs. $37 \pm 2\%$; $p < 0.0001$) y; aumento del diámetro diastólico del VI (51 ± 6 mm vs. 47 ± 3 mm; $p < 0.0005$). La disfunción diastólica estuvo presente en 63% de los pacientes (patrón de llenado de tipo I en 49%, patrón de llenado de tipo II en 10% y pseudonormal en 4%) y la disfunción sistólica se observó en 32%. Sin embargo, no se menciona si hubo diferencias entre los grupos estudiados.

Martínez-García y cols.³⁴ en un hospital español de tercer nivel de atención en el año 2000 realizaron un estudio de casos y controles, incluyendo 61 pacientes portadores de VIH y 32 individuos sanos. Determinaron el índice de masa ventricular, relación E/A y TRIVI, y encontraron que en el primer grupo, la relación de E/A fue menor (1.19 ± 0.44 vs. 1.58 ± 0.38 ; $p < 0.001$), y que TRIVI fue mayor (103 ± 10.5 ms vs. 72 ± 12.9 ; $p < 0.001$).

En otro hospital español, Hernández-Hernández y cols.³⁵ en octubre de 2001 informaron los valores de la función sistólica y diastólica en 125 pacientes

portadores de VIH y que eran asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular y de 47 sujetos sanos. Los primeros fueron divididos en tres grupos de acuerdo con la cifra de linfocitos CD4: grupo 1, $> 500/\text{mm}^3$; grupo 2, $200-500/\text{mm}^3$ y; el grupo 3, $<200/\text{mm}^3$. Se evaluó la relación E/A, tiempo de hemipresión, TRIVI, contractilidad, fracción de expulsión y diámetros de VI. Se encontró que entre los pacientes VIH positivos hubo disminución de la relación E/A (1.31 ± 0.35 vs. 1.66 ± 0.38 ; $p < 0.001$) y aumento de tiempo de hemipresión (57.5 ± 13 ms vs. 50.6 ± 6.6 ms; $p < 0.001$). El patrón de relajación alterada (patrón I) estuvo presente en 22 pacientes VIH positivos, tres del grupo 1, cuatro del grupo 2 y 15 del grupo 3. Mientras que sólo dos pacientes presentaron el patrón de restricción (patrón II), uno de ellos era un sujeto sano.

Factores asociados a disfunción diastólica

Cardoso y col.³² encontraron que la disfunción del ventrículo izquierdo diastólica y/o sistólica no estuvo relacionada con el uso de drogas intravenosas ni al tratamiento recibido. Al usar una clasificación diferente a CDC se observó que en estadios de menor gravedad de la enfermedad era menos frecuente la alteración en la función diastólica ventricular. Al comparar los pacientes con SIDA con los pacientes VIH seropositivos, se encontró que hubo mayor frecuencia de anomalías en el patrón de velocidad de flujo transmitral (84% vs. 45%, respectivamente, $p < 0.01$). Los pacientes VIH seropositivos tuvieron un TRIVI de 98 ± 21 ms y los controles sanos, 71 ± 10 ms, ($p < 0.001$). En este estudio no se analizó la asociación con cuenta de linfocitos CD4 ni con cuenta de copias VIH-RNA.

Werneck y cols.³³ en 1999 informaron de anomalías de la función ventricular (fracción de expulsión, diámetros de cavidad y comportamiento de flujo mitral). Los 84 pacientes con VIH los agruparon en dos por la cifra de linfocitos CD4: grupo A, $> 500/\text{mm}^3$ y el grupo B, $< 500/\text{mm}^3$; los cuales se compararon con un grupo (C) de 47 sujetos sanos. En el grupo B se observó mayor disminución de la desaceleración de la onda E (grupo A, 151.03 ± 40.69 ms; grupo B, 142.44 ± 35.98 ; grupo C, 162.62 ± 29.46 ; $p < 0.05$ entre grupos), disminución de la relación de ondas E/A (1.43 ± 0.42 ; 1.32 ± 0.43 y 1.58 ± 0.40 respectivamente; $p < 0.05$ entre el grupo B y C) y, aumento de la velocidad de A (54.71 ± 11.71 cm/s; 57.16 ± 11.53 cm/s; y 49.47 ± 11.88 , respectivamente; $p < 0.05$ entre grupos). No se encontró correlación entre los valores de la relación E/A con la cuenta de linfocitos CD4, ni entre la alteración de relajación ventricular y el estadio de enfermedad, de acuerdo con la cuenta linfocitaria. Los pacientes con una cifra de células CD4 tan baja como $8/\text{mm}^3$ tenían una relación E/A en 2, mientras que pacientes con cifras de CD4 cercanas a lo normal tuvieron una relación E/A < 1 ($r = 0.075$, $p = 0.720$).

Hernández-Hernández y col.³⁵ afirmaron que existe mayor probabilidad de alteración de la función diastólica (con excepción del valor del TRIVI) con cifras menores de linfocitos CD4. La comparación de los resultados se realizó de acuerdo con los tres grupos mencionados anteriormente, observándose que la menor velocidad de la onda E se observó entre el grupo 2 y 3 ($p = 0.001$) más que entre el grupo 1 y 2 ($p = 0.01$). También que el descenso de la relación E/A fue progresivamente menor entre menor número de linfocitos CD4 ($p = 0.001$ entre grupo control y grupo 1; $p = 0.004$ entre grupo 1 y grupo 2; $p = 0.001$ entre grupo 2 y grupo 3). Incremento de velocidad de onda A ($p =$

0.006 entre grupo control y grupo 1; $p = 0.04$ entre grupo 1 y grupo 2; $p = 0.035$ entre grupo 2 y grupo 3) y un alargamiento del tiempo de hemipresión ($p = 0.04$ entre el grupo control y grupo 1; $p=0.006$ entre grupo 1 y grupo 2; $p = 0.008$ entre grupo 2 y grupo 3).

Detección de disfunción sistólica y diastólica en SIDA

Entre los métodos para determinar las alteraciones funcionales cardíacas se cuenta con la ecocardiografía Doppler que de una forma indirecta permite la evaluación de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. La disfunción diastólica es la anomalía más frecuente aún en enfermos con función sistólica normal y en ausencia de sintomatología. La hipocinesia ventricular izquierda asintomática por ecocardiografía bidimensional puede representar una forma leve de cardiomiopatía no dilatada o una forma temprana de enfermedad miocárdica primaria que progresaría a una forma clínicamente evidente de cardiomiopatía³⁶.

Se ha determinado que la evaluación de la función sistólica, incluyendo la fracción de acortamiento ventricular, predice de manera independiente la mortalidad en los enfermos con SIDA, cuando se ajusta por edad, peso, cuenta celular de linfocitos T CD4 y enfermedad neurológica progresiva. También se ha observado que el tiempo de supervivencia en los pacientes con SIDA que tienen CMD es menor que la de aquéllos sin CMD (promedio 101 vs. 472 días; $p<0.001$),²⁵ interviniendo factores aún no determinados que alteran la supervivencia de estos pacientes. Inclusive este tipo de cardiomiopatía dilatada tiene una mortalidad diferente de la relacionada con otras causas (v.gr. puerperal, isquémica u otra) (Figura 1),³⁷

El ecocardiograma y la función ventricular

En años recientes, se ha utilizado la ecocardiografía con Doppler para evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo mediante el estudio de los patrones de la velocidad de flujo mitral.³⁸⁻⁴⁸ Las velocidades de llenado transmitrales reflejan el gradiente de presión entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo durante la diástole.⁴⁰ En la diástole temprana, la presión en el ventrículo izquierdo normalmente cae por debajo de la presión de la aurícula izquierda lo que produce una elevación en la velocidad debido al influjo transmitral rápido (onda E). El flujo se desacelera conforme se igualan las presiones en la mitad de la diástole. En la diástole tardía, la contracción auricular izquierda provoca de nuevo un pequeño gradiente, lo que causa que el flujo transmitral de aceleración forme un pico de onda (onda A) de menor magnitud que la onda E (Figura 2)³⁹.

El llenado diastólico está bajo influencia de múltiples factores, como la distensibilidad ("compliance"), relajación, función sistólica, condiciones de carga y enfermedad pericárdica. La ecocardiografía es un método confiable para la valoración de la función diastólica y para la decisión terapéutica basada en patrones de llenado por Doppler.

La presión transmitral o transtricuspídea cambia durante la diástole, como se refleja por las velocidades de flujo de Doppler de onda pulsada. Un volumen muestra de Doppler pulsada obtenida cerca de las valvas caracteriza las velocidades de llenado ventricular diastólico. De las mediciones empleadas para definir el patrón de la función diastólica se incluyen:

- El tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI): el tiempo desde el cierre valvular aórtico hasta la apertura valvular mitral.

- La relación de las ondas de llenado temprano (E) y auricular
- El tiempo de desaceleración de la onda E (TD): tiempo desde el máximo de la velocidad E hasta cero.

Disfunción diastólica por ecocardiografía

Utilizando estas mediciones se han caracterizado inicialmente dos patrones de llenado anormal designados como la alteración en la relajación y el patrón restrictivo.^{39,41,47} Cuando existen alteraciones de la relajación, tanto el tiempo de relajación isovolumétrico (>100 mseg), como el tiempo de desaceleración (tiempo en que logra la equidad la presión auricular con la presión ventricular, 250 a 300 mseg), se encuentran prolongados. Existe una onda A de llenado auricular prolongada compensatoria (A) y una onda E disminuida (relación E/A menor, < 0.8)(Figura 2).

Por otro lado, existe el patrón de restricción del VI que se caracteriza por una elevación muy rápida en la presión diastólica ventricular izquierda; presión similar entre la aurícula y ventrículo izquierdos; tiempo de relajación isovolumétrica acortado (60 a 90 mseg) y velocidad de llenado temprano, dominante. La contribución auricular (A) es menor, esto es que la onda E es mayor y la relación E/A se incrementa (>1.2), y se acorta el tiempo de desaceleración (< 150 mseg).⁴⁰

Habitualmente, el patrón de restricción se asocia con disnea de esfuerzo, relacionado con una presión diastólica del ventrículo izquierdo elevada. Estos patrones de llenado diastólico pueden modificarse de un lado a otro del espectro dependiendo de la condición en la precarga y el estado del miocardio. Un patrón de pseudonormalización puede ocurrir cuando los

patrones de flujo se encuentran entre una relajación anormal y un patrón restrictivo, con una velocidad de la onda E mayor que la velocidad de la onda A y con una desaceleración rápida del flujo mitral menor de 190 mseg^{32,40}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es una enfermedad con un creciente número de casos; en los últimos años, la terapia ha logrado incrementar la sobrevida mayor con los nuevos regímenes de tratamiento. Como consecuencia del incremento en la sobrevida, los pacientes han desarrollado ciertas enfermedades crónicas, tal es el caso de los trastornos cardiovasculares. En general, se han documentado dos tipos de alteraciones cardíacas: la disfunción sistólica, que puede terminar en cardiomiopatía dilatada y; la disfunción diastólica, cuyo pronóstico es incierto. Los estudios realizados hasta el momento para la detección de alteraciones de la función ventricular tienen variaciones en los criterios de selección y para la definición del tipo de alteraciones. Estas variaciones pueden estar asociadas con el tipo terapia antretroviral (Zidovudina, AZT), estadio clínico de la CDC, cifra de linfocitos T CD4 e infecciones agregadas. Hasta el momento, no se ha determinado su posible asociación con el estadio clínico (de acuerdo con CDC), ni con la cuenta de copias virales VIH-RNA. De ahí que surgen las siguientes interrogantes:

1. ¿Cuál es la frecuencia de alteraciones cardiovasculares en pacientes con SIDA atendidos en un hospital de concentración de la ciudad de México?
2. ¿El estadio y tiempo de evolución de la enfermedad, el tratamiento con Zidovudina, la cuenta de linfocitos T CD4 y de copias virales VIH RNA se asocian con alteraciones de función diastólica o con cardiomiopatía dilatada?

OBJETIVOS GENERALES

1. Determinar la frecuencia de las alteraciones cardiovasculares en pacientes adultos con SIDA de un hospital de concentración de tercer nivel de atención médica en la ciudad de México.
2. Estimar la asociación del estadio de la enfermedad, el tiempo de evolución, el tratamiento con zidovudina, cuenta de linfocitos T CD4 y cuenta de copias virales VIH-RNA con la presencia de alteraciones cardiovasculares.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de alteraciones de la función diastólica y la presencia de cardiomiopatía dilatada en adultos con SIDA de un hospital de concentración de tercer nivel de atención médica, mediante ecocardiografía Doppler.

HIPÓTESIS GENERALES

1. La frecuencia de las alteraciones cardiovasculares en pacientes adultos con SIDA en un hospital de concentración de tercer nivel de atención médica en la ciudad de México es de aproximadamente 35%.
2. La mayor gravedad de la enfermedad, tiempo de evolución o cuenta de copias virales VIH-RNA, así como, la menor cuenta de linfocitos T CD4 o el tratamiento con zidovudina, se asocian en forma independiente con la mayor frecuencia de alteraciones cardiovasculares en pacientes con SIDA.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

1. La frecuencia de las alteraciones de la función diastólica es del 30%, mientras que del 5% para cardiomiopatía dilatada en pacientes adultos con SIDA en un hospital de concentración de tercer nivel de atención médica en la ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social y Hospital de Cardiología "Dr. Luis Méndez", Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social.

TIEMPO DE REALIZACIÓN: De agosto del 2000 a agosto de 2001.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Transversal comparativo.

UNIVERSO DE TRABAJO: Pacientes con VIH SIDA atendidos en el hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza".

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA.
2. Mayores de 16 años.
3. De uno u otro sexo.
4. Tiempo de diagnóstico igual o mayor a 1 año.
5. Consentimiento firmado por el paciente y/o familiares legalmente acreditados.

Criterios de exclusión

1. Antecedente de alcoholismo crónico.
2. Antecedente de enfermedad coronaria, cardiopatía valvular, hipertensión arterial, enfermedades sistémicas (desnutrición, diabetes o enfermedades reumatológicas, neurológicas y neoplásicas), cardiopatías congénitas y/o cor pulmonale.

Criterios de eliminación

1. Datos incompletos del expediente clínico o del ecocardiograma.

VARIABLES

Variables dependientes:

Cardiomiopatía dilatada (definición ecocardiográfica)

Cardiopatía caracterizada por dilatación ventricular y función sistólica deteriorada, y; donde desde el punto de vista ecocardiográfico existe incremento del diámetro y volumen telediastólicos (Índice de volumen telediastólico $>80 \text{ mL/m}^2$) del ventrículo izquierdo (VI) con una disminución de la fracción de acortamiento e hipocinesia difusa del VI (fracción de expulsión menor al 45%), adelgazamiento de las paredes del VI e incremento en la separación del punto E a septum ^{5,10,60}.

Escala de medición: nominal, dicotómica

Categoría: presencia, ausencia

Función diastólica

Se evaluó mediante ecocardiografía Doppler con la determinación de la velocidad de la onda E y de la onda, la relación entre ambas, el tiempo de desaceleración de onda E y el tiempo de relajación intraventricular.

Escala de medición: nominal, dicotómica

Categoría: *Función diastólica normal.* El espectro Doppler normal de la diástole inicia con la apertura valvular mitral o tricuspídea (v.gr. onda E) y seguida por la fase de llenado rápida o desaceleración de la velocidad de la onda E. La presión ventricular diastólica declina hasta el pico de la onda E y luego se incrementa con la disminución de las velocidades de la onda E, reflejo de la progresiva equidad entre las presiones ventricular y auricular.

Posteriormente el llenado ventricular termina con una contracción auricular y se refleja como un incremento en la velocidad transmitral (onda A).

Disfunción diastólica: Trastorno de la función del ventrículo izquierdo durante la diástole. Para ello, han sido designados como: alteración de la relajación, patrón restrictivo y patrón pseudonormalizado ^{38-41, 43-48}.

Tipos de disfunción diastólica

a) *Alteración de la relajación (patrón de tipo I):* el tiempo de relajación isovolumétrica es prolongado (>100 mseg), y el tiempo de desaceleración está prolongado (>250 a 300 mseg). La relación entre las ondas E y A (E/A) es menor a lo normal, < 0.8.

b) *Alteración restrictiva (patrón de tipo II):* el tiempo de relajación isovolumétrica está acortado (<60 a 90 mseg). La velocidad de llenado temprano es dominante y la contribución auricular (A) es menor, esto es que la onda E es mayor y la relación E/A se incrementa (>1.2). Se acorta el tiempo de desaceleración de la onda E (<150 mseg).

c) *Pseudonormalizado:* la velocidad de la onda E es mayor que la velocidad de la onda A (relación E/A =1-2) con una desaceleración más rápida del flujo mitral (<190 ms).

Variables independientes:**Tiempo de evolución de la enfermedad**

Duración en años desde el diagnóstico establecido de VIH SIDA hasta el momento de la realización del ecocardiograma.

Escala de medición: cuantitativa, de intervalo.

Categoría: número de años.

Tipo de tratamiento antiretroviral

Prescripción al paciente en su esquema de medicamentos antiretrovirales de cualquiera de los siguientes fármacos: Zidovudina, Lamivudina, Ritonavir, Zalcitabina, Didanosina, Stavudina, Indinavir, Nelfinavir, Nevirapina, Saquinavir, Efavirenz y/o Abacavir. Se registró el tratamiento dado durante, por los menos, dos meses previos a la realización del ecocardiograma; esta información se obtuvo del expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa en escala nominal, dicotómica.

Categoría: prescripción o no de cualquiera de los fármacos: Zidovudina, Lamivudina, Ritonavir, Zalcitabina, Didanosina, Stavudina, Indinavir, Nelfinavir, Nevirapina, Saquinavir, Efavirenz y/o Abacavir.

Cuenta de linfocitos T CD4

Resultado de la cuantificación del número de células de linfocito T CD4, obtenido de una muestra de sangre periférica, cuantificada en células por mm^3 . Esta información se obtuvo del expediente clínico, se incluyó la evaluación realizada dentro de los dos meses, antes o después, de la realización del ecocardiograma.

Escala de medición: cuantitativa, de razón.

Categoría: células/mL.

Cuenta viral de copias VIH RNA

Resultado de la cuantificación del número de copias virales de RNA del virus de inmunodeficiencia humana en una muestra de sangre periférica cuantificada en partículas por microlitro cúbico. Esta información se obtuvo del expediente clínico, se incluyó la evaluación realizada dentro de los dos meses, antes o después, de la realización del ecocardiograma.

Escala de medición: cuantitativa, de razón.

Categoría: copias/mL.

Clasificación de la enfermedad

Determinación del estadio clínico de acuerdo con la clasificación del Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta para enfermos con VIH²⁸, realizada por el médico tratante. Esta información se obtuvo del expediente clínico, se incluyó la evaluación realizada dentro de los dos meses, antes o después, de la realización del ecocardiograma.

Escala de medición: cualitativa, ordinal.

Categoría: A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3.

Variables universales

Sexo

El tipo de sexo aportado por datos del expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa en escala nominal, dicotómica.

Categoría: Masculino o Femenino.

Edad

La cifra en años de edad aportada por el expediente clínico.

Escala de medición: cuantitativa, discreta.

Categoría: años.

Tamaño de muestra

Mediante el programa EpiInfo versión 2000 de la CDC de Atlanta, EUA, se calculó el tamaño de muestra para un estudio de prevalencia. Considerando que el número de pacientes con VIH-SIDA en del Hospital de Infectología del Centro Médico "La Raza" es de 1000 pacientes, y con una frecuencia esperada de la disfunción diastólica fue de 30% y de la disfunción sistólica fue de 10%, pero tomando en cuenta el peor resultado con 20 y 5% de frecuencia, respectivamente. Se estimó con un nivel de confianza del 95% con el resultado de ser 75 pacientes para encontrar disfunción diastólica y 121 para disfunción sistólica. La asociación de variables independientes no se tomó en cuenta para el cálculo del tamaño de la muestra.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas se utilizó estadística no paramétrica puesto que no tuvieron distribución normal. Como medida de tendencia central se calculó mediana y, como medida de dispersión, los límites intercuartílicos (LIQ), cuartiles 25 y 75%. Para las cualitativas se calcularon frecuencias simples y porcentajes.

Estadística inferencial. Para la comparación de variables cualitativas entre grupos se utilizó la prueba Chi-cuadrada. Para las variables cuantitativas, la prueba U-Mann Whitney para comparación de dos grupos independientes. Para la comparación de dos o más grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis; en caso de existir diferencia estadística y, para determinar la diferencia

entre grupos (prueba post-hoc), se usó U-Mann Whitney. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo.

Se desarrollaron diferentes modelos de análisis de regresión logística, tipo condicional y hacia atrás, para evaluar la asociación de las anomalías detectadas por ecocardiografía con las diferentes características de los pacientes. Las variables incluidas en los modelos se seleccionaron del análisis bivariado, todas aquellas con un valor de $p < 0.25$ entraron a los diferentes modelos. A partir de este análisis, se obtuvieron razón de momios (RM) y los intervalos de confianza de 95% (IC95%).

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Selección de los pacientes

1. Se revisó la lista de pacientes registrados en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza hasta el año de 2001.

2. Los pacientes que cumplieron con los criterios de selección fueron captados después de haber recibido su consulta programada; el Dr. Manuel Pacheco Ruelas les invitó a participar en el estudio.

3. Los pacientes que aceptaron su inclusión en el estudio firmaron la carta de consentimiento informado (Anexo 3) y se les solicitó acudir al departamento de Gabinetes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI para la realización del ecocardiograma.

4. Para determinar la existencia de diferencias clínicas entre los pacientes que se les realizó el ecocardiograma con el resto de la población, se seleccionaron pacientes en quienes no se realizó el ecocardiograma. Los expedientes de estos pacientes fueron seleccionados obtenidos según el número de afiliación, incluyéndose los primeros 150 casos que estaban vigentes, es decir, que habían acudido durante los seis meses previos a la realización del estudio al hospital.

Evaluación ecocardiográfica

1. El estudio ecocardiográfico fue realizado por dos ecocardiografistas con entrenamiento similar para la obtención de las mediciones. Ambos tenían dos años de adiestramiento en ecocardiografía, y antes del inicio del estudio, un año de actividad profesional. Para comenzar la evaluación ecocardiográfica, ambos evaluadores acordaron los criterios para la

identificación de los pacientes con disfunción sistólica o diastólica. En el momento de la realización del ecocardiograma estos evaluadores desconocían los datos clínicos del paciente.

2. Se utilizó un ecocardiógrafo SONOLAYER de la compañía TOSHIBA modelo SSH64A con modo M, bidimensional y doppler continuo y pulsado con transductor sectorial de 2.5 MHz.

Procedimiento

- a. El paciente en decúbito lateral izquierdo fue explorado por ecocardiografía bidimensional, modo M y Doppler onda pulsada para lograr la definición estructural y funcional del corazón.
- b. Se inició con una proyección eje corto longitudinal para el cálculo de la fracción de expulsión, fracción de acortamiento, diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo, diámetro diastólico del ventrículo derecho.
- c. En proyección cuatro cámaras (apical eje longitudinal) se tomó un volumen muestra por Doppler onda pulsada para cuantificar el flujo mitral transvalvular del ventrículo izquierdo. De esta forma se clasificó el patrón de llenado de acuerdo a la magnitud de la onda E y A, relación de ambas, tiempo de relajación isovolumétrico y el tiempo de desaceleración E. La presión sistólica de la arteria pulmonar se midió por regurgitación transtricuspidéa.

Recolección de variables del expediente clínico

La edad, sexo, cuenta de linfocitos T CD4, la cuenta viral VIH-RNA, estadio clínico CDC y el tratamiento antiretroviral utilizado se obtuvieron de los

expedientes clínicos del Hospital de Infectología. Al momento de la recolección, los datos deberían haber sido realizados dentro de los dos meses previos a la realización del ecocardiograma. Esta información la obtuvo el tesista quien desconocía el resultado de la evaluación ecocardiográfica.

Método de medición de CD4 y VIH RNA

Los resultados de la cifra de linfocitos T CD4 y cuenta viral VIH RNA provienen de la prueba por inmunofluorescencia con citometría de flujo (Becton Dickinson) y por prueba de ELISA, respectivamente. Durante el periodo de estudio, ambas pruebas fueron realizadas en el Laboratorio Central del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza".

Uso de los resultados de la evaluación ecocardiográfica

Con el fin de informar al médico tratante del Hospital de Infectología del resultado de la evaluación cardiovascular encontrada durante el estudio, en el expediente clínico se integró el resultado por escrito en la misma solicitud que sirvió de derivación al Hospital de Cardiología. Si el médico tratante lo consideró necesario enviaba a los pacientes para su atención por el departamento de Cardiología del Centro Médico Nacional "La Raza".

ASPECTOS ÉTICOS

1. Previo al inicio del estudio, se recibió la autorización por el Comité de Investigación del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza".
2. Se siguieron las consideraciones de la carta de declaraciones de Helsinki; el estudio consistió básicamente en la realización de ecocardiografía Doppler color y bidimensional a los pacientes. Este procedimiento no involucra la alteración de la integridad funcional y orgánica por lo que se solicitó el consentimiento verbal de los pacientes, manifestándoles los riesgos y beneficios al aceptar su ingreso al estudio (Anexo 3).
3. Durante el estudio la información tuvo confidencialidad; los resultados fueron solamente del conocimiento del paciente y médico tratante.

RESULTADOS

Durante el periodo de agosto de 2000 a agosto de 2001, se atendieron 500 pacientes en el Hospital de Infectología de "La Raza" los cuales fueron invitados a participar en el estudio. Solamente se realizó ecocardiograma a 115 pacientes. Independiente a este grupo, 123 pacientes fueron seleccionados como grupo de comparación y no se les realizó ecocardiograma (Figura 3).

Características de los pacientes con y sin realización del ecocardiograma.

En el Cuadro 1 se comparan las características de los pacientes en quienes se les realizó y en quienes no se les realizó el ecocardiograma. La mediana de edad para el grupo estudiado fue de 38 años (LIQ 33-45 años) siendo la mayoría hombres (90%). La mediana del tiempo de evolución de la enfermedad fue de cinco años (LIQ 3-8 años) con un mayor porcentaje de pacientes en estadio CDC C3 (70%). La mediana de linfocitos T CD4 fue de 386 cels./ml (LIQ 255 - 578 cels/mL) y, de copias VIH-RNA de 4180 copias/mL (LIQ 0 - 46825 copias/mL).

Desde el punto de vista estadístico, la mayoría de las características estudiadas fueron similares entre los dos grupos; sin embargo, el grupo de estudio tuvo una cuenta de linfocitos CD4 mayor, mientras que la carga viral fue estadísticamente inferior.

Prevalencia de alteraciones cardiovasculares

De acuerdo con los resultados de la evaluación cardiovascular, la mayoría de los pacientes 73/115 (63.5%) tuvieron una evaluación

ecocardiográfica considerada normal; 35 (30.4%) tuvieron disfunción diastólica y sólo siete (6.1%) cardiomiopatía dilatada.

Entre los pacientes con disfunción diastólica, 22 (70%) correspondieron al tipo de alteración en la relajación ventricular izquierda; (10) 28% al tipo de alteración en la restricción y tres (2%) con patrón pseudonormalizado.

Características entre los pacientes con y sin alteraciones ecocardiográficas

La información sobre las características de los pacientes en quienes se realizó el ecocardiograma, pudieron ser obtenidas en 113/115 y en dos pacientes con cardiomiopatía no obtuvimos la información.

Al comparar las características de los pacientes de acuerdo al tipo de hallazgo ecocardiográfico, se observó que la edad, tiempo de evolución de la enfermedad y en el estadio (clasificación por el CDC) fueron diferentes. Como se observa en el Cuadro 2, los pacientes del grupo con alteración en la relajación ventricular, tuvieron una edad estadísticamente mayor que el resto de los grupos; y lo mismo se observó para el tiempo de evolución de la enfermedad.

Al comparar las proporciones de pacientes por la clasificación de la enfermedad, aunque la mayoría estuvieron clasificados como C3, el grupo con ecocardiografía normal tuvo una mayor proporción de pacientes en los tres estadios A y en el B1.

El tratamiento antirretroviral que recibían los pacientes al momento de hacer el estudio se describe en el Cuadro 3. Se observa que el fármaco que con mayor frecuencia se utilizaba era zidovudina (66 /113 [58.4%] pacientes),

seguido de lamivudina (55, 48.6%) y saquinavir (48, 42.4%). Mientras que los menos utilizados fueron nelfinavir, abacavir y efavirenz.

Al comparar las proporciones de uso de antirretrovirales por tipo de alteración cardiovascular, no se encontró diferencias. Sin embargo, para saquinavir, didanosina y efavirenz la diferencia fue significativa ($p = 0.024$, 0.006 y 0.034 , respectivamente). Debido a la diferencia entre la proporción de los estadios de la enfermedad, se realizó la comparación de los tratamientos entre los pacientes con estadio C3, ya que fue el grupo más numeroso. En este subgrupo no hubo diferencia en el tipo de tratamiento por tipo de alteración cardiovascular ($p = 0.33$).

En la Figura 4 se muestra la distribución de la cuenta T CD4 por tipo de hallazgo ecocardiográfico. Llama la atención que el grupo con patrón de restricción pareciera tener la mayor cuenta. En lo que corresponde al número de copias virales VIH RNA, el grupo CMD tuvo una mayor cuenta de copias que el resto de los grupos (Figura 5). Al comparar la cuenta de copias virales y de linfocitos se observó una correlación inversamente proporcional (Figura 6, $r = -0.44$; $p < 0.0001$).

Análisis multivariado

Para determinar la posible asociación de las variables estudiadas con las alteraciones cardiovasculares, se realizaron varios modelos de análisis multivariado con las variables que en el análisis bivariado fueron significativas; en el Cuadro 4 se presentan los diferentes modelos por tipo de alteración ecocardiográfica. El primer modelo se realizó con la comparación de las características del grupo con patrón normal con todo el grupo de pacientes ($N =$

35) que tuvieron alteraciones de la función diastólica ("patrón anormal"). Así, la mayor edad (RM = 1.057; IC95% 1.005-1.113) se asoció con alteración de la función diastólica, mientras que los pacientes del sexo masculino tuvieron menor probabilidad de desarrollar esta alteración (RM = 0.20; IC95% 0.04-0.94). También, el tratamiento con Saquinavir (RM = 3.535; IC95% 1.38 - 9.04) y el mayor tiempo de evolución (RM = 1.187; IC95% 1.048-1.345) se asociaron con el patrón anormal de función diastólica.

Posteriormente se realizaron modelos por tipo específico de alteración cardiovascular. La alteración de la relajación se asoció con la mayor edad (RM 1.120, IC95% 1.052-1.192) y tiempo de evolución (RM 1.277, IC95% 1.089-1.497). En contraste, ninguna de las variables que se integraron a los modelos de los grupos con patrón de restricción y pseudonormalizado se encontraron asociadas con la alteración. Sin embargo, conviene señalar que el tratamiento con saquinavir tuvo una RM = 3.075, lo cual no fue estadísticamente significativa.

El modelo que correspondió al grupo de CMD mostró que el número de copias VIH-RNA tuvo significancia estadística ($p = 0.045$), a pesar de tener una RM = 1.0. El resto de las variables estudiadas, incluyendo el tratamiento con zidovudina, no tuvieron asociación.

DISCUSIÓN

El SIDA es considerado como un problema relevante en salud pública. La enfermedad es provocada por el virus de inmunodeficiencia humana y la evolución de la enfermedad puede incluir diferentes tipos de infecciones oportunistas y enfermedades neoplásicas. El avance en el tratamiento con fármacos antirretrovirales, incluidos en los protocolos de terapia antiretroviral de alta eficacia (High Active Antiretroviral Therapy, HAART), ha influido para una mejor supervivencia y con ello, la aparición de enfermedades o afectación a órganos que se relacionan con el tratamiento o con la misma enfermedad, y que se presentan en pacientes con períodos más prolongados de sobrevida ²⁵.

En pacientes con SIDA, se han detectado trastornos cardiovasculares que pueden ser problemas estructurales o funcionales. A partir de los primeros casos reportados de estudios de autopsia ^{9,10}, la alteración más frecuentemente buscada ha sido la cardiomiopatía dilatada; sin embargo, a partir de los años 90's también se han identificado casos con disfunción diastólica. La mayor información sobre cardiomiopatía dilatada en los pacientes con SIDA puede explicarse por su asociación con un peor pronóstico ³⁷.

Frecuencia de alteraciones de función sistólica y diastólica

En los estudios realizados sobre la afección de la función sistólica, tales como hipocinesia generalizada, dilatación ventricular o cardiomiopatía dilatada se ha encontrado que su frecuencia varía entre 4.3 y 40%. Sobre este tema no existen reportes en población latinoamericana. De esta forma, el presente estudio tuvo como primer objetivo determinar la frecuencia de alteraciones sistólica y la diastólica de la función cardíaca, en población mexicana

infectados por el virus VIH de un hospital de concentración. Se detectaron por ecocardiografía siete pacientes con cardiomiopatía dilatada, con lo cual la prevalencia en los 115 pacientes estudiados fue del 6.1%. A diferencia del resto de los pacientes incluidos en este estudio, donde no se detectaron casos con alteración en su clase funcional, tres de los siete pacientes tenían clase funcional II de NYHA (New York Heart Association) y una paciente, clase funcional III.

Si bien, la prevalencia de cardiomiopatía encontrada en este estudio es similar a lo reportado por otros autores, conviene mencionar que el diagnóstico de cardiomiopatía que en otros estudios se basó en la identificación de hipocinesia y dilatación del ventrículo izquierdo pero sin especificar los criterios con los que se definieron estas alteraciones^{11,17-19}, las prevalencias detectadas de CMD fueron del 17 al 27%. En otro estudio utilizando a la hipocinesia o a la dilatación ventricular como alteración de la función sistólica, se encontró una prevalencia del 23%²². Otros autores encontraron la prevalencia del 29%, donde solo se tomó a la fracción de acortamiento como parámetro de disfunción sistólica²⁰. Se ha documentado que cuando se utilizan criterios no tan estrictos, como los descritos, generalmente aumenta el número de pacientes con diagnósticos falsos positivos de CMD⁵⁶. En el presente estudio el criterio utilizado para el diagnóstico de CMD fue mediante el incremento del diámetro y volumen telediastólicos (índice de volumen telediastólico >80 mL/m²) del ventrículo izquierdo (VI) con una disminución de la fracción de acortamiento e hipocinesia difusa del VI (fracción de expulsión menor al 45%), adelgazamiento de las paredes del VI e incremento en la separación del punto E a septum⁶⁰, lo cual hace un diagnóstico más específico. En los estudios de

Himmelman y cols.²¹, Jacob y cols.²³, Currie y cols.²⁵ y en el de Barbaro y cols.²⁶, utilizaron estos mismos criterios, y al igual que en este estudio, las prevalencias fueron bajas, del cuatro al 11%.

Otro de los elementos para la evaluación de la función cardiovascular, es la función diastólica. Se conoce que en los pacientes con cardiomiopatía⁴⁹ o con cardiopatía isquémica^{50,51} que cursan con disfunción diastólica tienen un peor pronóstico. En este estudio encontramos que, en forma global, el 30.9% de los pacientes estudiados tuvieron disfunción diastólica. En estudios anteriores, la evaluación de la función diastólica en pacientes con SIDA se ha hecho con la medición de relación E/A, el TRIVI, la duración de llenado temprano, velocidad de flujo máximo mitral temprano (E) y/o desaceleración de onda E^{29,30-34}. La frecuencia del 34.6% de alteraciones detectadas por Barbaro y cols.³⁰ fue mediante la evaluación de TRIVI, velocidades E y A. Longo-Mbenza y cols.³¹ encontraron en 49 pacientes portadores de VIH o SIDA, un 86% de disfunción diastólica, utilizando estas tres mediciones, pero estos resultados los basan en la comparación con sujetos normales, más no con los valores considerados como de alteración de la función diastólica. Esto ocasiona incremento en sensibilidad pero pérdida en su especificidad y a su vez mayor cantidad de casos falsos positivos⁵⁶. En el estudio de Cardoso y cols.³² la frecuencia fue del 63% utilizando los criterios más estrictos.

En nuestro estudio, los pacientes con disfunción diastólica también se clasificaron de acuerdo a los diferentes tipos propuestos por Little y cols⁵³. Se encontró que del total de pacientes, un 19.4% presentaron patrón de alteración de relajación, patrón de restricción en 8.8% y, patrón pseudonormal en 2.6%. Esta misma clasificación la utilizaron Cardoso y cols. con 98 pacientes y

encontraron 49% con patrón de alteración de la relajación, 10% con patrón de restricción y 4% con patrón pseudonormal ³². Esta alta frecuencia de alteraciones en el primer patrón contrasta con los hallazgos observados en la presente serie. Conviene mencionar que 36% de los pacientes del grupo de Cardoso y col., tenían una cifra de linfocitos T CD4 $\leq 100/\text{mm}^3$, mientras que en los pacientes del presente estudio 25% tenían cifras $\leq 255/\text{mm}^3$, y 6.1% menos de 100.

En el estudio de Hernández-Hernández y col.³⁵ usando la misma clasificación en 125 pacientes, se encontraron algunos datos similares a lo reportado en la presente serie, 13% tuvieron el patrón de alteración de relajación y sólo un paciente cursó con patrón restrictivo. En aquel estudio 35% de los pacientes tenían una cifra de linfocitos T CD4 entre 200-500 cel./mm³ en contraste, la mayoría de los pacientes (57%) de la presente serie tenían esta cifra. Por tipo de disfunción diastólica, 11/22 pacientes con alteración de la relajación tenían estas cifras de células CD4 en este estudio.

El estado inmune de los pacientes estudiados se encontró más deteriorado que aquellos sin ecocardiograma (Cuadro 1), lo que pudo representar un sesgo de selección de la muestra y que las alteraciones cardiovasculares hubieran sido más frecuentes si el grupo con ecocardiograma fuese similar al que no se realizó.

Factores asociados a disfunción sistólica y diastólica

Además de infecciones oportunistas, bacterianas o virales, y las enfermedades neoplásicas se ha tratado de asociar al estadio clínico CDC, que evalúa las enfermedades concomitantes, la deficiencia linfocitaria y la replicación viral VIH RNA, con la presencia de alteraciones cardiovasculares.

En este estudio se investigaron algunas características de los pacientes para determinar su posible asociación con la disfunción sistólica o diastólica. Las variables analizadas fueron edad, tiempo de evolución de la enfermedad, estadio CDC, número de copias virales VIH-RNA y número de linfocitos T CD4. Estas características, a excepción de número de copias VIH RNA, se han sugerido que están relacionadas con las alteraciones cardiovasculares, predominantemente las de tipo sistólico^{18,20,22-24,26,36}.

Para realizar este análisis se tomó en cuenta el diagnóstico ecocardiográfico, tanto por alteración de la función sistólica como diastólica; y de esta última, por subtipos. Una de las variables estudiadas con CMD fue el estadio clínico CDC, aunque en el análisis bivariado (Cuadro 1) hubo una diferencia entre la proporción de sujetos con CMD por estadio, en comparación con el grupo normal, no se encontró significancia en el modelo de regresión ($p = 0.323$). Fink y cols. tuvieron hallazgos similares¹¹.

Un resultado esperado^{54,55} era la correlación inversa entre el número copias virales y el número de linfocitos T CD4 ($r = -0.444$). Al igual que en este estudio, otros autores han evaluado si el número de linfocitos CD4 se asocian con CMD; en el reporte de Akhras y cols.²⁴ no hubo relación entre la cuenta CD4 y CMD. En cambio, Levy cols.²² y Herskowitz y cols.³⁶ encontraron que los pacientes con cifras linfocitarias menores de $100/\text{mm}^3$ tuvieron mayor frecuencia de CMD. Esto mismo lo reportaron Barbaro y cols., pero considerando una cifra $< 400 \text{ cel./mm}^3$. En el presente estudio 3/5 pacientes con CMD tenían una cifra menor de 400 cel./mm^3 y; los otros dos pacientes, una cuenta menor a 100 cel./mm^3 . Pero en el modelo de análisis

multivariado los resultados no apoyaron la asociación entre la cifra de linfocitos T CD4 y CMD (Cuadro 4).

Un hallazgo que no está descrito en estudios anteriores, fue la asociación estadísticamente significativa de CMD con el mayor número de copias virales VIH RNA. Los pacientes con mayor replicación viral o con respuesta baja al tratamiento antirretroviral tuvieron con mayor frecuencia alteración de la función sistólica. Al realizar el análisis multivariado (Cuadro 4) se encontró que aunque hubo diferencia estadística, el riesgo estimado tuvo una RM = 1.0. La diferencia desde el punto de vista estadístico se explica sólo por el mayor número de copias virales en el grupo con CMD, y el no encontrar la magnitud de efecto porque el número de casos es pequeño (cinco) y porque los valores entre ambos grupos se traslapan (Figura 5). Desde el punto de vista biológico, se ha sugerido que el VIH en el corazón modifica las células miocárdicas, lo que explicaría que una mayor carga viral produce CMD. Barbaro y cols.²⁸ encontraron secuencias de ácido nucleico del VIH en 58/63 (76%) casos con CMD, y de 36/63 casos (57%) con diagnóstico histológico de miocarditis y CMD por eco.

Algunos autores han asociado el tratamiento farmacológico con CMD. Himelman y cols.²¹ encontraron que el 50% de sus pacientes con CMD habían sido tratados con zidovudina. Jacob y cols.²³ afirman no haber encontrado diferencias entre los pacientes tratados y no tratados con zidovudina pero, en su publicación no dieron a conocer los datos obtenidos donde basan su afirmación. Barbaro y cols.²⁶ reportaron que el tratamiento con zidovudina fue más frecuente en 51 de los 76 pacientes diagnosticados con CMD y que tenían cifras de linfocitos CD4 menores de $400/\text{mm}^3$; en cambio, ningún paciente con

cifras mayores de $400/\text{mm}^3$ con tratamiento con zidovudina tuvo CMD. En nuestro estudio, donde sólo se consideró el tipo de tratamiento recibido al momento del estudio, sin tomar en cuenta el tiempo o dosis acumulada, no se encontró asociación entre zidovudina y CMD (1/5 pacientes). Por último, Jacob y cols. no encontraron que la dosis total acumulada de zidovudina estuviera asociada con CMD ²³.

En lo que corresponde a la función diastólica, algunos factores que se asociaron en este estudio con el patrón anormal de función diastólica fue el mayor tiempo de evolución, el sexo masculino y la mayor edad. Para el patrón de alteración de la relajación la asociación se presentó con el mayor tiempo de evolución (RM 1.227, IC95% 1.089-1.497) y la mayor edad (RM 1.120, IC95% 1.052-1.192). Estos hallazgos no habían sido descritos en otros estudios con pacientes con SIDA; pero en otras enfermedades como la hipertensión arterial sistémica, el tiempo de evolución de la enfermedad, la mayor edad y el sexo masculino se han asociado con la presencia de disfunción diastólica ⁵². Se ha descrito en sujetos normales que la disfunción diastólica, principalmente la relación de llenado máximo, es proporcional a la edad ⁴⁰.

Por otro lado, a pesar que el 73% del grupo de pacientes con alteración de la relajación y el 60% de los pacientes de restricción se encontraban en un solo estadio C3 de CDC, no se encontró asociación con este tipo de alteraciones. Hernández-Hernández ³⁵ utilizaron la cifra de linfocitos para clasificar en grupos similares a los empleados por CDC en sus estadios y encontraron patrón de alteración de relajación en aquellos pacientes con cuenta linfocitaria menor de $200/\text{mm}^3$, los cuales constituyeron el 68% de los pacientes con disfunción diastólica.

Un hecho que llamó la atención al realizar el análisis multivariado fue que en el primer modelo multivariado que comparó a todo el grupo de pacientes con alteración diastólica (independientemente del tipo) con el grupo sin alteraciones cardiovasculares, se encontró una asociación significativa con el tratamiento con saquinavir (RM 3.535, IC95% 1.382-9.041). Sin embargo, con los modelos por tipo de alteración diastólica (Cuadro 4), la asociación no fue significativa; pero el hecho de encontrar que en los tres grupos tuvieron una RM mayor de 2.6 hacen suponer que por el número de casos por subtipo no se encontró la asociación. Si en realidad existe tal asociación, es posible que al aumentar el número de casos el saquinavir se muestre como factor independiente asociado a disfunción diastólica, sobretodo para el grupo de restricción. Como se muestra en el Cuadro 3, la proporción del uso de saquinavir siempre fue mayor en cualquiera de los tres tipos de disfunción diastólica que el grupo sin trastornos cardiovasculares. Aunque el saquinavir se ha relacionado con otras complicaciones como gastrointestinales (20%), hematológicas (6%), neurológicas (5%), hemáticas (3%) y dérmicas (2.2%)^{61,62}, hasta el momento no hay reportes de casos con trastornos cardiovasculares. Sólo Cardoso y cols. han evaluado la relación del tratamiento antiretroviral (zidovudina) en pacientes con alteraciones de la función diastólica; estos autores no encontraron asociación alguna³².

Limitantes del estudio

La frecuencia de las alteraciones funcionales, aunque similar a algunos estudios, puede ser que no sea real, ya que de la población de pacientes con SIDA en el Hospital de Infectología no fue similar al grupo estudiado (Cuadro

1). En el grupo estudiado la carga viral y la cuenta de linfocitos CD4 en el momento de la realización fueron estadísticamente diferentes, lo que establece un sesgo de selección, ya que los pacientes estudiados tenían mayor afectación del estado inmunitario. Conviene mencionar que esta diferencia se dio, a pesar que la proporción de pacientes con y sin alteraciones cardiovasculares desde el punto de vista de la clasificación del CDC, fue similar. A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos son muy similares a los de otros autores, donde se han incluido un mayor número de sujetos.

Por otro lado, en este estudio también se trató de encontrar factores asociados con las alteraciones cardiovasculares, sin embargo, el diseño del estudio (transversal comparativo) utilizado es el tipo de estudio con menor fuerza para establecer asociaciones causales ⁵⁷. Además, por la forma de recolección de información no se puede establecer la relación con dosis-respuesta y la temporalidad, con respecto a los hallazgos del tratamiento antiretroviral con saquinavir, tiempo de evolución de la enfermedad y número de copias VIH RNA. Sin embargo, como ya se comentó, los resultados desde el punto de vista estadístico apoyan la necesidad de estudios con mejores diseños para determinar si estas variables se asocian con la disfunción diastólica en pacientes con SIDA.

A pesar de los problemas del diseño, algunos de los resultados fueron consistentes con otros estudios, como los hallazgos relacionados con la falta de asociación con zidovudina o con estadio clínico CDC. La asociación de una mayor de carga viral en pacientes con CMD, de alguna manera también puede

apoyarse por la evidencia de ácido nucleico del VIH en células miocárdicas con miocarditis y CMD (plausibilidad biológica)⁵⁷.

Implicaciones clínicas y perspectivas

La frecuencia de las alteraciones de función sistólica y diastólica confirma lo informado en otros estudios, la frecuencia en disfunción diastólica se presenta en aproximadamente un tercio de los pacientes. Esta alta frecuencia se considera de relevancia clínica por las implicaciones en el pronóstico, ya sea hacia disfunción sistólica o la muerte. Considerando que el mayor tiempo de evolución se asoció con estas alteraciones, se propone que los pacientes con SIDA con más de dos años se realicen evaluaciones ecocardiográficas, por lo menos una vez al año.

Debido a que el número de copias virales VIH RNA o la cuenta de linfocitos CD4 se han asociado con la presencia de CMD, sería conveniente que todos los pacientes con mayor afectación de esta respuesta inmune tuvieran una evaluación ecocardiográfica con una vigilancia estrecha mayor posterior.

Por último, debido a que el saquinavir en los esquemas de tratamiento es fundamental⁵⁸, es necesario realizar estudios con un mayor número de casos, para determinar si efectivamente tiene relación con alteraciones de la función diastólica.

Conclusiones

1. En población mexicana de un hospital de referencia, la frecuencia de la cardiomiopatía dilatada (CMD) es de alrededor del 6%; y mientras para disfunción diastólica del 31%.
2. Entre los patrones de disfunción diastólica, el patrón más frecuente es el de alteración en la relajación, seguido por el patrón de restricción y el patrón pseudonormal.
3. Existe asociación de un mayor número de copias virales y una menor cuenta de linfocitos CD4 VIH con CMD; por lo que ambos parámetros son útiles para identificar a sujetos con mayor riesgo de CMD.
4. Los factores que parecen estar asociados con alteraciones de la función diastólica son: el tratamiento con saquinavir (principalmente asociado en el grupo con patrón restrictivo), el mayor tiempo de evolución, el sexo masculino y la mayor edad.
5. Se sugiere la realización de estudios con mejores diseños para evaluar los factores de riesgo asociados a disfunción diastólica, poniendo especial atención al tratamiento con saquinavir.
6. La alta frecuencia de alteraciones de la función cardiovascular y sus implicaciones en el pronóstico en pacientes con SIDA, hace necesaria la vigilancia para la detección de este tipo de alteraciones principalmente en aquellos con mayor deterioro de la respuesta inmune a la infección viral.

REFERENCIAS.-

1. INEGI. Cuaderno de Información estadística del Sector Salud y Seguridad Social. México. 1999.
2. Magis-Rodríguez C, Bravo-García E, Rivera-Reyes P. "La Respuesta Mexicana al SIDA: Mejores Prácticas. El SIDA en México en el año 2000". ONUSIDA/CONASIDA/Secretaría de Salud.
3. Report of WHO/ISFC. Task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44: 672-3.
4. Abelman WH. Incidence of dilated cardiomyopathy. *Postgrad Med J* 1985; 61: 1123-4.
5. Dec WG, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1994; 331: 1564-75.
6. Komajda M, Jais JP, Reeves F, Goldfarb B, Bouhour JB, Juillieres Y, et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11:824-31.
7. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani EF, Tajik AJ, Brondenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-31.
8. Surgrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, Ballard DJ, Fuster V, Gersh BJ. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy: a population-based study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 117-23.
9. Silver MA, Macher AM, Reichert CM, Levens DL, Parrillo JE, Longo DL, et al. Cardiac involvement by Kaposi's sarcoma in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Am J Cardiol* 1984; 53: 983-5.
10. Cohen IS, Anderson DW, Virmani R, Reen BM, Macher AM, Sennesh J, et al. Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1986; 315: 628-30.
11. Fink L, Reichek N, St John Sutton MB. Cardiac abnormalities in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1161-3
12. Reintano J, King M, Cohen h, El-Sadr W, Rubber S, Steinberg J. Cardiac involvement in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS prodrome. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 525.

13. D'Cruz IA, Sengupta EE, Abrahams C, Reddy HK, Turlapati RV. Cardiac involvement, including tuberculosis pericardial effusion complicating acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Heart J* 1986; 112: 1100-2.
14. Cammarosano C, Lewis W. Cardiac lesions in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 703-66.
15. Issenberg HJ, Charytan M, Rubinstein A. Cardiac involvement in children with acquired immune deficiency. *Am Heart J* 1986; 110: 710.
16. Herskowitz A, Vlahov D, Willoughby S, Chaisson RE, Schulman SP, Neumann DA, et al. Prevalence and incidence of left ventricular immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1993; 71: 955-8.
17. Kinney EL, Wright RJ. AIDS-associated heart disease: is it a distinct entity?. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 220A.
18. Raffanti SP, Chiaramida AJ, Sen P, Wright P, Middleton JR, Chiaramida S. Assessment of cardiac function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1988; 93: 592-4.
19. Corallo S, Mutinelli MR, Moroni M, Lazzari A, Celano V, Repossini A, et al. Echocardiography detects myocardial damage in AIDS: prospective study in 102 patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 887-92.
20. Hecht SR, Berger M, Van Tosh A, Croxson S. Unsuspected cardiac abnormalities in the acquired immune deficiency syndrome. *Chest* 1989; 96: 805-08.
21. Himelman RB, Chung WS, Chernoff DN, Schiller NB, Hollander H. Cardiac manifestations of human immunodeficiency virus infection: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1030-6.
22. Levy WS, Simon GL, Rios JC, Ross AM. Prevalence of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1989; 63: 86-89.
23. Jacob AJ, Sutherland GR, Bird AG, Brettle RP, Ludlam CA, McMillan A, et al. Myocardial dysfunction in patients infected with HIV: prevalence and risk factors. *Br Heart J* 1992; 68: 549-53.

24. Akhras F, Dubrey S, Gazzard B, Noble MIM. Emerging patterns of heart disease in HIV infected homosexual subjects with and without opportunistic infections; a prospective colour flow doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1994; 15: 68-75.
25. Currie PF, Jacob AJ, Foreman AR, Elton RA, Brettle RP, Boon NA. Heart muscle disease related to HIV infection: prognostic implications. *BMJ* 1994; 309: 1605-07.
26. Barbaro G, DiLorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *N Eng J Med* 1998; 339: 1093-9.
27. Reilly JM, Cunnion RE, Anderson DW, O'Leary TJ, Simmons JT, Lane HC, et al. Frequency of myocarditis, left ventricular dysfunction and ventricular tachycardia in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 62: 789-93.
28. MMWR. 1993 revised CDC HIV classification system and expanded AIDS surveillance definition for adolescents and adults. *MMWR* 41: RR-17, dec 18, 1992.
29. Coudray N, de Zuttere D, Force G, Champetier de Ribes D, Pourny JC, Antony I, et al. Left ventricular diastolic function in asymptomatic and symptomatic human immunodeficiency virus carriers: an echocardiographic study. *Eur Heart J* 1995; 16:61-7.
30. 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.
31. Longo-Mbenza B, Seghers L V, Vita E Kintoki, Tondoungu K, Bayekula M. Assessment of ventricular diastolic function in AIDS patients from Congo: a Doppler echocardiographic study. *Heart* 1998; 80:184-9.
32. Cardoso J, Moura B, Martins L, Mota-Miranda A, Rocha-Goncalves F, Lecour H. Left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV) infecte patients. *Int J Cardiol* 1998; 63: 37-45.
33. Werneck GL, Mesquita ET, Romeo Filho LJ, Ribeiro ML. Doppler echocardiographic evaluation of HIV-positive patients in different stages of the disease. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73:157-68.

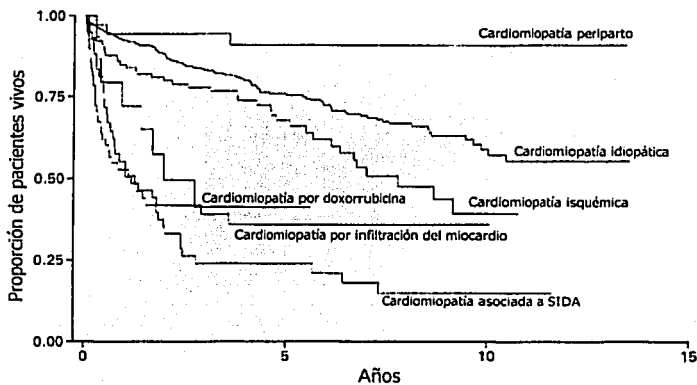
34. Martinez-Garcia T, Sobrino J M, Pujol E, Galvez J, Benitez E, Giron-Gonzalez J A. Ventricular mass and diastolic function in patients infected by the human immunodeficiency virus. *Herat* 2000; 84:620-624.
35. Hernandez-Hernandez F, Gascueña-Rubia R, Escribano-Subias P, Velazquez-Martin MT, Lombera-Romero F, Rubio-Garcia R, et al. Disfunción diastólica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1183-9.
36. Herskowitz A. Cardiomyopathy and other symptomatic heart diseases associated with HIV infection. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 325-31.
37. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clementson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and Long-Term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2000; 342:1077-84.
38. Rakowki H, Appleton C, Chan K-L, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9:736-60.
39. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography: Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clinic Proc* 1989; 64: 71-81.
40. Nishimura RA, Hatle LK, Abel MD, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the Herat: Background and current applications of Doppler echocardiography: Part II. Clinical studies. *Mayo Clinic Proc* 1989; 4: 181-204.
41. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Left ventricular diastolic function: Comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 327-36.
42. Klein AL, Hatle L, Burstow DJ, Seward JB, Kyle RA, Bailey KR. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1017-1026.
43. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1753-60.

44. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: Physics and physiology. *Circulation* 1991; 84:977-90.
45. Chen C, Rodriguez L, Levine RA, Weyman AE, Thomas JD. Noninvasive measurement of the time constant of left ventricular relaxation using the continuous-wave Doppler velocity of mitral regurgitation. *Circulation* 1992; 86:272-8.
46. Nishimura RA, Schwartz RS, Tajik AJ, Homes DR Jr. Noninvasive measurement of rate of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography: validation with simultaneous cardiac catheterization. *Circulation* 1993; 88:146-55.
47. Pai RG, Suzuki M, Heywood JT, Ferry DR, Shah PM. Mitral A velocity wave transit time to the outflow tract as measure of left ventricular diastolic stiffness: Hemodynamic correlations in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 84: 553-7.
48. Yamamoto K, Masuyama T, Doi Y, Naito J, Mano T, Kondo H, et al. Noninvasive assessment of left ventricular relaxation using continuous-wave Doppler aortic regurgitant velocity curve: Its comparative value to the mitral regurgitation method. *Circulation* 1995; 91:192-200.
49. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RH, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota in 1991. *Circulation* 1998; 24: 2282-9.
50. Oh JK, Ding ZP, Gersch BJ, Bailey KR, Tajik AJ. Restrictive left ventricular diastolic filling identifies patients with heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5: 497-503.
51. Pipilis A, Meyer TE, Ormerdo O, Flather M, Sleight P. Early and late changes in left ventricular filling after acute myocardial infarction and the effect of infarct size. *Am J Cardiol* 1992; 70:1397-1401.
52. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-6.
53. Little WC, Warner JG Jr, Rankin KM, Kitzman DW, Cheng CP. Evaluation of left ventricular diastolic function from the pattern of left ventricular filling. *Clin Cardiol* 1998; 21: 5-9.
54. Venet A, Lu W, Beldjord K, Andrieu JM. Correlation between CD4 cell counts and cellular and plasma viral load in HIV-1 seropositive individuals. *AIDS* 1991; 5: 283-8.

55. Soriano V, Gomez-Cano M, Castilla J, Villalba n, Holguin A, Bravo R, et al. Interpretación entre la duración de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la viremia plasmática y la cifra de linfocitos CD4+. *Med Clin (Barc)* 1998; 529-31.
56. Sacket DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. En Capítulo 4: Interpretación de los datos diagnósticos. Panamericana, 1998; 79-157.
57. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiología clínica. Aspectos fundamentales. En Capítulo 11. Causa. Mason-Williams & Wilkins, 1998; 250-4.
58. D'Arminio Monforte A, Testa L, Adorni F, Chiesa E, Bini T, Moscatelli GC, et al. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS* 1998; 12:1631-7.
59. Alonso-Socas MM, Gomez-Sivent JL, Santolaria-Fernández F, Rodríguez-Moreno F, Essardas H, Rodríguez-Rodríguez E, et al. Eficacia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 807 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 481-6.
60. Popp RL. M-Mode Echocardiographic assessment of left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1982; 49: 1312-18.
61. Mitsuyasu RT, Skolnik RR, Cohen SR, Conway B, Gill MJ, Jensen PC. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. *AIDS* 1998; 12: F103-9.
62. Gill MJ. Safety profile of soft gelatin formulation of saquinavir in combination with nucleosides in a broad patient population. NV15182 Study Team. *AIDS* 1998; 12: 1400-2.

ANEXO 1. FIGURAS

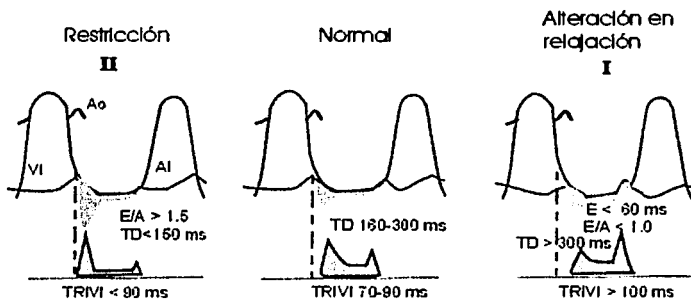
FIGURA 1. Comparación de sobrevida de pacientes con cardiopatía dilatada.



Felker GM y cols. Underlying causes and Long-Term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. N Eng J Med 2000; 342(15):1077-84

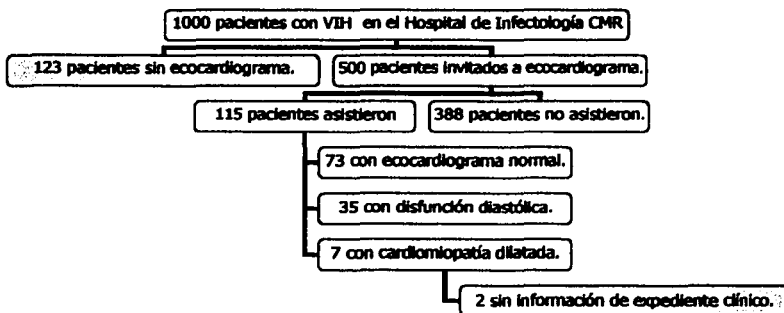
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 2. Patrones de llenado diastólico mediante la medición de flujo mitral por ecocardiografía Doppler.



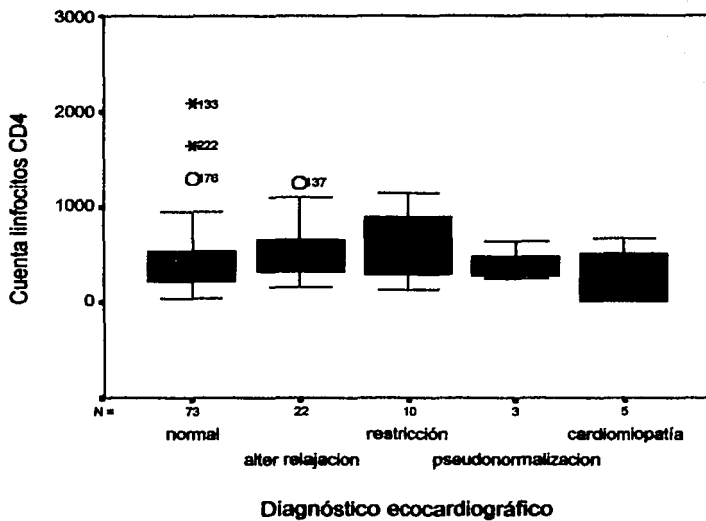
Ao=presión aórtica; VI=presión ventricular izquierda; AI=presión auricular izquierda; TRIVI= Tiempo de relajación isovolumétrica del ventriculo izquierdo; TD=tiempo de desaceleración de onda E

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 3. Diagrama de flujo de pacientes para la selección de casos.

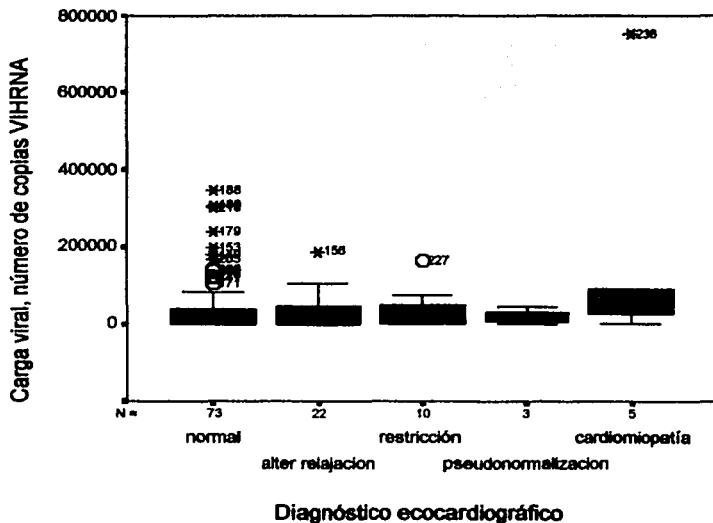
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 4. Comparación entre el número de células linfocitarias T CD4 de acuerdo al diagnóstico ecocardiográfico.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

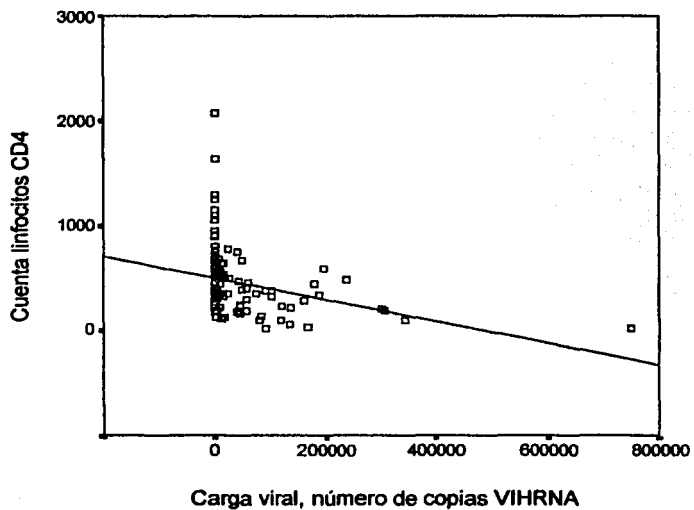
FIGURA 5. Comparación del número de copias VIH RNA de acuerdo al diagnóstico ecocardiográfico.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

FIGURA 8. Correlación del número de células linfocitarias T CD4 y el número de copias virales VIH RNA.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2. CUADROS.

CUADRO 1. Comparación de las características de los pacientes con y sin realización de ecocardiograma.

Característica	Eco realizado	Sin realización de eco	p ¹
	N = 112	N = 123	
Edad (años)	38 (33 - 45) *	36 (30 - 43)	0.17
Sexo			
Masculino	101 (90) **	106 (86)	0.706
Femenino	14 (10)	17 (14)	
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	5 (3-8)	5 (2-10)	0.747
Estadio CDC			
A1	2 (2)	7 (6)	0.129
A2	23 (21)	28 (23)	
A3	2 (2)	1 (1)	
B1	1 (1)	2 (2)	
B2	4 (4)	12 (10)	
B3	1 (1)	5 (4)	
C1	1 (1)	-	
C2	1 (1)	2 (2)	
C3	78 (70)	66 (54)	
Cuenta de linfocitos CD 4 (cel/ml)	386 (255-578)	309 (133-536)	0.006
Carga viral (número de copias VIH RNA/ml)	4180 (0-46825)	13000 (0-128000)	0.007

* Los valores cuantitativos están presentados en mediana e intervalo intercuartílico (percentil 25-75).

** Los valores cualitativos se presentan como frecuencia de la característica y el porcentaje en relación al N del grupo.

1. Para la comparación de variables cualitativas entre grupos se utilizó la prueba Chi-cuadrada y para las variables cuantitativas, la U Mann Whitney.

CDC= *Centers of Disease Control*.

CUADRO 2. Comparación de las características de los pacientes de acuerdo con los resultados del estudio ecocardiográfico.

CARACTERÍSTICA	DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO					p ¹	
	Normal N = 73	Alteración en relajación N = 22	Restricción N = 10	Pseudo- normalizado N = 3	CMD N = 5		
Edad (años)	37(33-43) *	48 (39-57)	36.5 (29-39)	36 (31-38)	38 (33-42)	<0.001 ^a	
Sexo	Masculino	61 (84) **	21 (95)	10 (100)	3 (100)	4 (80)	0.371
	Femenino	12 (16)	1 (5)	-	-	1 (20)	
Tiempo de evolución (años)	5 (2-7.5)	10 (4.75-11.25)	4.5 (2-10.5)	5 (5-11)	3 (3-4)	0.007 ^b	
Estadio CDC	A1	2 (3)	-	-	-	-	<0.001 ^c
	A2	16 (22)	3 (14)	4 (40)	-	-	
	A3	2 (3)	-	-	-	-	
	B1	1 (1)	-	-	-	-	
	B2	-	3 (14)	-	1 (33)	-	
	B3	-	-	-	-	1 (20)	
	C1	1 (1)	-	-	-	-	
	C2	-	-	-	-	1 (20)	
C3	51 (70)	16 (73)	6 (60)	2 (66)	3 (60)		
Cuenta linfocitos CD4 (cél/s/ml)	358 (218-537.5)	400 (322.75-663.25)	520.5 (283.75-520.5)	301 (242-638)	320 (14.5-583.5)	0.355	
Carga viral VIH RNA (número de copias/ml)	3870 (0-41250)	3860 (0-51550)	5550 (0-55900)	14800 (0-47100)	50700 (13580-420700)	0.407	

* Los valores cuantitativos están presentados con su medida de tendencia central, la mediana, y su medida de dispersión, rango intercuartílico.

** Los valores cualitativos se presentan con un valor sin paréntesis y corresponde a la frecuencia de la característica y el valor en paréntesis a porcentaje en relación al N del grupo.

1. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba Chi-cuadrada. Para las variables cuantitativas, la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de más grupos; como prueba post-hoc, U-Mann Whitney.

- La diferencia estadística entre el grupo con patrón alteración en la relajación con el del grupo normal fue de $p < 0.001$; con el grupo patrón restrictivo, $p = 0.001$; con el grupo patrón pseudonormalizado, $p = 0.020$ y; con el grupo CMD, $p = 0.018$.
- La diferencia estadística entre el grupo alteración en la relajación con el de grupo patrón normal fue de $p = 0.001$; y con el grupo CMD, $p = 0.004$. La diferencia entre el grupo CMD con el del grupo pseudonormalizado, $p = 0.033$.
- La diferencia estadística entre el grupo patrón normal con el del grupo patrón pseudonormalizado fue de $p < 0.001$ y con el grupo CMD, $p < 0.001$. La diferencia entre el grupo con alteración en la relajación y el grupo CMD, $p = 0.036$.

CDC=Centers of Disease Control; CMD= Cardiomiopatía dilatada.

CUADRO 3. Comparación de los fármacos antiretrovirales por tipo de diagnóstico ecocardiográfico.

FÁRMACO ANTIRETROVIRAL	DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO					p ¹
	Normal N=73	Alteración relajación N=22	Restricción N=10	Pseudo- normalizado N=3	CMD N=5	
ZIDOVDINA N=66	45 (61.6)*	12 (54.5)	7 (70)	1 (33.3)	1 (20)	0.307
LAMIVUDINA N=55	36 (49.3)	11 (50)	5 (50)	2 (66.6)	1 (20)	0.723
SAQUINAVIR N=48	27 (36.9)	12 (54.5)	6 (60)	3 (100)	-	0.024
STAVUDINA N=35	20 (27.4)	9 (40.9)	2 (20)	-	4 (80)	0.062
INDINAVIR N=33	22 (30.1)	8 (36.4)	1 (10)	-	2 (40)	0.423
NEVIRAPINA N=33	23 (31.5)	3 (13.6)	2 (20)	2 (66.6)	3 (60)	0.111
RITONAVIR N=28	19 (26.0)	4 (18.2)	3 (30)	1 (33.3)	1 (20)	0.925
ZALCITABINA N=22	16 (21.9)	4 (18.2)	2 (20)	-	-	0.692
DIDANOSINA N=20	11 (15.0)	4 (18.2)	1 (10)	-	4 (80)	0.006
NELFINAVIR N=2	1 (1.4)	-	1 (10)	-	-	0.342
ABACAVIR N=2	1 (1.4)	-	1 (10)	-	-	0.342
EFAVIRENZ N=1	-	-	1 (10)	-	-	0.034

* Los valores se muestran con la frecuencia de pacientes para cada fármaco y el porcentaje en relación con el N del diagnóstico ecocardiográfico.

1. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba Chi-cuadrada.

CMD= Cardiomiopatía dilatada.

CUADRO 4. Modelos de análisis multivariado (Regresión Logística) de acuerdo con el tipo patrón ecocardiográfico.

<i>Diagnóstico Ecocardiográfico</i>	<i>Característica</i>	<i>Resultados</i>				
		<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Patrón anormal*	Edad	0.056	0.026	1.057	1.005-1.113	0.032
	Sexo	-2.248	1.105	0.20	0.04-0.94	0.042
	Tiempo de evolución	0.171	0.064	1.187	1.048-1.345	0.007
	Tratamiento con Saquinavir	1.263	0.479	3.535	1.382-9.041	0.008
Alteración en la Relajación	Edad	0.113	0.032	1.120	1.052-1.192	<0.001
	Sexo	-1.506	1.161	0.222	0.023-2.159	0.195
	Tiempo de evolución	0.244	0.081	1.277	1.089-1.497	0.003
	Tratamiento con Saquinavir	0.968	0.624	2.633	0.774-8.954	0.121
Restricción	Edad	-0.077	0.061	0.926	0.821-1.044	0.210
	Sexo	-7.631	28.226	0.000	0.0-5.16E+20	0.787
	Tiempo de evolución	0.129	0.099	1.138	0.937-1.382	0.191
	Estadio clínico CDC	-0.117	0.109	0.890	0.718-1.103	0.286
	Tratamiento con Saquinavir	1.123	0.701	3.075	0.779-12.142	0.109
Pseudonormalizado	Edad	-0.205	0.191	0.815	0.561-1.184	0.283
	Sexo	-9.597	118.38	0.000	0.0-5.16E+80	0.935
	Tiempo de evolución	0.160	0.158	1.174	0.861-1.599	0.311
	Estadio clínico CDC	-0.013	0.306	0.987	0.542-1.798	0.965
	Linfocitos T CD4	-0.002	0.004	0.998	0.991-1.005	0.602
	Copias HIV RNA	0.000	0.000	1.000	1.000-1.000	0.544
	Tratamiento con Saquinavir	10.006	65.836	22151	0.0-2.43E+60	0.879
CMD	Sexo	1.167	1.313	3.214	0.245-42.117	0.374
	Tiempo de evolución	-0.460	0.311	0.631	0.343-1.161	0.139
	Estadio CDC	0.222	0.225	1.248	0.804-1.939	0.323
	Linfocitos T CD4	-0.001	0.002	0.999	0.996-1.003	0.765
	Copias HIV RNA	0.000	0.000	1.000	1.000-1.000	0.047

* Patrón anormal: disfunción diastólica que reúne a los patrones de alteración en la relajación, restricción y pseudonormalizado.

CDC=Centers of Disease Control; CMD= Cardiomiopatía dilatada.

ANEXO 3. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México DF a de de 2001.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado **ALTERACIÓN EN LAS FUNCIONES SISTÓLICA Y DIASTÓLICA EN PACIENTES CON SIDA** registrado ante el Comité Local de Investigación.

El objetivo de este estudio es evaluar la presencia y características de alteraciones cardíacas en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia. Se me ha explicado que mi participación consistirá en someterme a un estudio de ecocardiografía Doppler color, modo M, bidimensional y onda pulsada.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio y que no se modificará el tratamiento necesario para aliviar mi enfermedad. El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier otro procedimiento alternativo que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de la investigación que se llevará a cabo, los riesgos y los beneficios o cualquier otro asunto relacionado con el estudio o mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal me ha dado la seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esto pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo. Finalmente este protocolo cumple con los lineamientos sobre investigación médica establecidos por la Ley General de Salud.

Nombre y firma del paciente.

Testigo _____

Testigo _____