

CURSO BIANUAL

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

MECANISMOS  
FISIOPATOLÓGICOS PARA EL  
DESARROLLO DE  
INSUFICIENCIA CARDIACA EN  
PACIENTES QUE VIVEN CON  
VIH

NUMERO DE INSCRIPCION: 6

AÑO 2025

## Contenido

INTRODUCCION	3
MATERIALES Y METODOS	4
INSUFICIENCIA CARDIACA	5
DEFINICION Y CLASIFICACION	5
EPIDEMIOLOGIA DE LA IC	6
FISIOPATOLOGIA DE LA IC.	7
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV)	12
EPIDEMIOLOGIA	12
PATOGENIA Y PATOGÉNESIS.	12
MECANISMOS PARA EL DESARROLLO DE IC EN EL HIV	14
INFLAMACIÓN VASCULAR	15
INFLAMACIÓN CRÓNICA Y DISFUNCIÓN INMUNE	15
MIOCARDITIS Y FIBROSIS MIOCÁRDICA	17
TERAPIA ANTIRRETRÓVIRAL (TAR)	19
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	22
TABLAS Y FIGURAS	24
BIBLIOGRAFIA	26

# INTRODUCCION

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha convertido en una enfermedad crónica gracias al tratamiento antirretroviral (TAR), permitiendo una mayor expectativa de vida en los pacientes. Sin embargo, esta longevidad ha traído consigo un incremento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardíaca (IC). La relación entre el VIH y la disfunción cardíaca es compleja y multifactorial, involucrando tanto efectos directos del virus sobre el miocardio como mecanismos indirectos mediados por inflamación crónica, activación inmunológica, estrés oxidativo, disfunción endotelial y alteraciones metabólicas secundarias al TAR.

Diversos estudios han demostrado que las personas que viven con VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca en comparación con la población general, incluso en ausencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. La inflamación sistémica persistente y la activación inmunitaria juegan un papel clave en el remodelado cardíaco y la disfunción ventricular, mientras que la disrupción del metabolismo energético y el estrés oxidativo contribuyen a la apoptosis de los cardiomioscitos.

Si bien el TAR ha sido fundamental en la reducción de la morbilidad relacionada con el VIH, algunos de sus fármacos han mostrado efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, promoviendo dislipidemia, resistencia a la insulina y toxicidad mitocondrial, lo que puede exacerbar el riesgo de insuficiencia cardíaca. En este contexto, comprender los mecanismos fisiopatológicos que vinculan el VIH con la disfunción cardíaca es fundamental para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó búsqueda bibliográfica en:

1. Sitios electrónicos de interés como: PubMed, UpToDate, GoogleAcademic y Medline, con la cita: "HIV" + "heart failure\*.
2. Revistas y manuales de: Circulation, Journal of American College of Cardiology, American Heart Association y la European Society of Cardiology

Seleccionando los artículos del tema de interés en un periodo de búsqueda comprendido del 2005 al 2024

# INSUFICIENCIA CARDIACA

## DEFINICION Y CLASIFICACION

La insuficiencia cardiaca es una patología con una definición bastante compleja, si bien no existe una definición unificada, podemos guiarnos por las principales sociedades cardiológicas del mundo para definirla.

La Guia de la sociedad europea de cardiología (ESC) 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica la define como un síndrome clínico que se caracteriza por sintomatología típicas, tales como disnea, inflamación de tobillos y fatiga, los cuales pueden acompañarse de signos como presión yugular elevada, crepitantes pulmonares y edemas periféricos, que son causados por una anomalía cardiaca estructural o funcional que llevan a una elevación de las presiones intracardiacas o a un gasto cardíaco inadecuado en reposo o durante el esfuerzo físico[1].

Por otro lado, la guía 2022 de la *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) de manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca define a la insuficiencia cardiaca como un síndrome clínico complejo con síntomas y signos que resultan del daño estructural o funcional del llenado ventricular o la eyección de sangre. A su vez menciona que los pacientes asintomáticos no estarían amparados por esta definición, pero los considera “en riesgo” de desarrollar insuficiencia cardíaca y los clasifica dentro de sus estadios[2].

Se entiende entonces que la cardiopatía estructural es mandatoria para el diagnóstico definitivo de insuficiencia cardíaca.

Como ya se ha mencionado la ACC/AHA clasifica a la insuficiencia cardiaca estadios o grupos según signo sintomatología. En el estadio A (“*at risk*”) se encuentra a los pacientes asintomáticos con alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca, sin anomalía estructural o funcional identificada. Estadio B (“pre-IC”) aquellos asintomáticos con cardiopatía estructural claramente relacionada con insuficiencia cardiaca. Por último los estadios donde, además de presentar cardiopatía estructural, la patología se manifiesta sintomática. Estadio C (estadio sintomático de IC); y en los casos avanzados, el estadio D (estadio avanzado de IC), donde la sintomatología se vuelve incapacitante para la vida cotidiana a pesar del tratamiento y requieren hospitalización con mayor frecuencia. (ver figura 1)

Otra de las clasificaciones mayormente utilizada es según la fracción de eyeccción del ventrículo izquierdo (FEVI). Se los clasifica en insuficiencia cardiaca con FEVI reducida (<40%); Insuficiencia cardica con FEVI ligeramente reducida (41-49%); Insuficiencia cardiaca con FEVI reducida (>50%); además se incluye a la insuficiencia cardica con FEVI recuperada (aquellos pacientes con insuficiencia cardica reducida previa que ahora tienen FEVI >40%).

## EPIDEMIOLOGIA DE LA IC

la incidencia y prevalencia de la insuficiencia cardiaca aumentan progresivamente con cada década de vida.

La prevalencia de la IC oscila entre el 1% y el 3% en la población adulta general de los países desarrollados y se prevé que aumente sustancialmente debido a la disponibilidad de mejores herramientas diagnósticas que garantizan un diagnóstico adecuado y tratamientos médicos que prolonguen la sobrevida después del diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Hoy en día, la Insuficiencia cardiaca es particularmente prevalente entre las personas mayores. Según los datos de registros, principalmente de los países occidentales, hasta aproximadamente el 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen FEVI reducida. Si bien parece que lo más probable es que la prevalencia de la Insuficiencia cardiaca FEVI se mantenga estable o incluso disminuya debido, por ejemplo, a la mejora de los tratamientos de la cardiopatía isquémica, la prevalencia de la IC FEVI preservada está aumentando constantemente y puede convertirse en la forma más común de IC en el futuro[3].

Se estima que la incidencia de insuficiencia cardiaca es generalmente de 1 a 20 casos por cada 1000 habitantes, con variaciones según las áreas geográficas y las poblaciones de estudio, y la mayoría de los datos provienen de Europa y América del Norte, donde la incidencia parece ser general de 2 a 3 casos por 1000 habitantes. Los datos sobre la incidencia son limitados en América del Sur y faltan en África. Se ha demostrado que las tasas de incidencia de Insuficiencia cardiaca son estables o incluso decrecientes con el tiempo, más en la Insuficiencia cardiaca con FEVI reducida e IC avanzada que en la IC FEVI preservada. Varios estudios informan que la incidencia de IC aumenta significativamente con la edad y que un nivel socioeconómico más bajo conlleva un mayor riesgo de desarrollar Insuficiencia cardiaca.

## FISIOPATOLOGIA DE LA IC.

La insuficiencia cardiaca no es simplemente una enfermedad cardiaca, sino que es una enfermedad sistémica que repercute en todo el organismo. Las etiologías más frecuentes son la enfermedad coronaria, seguidas por la hipertensión arterial y la diabetes.

Se inicia con un daño miocárdico primario lo que conlleva a la disfunción ventricular, y esta disfunción incluye siempre a la disfunción diastólica. No existe insuficiencia cardiaca con una diástole preservada. Cuando la función ventricular se ve afectada, entran en acción diversos mecanismos que, en un principio, son beneficiosos y buscan mantener el equilibrio cardiocirculatorio. Estos mecanismos incluyen principalmente la activación neurohormonal y el remodelado ventricular. Es importante señalar que, en presencia de insuficiencia cardíaca, siempre ocurre una disminución del volumen minuto en mayor o menor medida. La disminución del volumen minuto es un aspecto clave para comprender la fisiopatología de la enfermedad. En respuesta a esta reducción, el organismo activa mecanismos neurohormonales y procesos de remodelado cardiovascular, los cuales, en un principio, ayudan a mantener un volumen minuto adecuado, al menos en reposo. Por esta razón, se consideran mecanismos adaptativos. Mientras estos mecanismos sigan funcionando, el paciente se mantiene en una fase compensada de la enfermedad. No obstante, con el tiempo, la persistencia de estas respuestas adaptativas provoca efectos contraproducentes, convirtiéndolas en mecanismos mal adaptativos, lo que, a la larga, termina perjudicando al paciente. Por lo tanto, la evolución de los mecanismos adaptativos hacia un estado mal adaptativo es lo que provoca la progresión de los síntomas en el paciente.

El primer sistema que se activa en respuesta a la disfunción cardíaca es el sistema neurohumoral, que abarca el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y los péptidos vasoactivos. En la insuficiencia cardíaca, los barorreceptores de presión ubicados en el seno carotídeo, el arco aórtico y el ventrículo izquierdo se activan, generando señales aferentes que modifican los centros cardioreguladores centrales para aumentar el volumen sanguíneo circulante. Como parte de esta respuesta, se estimulan los mecanismos eferentes simpáticos y humorales, y la neurohipofisis libera la hormona antidiurética. La activación simpática en órganos periféricos, como los riñones, el sistema vascular, los músculos esqueléticos y el propio corazón, provoca una redistribución del flujo sanguíneo. Además, la activación neurohumoral persistente desencadena cambios a nivel transcripcional y postranscripcional en el genoma, afectando en particular los genes que regulan la estructura y la función mecánica de los cardiomiositos. La activación del sistema

nervioso simpático es el mecanismo de respuesta adaptativa más rápido en la insuficiencia cardíaca[4]. Este sistema se activa a través de los barorreceptores sensibles a la presión. En condiciones normales, los barorreceptores de "alta presión", ubicados en el seno carotídeo y el arco aórtico, junto con los barorreceptores de "baja presión", situados en las paredes de las venas principales y en la aurícula derecha, inhiben la actividad simpática. En contraste, los quimiorreceptores periféricos estimulan el sistema simpático. La interacción entre ambos sistemas permite una baja actividad simpática y una alta variabilidad de la frecuencia cardíaca, adaptándose a las necesidades del organismo. Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca, este equilibrio se altera. La inhibición de los barorreceptores disminuye y aumentan los impulsos excitatorios, lo que genera una activación generalizada del sistema simpático junto con una reducción del tono parasimpático. Como consecuencia, se deteriora la variabilidad de la frecuencia cardíaca, se eleva la presión arterial y aumenta la resistencia periférica. Esta activación produce efectos inotrópicos positivos (mayor contractilidad) y cronotrópicos (taquicardia), lo que redistribuye el flujo sanguíneo mediante vasoconstricción periférica y vasodilatación central para preservar la perfusión de los órganos vitales. Además, se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), regulando la homeostasis de líquidos y sales, así como la presión arterial.

A medida que la insuficiencia cardíaca progresiona, los niveles plasmáticos de noradrenalina aumentan, lo que se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad avanzada. Además de la activación de los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos, también se estimulan los receptores  $\alpha_1$  en el miocardio, lo que genera un aumento en el tono vascular periférico y un efecto inotrópico positivo[5].

Si bien la activación del sistema simpático puede ser beneficiosa al permitir la adaptación a cambios fisiológicos, también puede tener efectos perjudiciales. Las vías de señalización adrenérgicas juegan un papel fundamental en la función y disfunción cardíaca. Los cardiomiositos expresan todos los subtipos de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, y estos también están presentes en células no musculares, como las endoteliales y los fibroblastos. En la insuficiencia cardíaca, las vías de señalización simpática se activan, pero el número, la densidad y la actividad de los receptores  $\beta$  disminuyen, reduciendo la sensibilidad a las catecolaminas. Además, las proteínas G $\alpha$  y el adenilato ciclase, que participan en etapas clave de la señalización, se encuentran disminuidas.

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un reflejo mediado por la presión, que potencia la conversión de prorenina en renina y su liberación desde la mácula densa en las células yuxtaglomerulares del riñón. La mácula

densa está compuesta por células granulares, que son pericitos modificados ubicados en los capilares glomerulares y que pueden liberar renina en la sangre.

La renina plasmática estimula la transformación del angiotensinógeno, una prehormona inactiva de diez aminoácidos, en angiotensina I al escindir cuatro aminoácidos. Posteriormente, la angiotensina I, un péptido de ocho aminoácidos, se convierte en angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que se libera principalmente en los capilares pulmonares.

La angiotensina II es un agente vasoactivo que provoca vasoconstricción, elevación de la presión arterial, hipertrofia y muerte de miocitos, fibrosis miocárdica y estimula la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal. Sus receptores se encuentran principalmente en las células mesangiales intraglomerulares, donde inducen su contracción y estimulan la liberación de aldosterona. La aldosterona es una hormona secretada por la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, cuya función principal es aumentar la reabsorción de sodio y agua en los riñones, incrementando el volumen sanguíneo.

La reabsorción de sodio se produce a través de mecanismos activos y pasivos. En primer lugar, la disminución del flujo sanguíneo en la vasa recta reduce la eliminación de sodio. Luego, el aumento de la reabsorción de líquido por los capilares peritubulares incrementa la reabsorción pasiva de sodio. Además, los intercambiadores de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  en los túbulos proximales y la porción gruesa del asa de Henle son estimulados por la angiotensina II, lo que facilita aún más la absorción de sodio. Por último, la angiotensina II induce la hipertrofia de otras células tubulares renales, lo que también contribuye a la reabsorción de sodio.

Más allá de su función como hormona vasoactiva, la angiotensina II tiene efectos directos sobre el corazón. A nivel local, tiene un efecto inotrópico positivo y lusitrópico negativo, lo que incrementa la poscarga y, en consecuencia, el gasto energético del corazón. Además, afecta directamente a los cardiomiositos al promover su hipertrofia, inducir apoptosis y generar modificaciones estructurales y bioquímicas en la matriz extracelular. (ver figura 2)

En la insuficiencia cardíaca, la concentración plasmática de la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina se encuentra significativamente elevada, especialmente en pacientes sometidos a tratamiento antidiurético[6]. Su liberación aumentada es consecuencia de la estimulación de los barorreceptores del seno carotídeo y el arco aórtico. Esta hormona contribuye tanto a la sobrecarga de volumen como al incremento de la poscarga, debido a la retención de líquidos, la cual se produce por un aumento en

la ingesta y la reabsorción en los túbulos colectores. La combinación de una menor eliminación de agua y un mayor consumo puede provocar una disminución en la concentración plasmática de sodio, lo que puede desencadenar hiponatremia clínica, un factor pronóstico relevante en la insuficiencia cardíaca.

La vasopresina ejerce su acción a través de tres subtipos de receptores acoplados a proteínas G: V1A, V1B y V2. Los receptores V1A, presentes en las células del músculo liso vascular y en los cardiomiositos, activan la vía del inositol trifosfato, lo que provoca un aumento en la concentración intracelular de calcio. Como resultado, se generan vasoconstricción, mayor resistencia vascular sistémica y un efecto inotrópico positivo. Sin embargo, la activación sostenida de esta vía contribuye al remodelado adverso y a la progresión de la insuficiencia cardíaca, además de potenciar la síntesis de proteínas contráctiles en los miocitos. Por otro lado, los efectos renales de la vasopresina, incluyendo la regulación al alza de los canales de agua aquaporina-2, son mediados principalmente por el receptor V2. La activación crónica de estos receptores favorece la sobrecarga de volumen, lo que agrava el estrés diastólico en la pared ventricular y contribuye al remodelado y disfunción del ventrículo.

A medida que una disfunción cardíaca leve progride hacia una insuficiencia cardíaca congestiva, se genera un desequilibrio relativo en la regulación de los vasos sanguíneos, favoreciendo la vasoconstricción. En este proceso, disminuyen los niveles de agentes vasodilatadores como el óxido nítrico, la bradiquinina y los péptidos natriuréticos, mientras que los agentes vasoconstrictores aumentan su concentración plasmática. Los péptidos natriuréticos son hormonas peptídicas endógenas liberadas por las cavidades cardíacas en respuesta al estiramiento de los cardiomiositos causado por una sobrecarga de volumen o presión. Su función principal es promover la vasodilatación y la natriuresis, lo que reduce el llenado auricular y ventricular. Esta disminución en la precarga ayuda a frenar, o al menos ralentizar, el remodelado cardíaco. Además, el péptido natriurético cerebral (BNP) desempeña un papel importante al inhibir tanto el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como la activación adrenérgica. Dado que los péptidos natriuréticos forman parte de los mecanismos compensatorios de la insuficiencia cardíaca, su concentración tiene un valor tanto diagnóstico como pronóstico.

El mal funcionamiento del sistema de péptidos natriuréticos se ha relacionado con diversas enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares, con o sin insuficiencia cardíaca. Sus efectos biológicos están mediados por los receptores de péptidos natriuréticos (NPRs), que están unidos a la membrana celular. Estos receptores activan

una vía de señalización dependiente de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), lo que genera vasodilatación, aumento de la diuresis con natriuresis y reducción de la presión arterial. Además, los péptidos natriuréticos inhiben el SRAA, la secreción de endotelina y la activación del sistema nervioso simpático[7].

La activación del sistema inmunitario innato por las llamadas "señales de peligro" es responsable de las respuestas inflamatorias en la insuficiencia cardíaca. Se ha demostrado que las células inflamatorias, los mediadores y sus interacciones desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, los nuevos objetivos farmacoterapéuticos involucran citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, endotoxinas, moléculas de adhesión y quimiocinas[8].

Las concentraciones de citocinas proinflamatorias circulantes aumentan significativamente en la insuficiencia cardíaca. Las citocinas proinflamatorias más importantes implicadas en la insuficiencia cardíaca son el TNF $\alpha$ , la interleucina 1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6). Estos son secretados por el miocardio y las células mononucleares.

En condiciones fisiológicas, el corazón no produce TNF $\alpha$ , por el contrario, después de una lesión aguda la concentración de TNF $\alpha$  aumenta significativamente. Se cree que el estiramiento de los miocitos, la isquemia, la presión o la sobrecarga de volumen también potencian la producción de TNF $\alpha$ . Se descubrió que el TNF $\alpha$  aumenta la expresión de la enzima antioxidante superóxido dismutasa de manganeso y la proteína mitocondrial A20, en el sentido de un papel protector en el corazón. Se cree que el TNF $\alpha$  también tiene efectos adversos, como una toxicidad directa sobre los cardiomiositos, la generación de intermediarios reactivos de oxígeno y, por lo tanto, la inducción de estrés oxidativo. Se supone que el TNF $\alpha$  desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la disfunción del ventrículo izquierdo, la remodelación, el aumento de la apoptosis de los miocitos, la caquexia cardíaca y también la disfunción endotelial. Se observó un aumento significativo de la producción y liberación de IL-1 de los fibroblastos en estados hipóticos, como la isquemia miocárdica aguda[9]. La IL-1 deprime la función miocárdica de forma dependiente de la dosis, sinérgica con el TNF $\alpha$ . Se encontraron efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos con IL-1 en experimentos con animales, tanto en el corazón entero como en células aisladas. Además, la IL-1 está implicada en la hipertrofia de miocitos, la apoptosis y la arritmogénesis cardíaca.

En conclusión la activación de las cascadas inflamatorias, que incluyen la liberación de citoquinas, radicales libres y moléculas de adhesión, junto con la mayor activación del SRAA, conduce a la apoptosis excesiva y a la disfunción contráctil. [10]

# VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV)

El VIH es un retrovirus que se introdujo por primera vez en los humanos en África alrededor de 1920. El VIH llegó a los Estados Unidos alrededor de 1970, y los primeros casos clínicos de SIDA se reportaron en 1981[11].

## EPIDEMIOLOGIA

Desde 1981, cuando se reportaron los primeros casos de sida en el mundo, la epidemia ha ido aumentando y expandiéndose a nivel global, llegando a convertirse en una pandemia. En las zonas más afectadas, como África subsahariana, el sida ha reducido considerablemente la esperanza de vida al nacer y se ha consolidado como una de las principales causas de mortalidad, lo que ha tenido un gran impacto demográfico. A su vez se ha convertido en una importante enfermedad emergente en áreas como Asia, América Latina y, más recientemente, Europa del Este.

La pandemia de VIH sigue representando un desafío significativo para la salud pública a nivel global. Se estima que 88.4 millones de personas contrajeron la infección por HIV desde el comienzo de la epidemia y que 42.3 millones de personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el sida desde el comienzo de la epidemia[12].

## PATOGENIA Y PATOGÉNESIS.

El virus del VIH es un retrovirus del género *Lentivirus* dentro de la familia *Retroviridae*. Posee un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo con un tamaño aproximado de 10 kilobases. El genoma del VIH contiene 3 genes estructurales (*gag*, *pol*, *env*) y 6 genes reguladores/accesorios.

**gag** codifica las proteínas estructurales del núcleo, incluyendo la proteína central p24, la nucleocápside y la proteína de la matriz.

**pol** codifica la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa.

**env** codifica las glucoproteínas de la envoltura, como gp120 para la adhesión y gp41 para la internalización.

**tat** codifica la proteína *Tat*, un transactivador de la transcripción necesario para la alta expresión viral y asociado a la inmunosupresión.

**vif** codifica el factor de infectividad viral (*Vif*), que antagoniza la actividad de la enzima APOBEC3G humana y es esencial para la transmisión viral eficiente.

**vpr** codifica la proteína viral *Vpr*, que facilita la replicación del virus en células primarias, participa en la localización nuclear y causa la detención del ciclo celular.

**vpu** codifica la proteína viral *Vpu*, que reduce la expresión de CD4 y MHC de clase I en las células huésped, degrada la tetherina humana y favorece la liberación de viriones.

**rev** codifica la proteína reguladora *Rev*, que modula el empalme del ARN mensajero del VIH y facilita su exportación nuclear, siendo clave para la alta expresión viral.

**nef** codifica el factor negativo *Nef*, que puede promover o inhibir la replicación viral según la cepa y el tipo celular. *Nef* reduce la expresión de CD4 y MHC de clase I en las células huésped (disminuyendo así la susceptibilidad a la infección), pero también puede activar linfocitos T, lo que facilita la infección de células T CD4 por el VIH.[13]

El VIH se adquiere a través de la exposición a sangre o superficies mucosas que contienen el virus. Para unirse a las células, el VIH usa el receptor CD4 y uno de dos correceptores, lo que permite su entrada en la célula y su paso a través de las mucosas. Los correceptores son:

- **CCR5 (tropismo por macrófagos):**

Las cepas R5 tienen una ventaja de transmisión no completamente comprendida y son responsables de la mayoría de las infecciones agudas por VIH.

- **CXCR4 (tropismo por linfocitos T).**

Inmediatamente después de la infección, el virus comienza a replicarse en linfocitos T CD4 y macrófagos en la mucosa o submucosa local, luego se disemina al sistema linfoide regional y gastrointestinal del huésped. Durante la replicación, el ARN del VIH se transcribe inversamente a ADNc e integra su genoma en el ADN de las células huésped (principalmente en linfocitos T CD4 activados en la sangre periférica). La mayoría de las células infectadas mueren debido a efectos citopáticos virales, efectos indirectos o respuestas del huésped. Una minoría de células entra en un estado de memoria en reposo y establece un reservorio latente de VIH, donde los provirus integrados permanecen inactivos, permitiendo la persistencia de la infección y su

reactivación posterior. La formación del reservorio latente puede ocurrir en las primeras 24 horas posteriores a la infección.

En cuestión de días, células infectadas por VIH pueden encontrarse en los tejidos linfoides. Entre los días 7 y 21 tras la infección, el ARN viral es detectable en plasma, aumentando rápidamente y alcanzando su pico en pocas semanas. Se observa una linfopenia transitoria de linfocitos T CD4, coincidiendo con niveles elevados de VIH. Los niveles plasmáticos de ARN del VIH comienzan a descender con la aparición de linfocitos T CD8 citotóxicos específicos contra el VIH, seguidos por la producción de anticuerpos específicos (generalmente semanas después de la infección). El *set point* viral (estado de viremia estable tras la infección) suele alcanzarse entre los 6 y 12 meses después de la infección. Los macrófagos y los linfocitos T de memoria residentes pueden actuar como reservorios importantes de VIH en los tejidos.[14]

## MECANISMOS PARA EL DESARROLLO DE IC EN EL HIV

La insuficiencia cardiaca ha sido una complicación conocida del HIV desde los primeros informes de miocardiopatía por SIDA en los años 80. Estos casos en la era previa al tratamiento antirretroviral (TAR) eran comunes y estaban marcados por la viremia progresiva y la disfunción inmune, infecciones oportunistas y disfunción ventricular global, con miocarditis comúnmente observada en la patología. El VIH ha evolucionado de una enfermedad marcadamente mortal por una alta carga viral y compromiso inmune grave a una enfermedad crónica y tratable, caracterizada por inflamación y disfunción inmune variable. La fisiopatología y las características de la insuficiencia cardiaca en el VIH también evolucionaron[15]. (ver Figura 3)

La disfunción diastólica y la IC asociadas con la enfermedad de las arterias coronarias se han vuelto más comunes entre las personas que viven con el VIH. El estudio *Veterans Aging Cohort Study (VACS)*, es un estudio longitudinal y multicéntrico que investiga el impacto del VIH en la salud y el envejecimiento en una cohorte de veteranos de EE. UU, y su objetivo principal es evaluar cómo el VIH y sus comorbilidades afectan la morbilidad y mortalidad en comparación con individuos VIH negativos. Este estudio ha proporcionado información valiosa sobre la relación entre la infección por VIH y la insuficiencia cardíaca (IC). Los hallazgos clave de este estudio indican que las personas con VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar diferentes tipos de IC en comparación con individuos no infectados. Entre las personas que viven con el VIH, los casos

incidentes más comunes de IC fueron IC con FEVI reducida (40%), seguidos de IC FEVI preservada (30%), luego IC leve reducida (15%) y luego IC con FEVI desconocida (15%). Se evidencio que una viremia y disfunción inmune mayor se relacionaba con riesgo más elevado de desarrollar IC[16].

Aunque los mecanismos de la insuficiencia cardíaca (IC) en personas con VIH bajo tratamiento antirretroviral aún no se han esclarecido en estudios prospectivos, se han propuesto mecanismos como inflamación crónica, desregulación inmune, inflamación vascular, miocarditis, fibrosis miocárdica y toxicidad causada por el tratamiento antirretroviral.[17]

## INFLAMACIÓN VASCULAR

La mayor incidencia de disfunción cardíaca en las personas con VIH podría estar relacionada con la inflamación vascular crónica, un fenómeno bien estudiado en el contexto del VIH, especialmente en relación con la enfermedad arterial coronaria y su contribución a la aterosclerosis acelerada[18], [19]. Investigaciones que emplean tomografía por emisión de positrones (PET) muestran que la inflamación vascular aórtica no cambia, incluso después de iniciar el tratamiento antirretroviral, lo que podría contribuir a la disfunción diastólica continua y a la rigidez vascular[20]. Además, se ha observado que las personas con VIH tienen mayor rigidez arterial, lo cual también se ha relacionado con la disfunción diastólica en la población no infectada. A pesar del tratamiento antirretroviral, las personas con VIH siguen presentando activación endotelial incrementada, mayor inflamación y mayor grosor de la íntima-media carotídea.[21]

## INFLAMACIÓN CRÓNICA Y DISFUCIÓN INMUNE

La inflamación crónica podría desempeñar un papel crucial en la patogénesis de la miocardiopatía relacionada con el VIH. Investigaciones han demostrado que niveles elevados de marcadores inflamatorios, como la interleucina (IL)-6, la proteína C-reactiva de alta sensibilidad y los D-dímeros, se asociaron con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en personas con VIH, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales[22]. El aumento de IL-6 y D-dímero se vinculó con una mayor mortalidad por todas las causas, lo que sugiere que las terapias que reduzcan la respuesta inflamatoria asociada al VIH podrían ayudar a mitigar este riesgo. Se han propuesto varios mecanismos mediados por el sistema inmunológico debido a la

infección crónica por VIH, los cuales contribuyen posteriormente a la miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca. En personas con VIH no tratadas, se cree que el VIH se replica directamente en las células inflamatorias e induce la apoptosis de los cardiomiositos a través de las vías extrínseca e intrínseca. La vía extrínseca implica la activación de ligandos apoptóticos, mientras que la vía intrínseca involucra la entrada viral directa y la activación de las señales proapoptóticas de gp120 y Tat. Aunque la terapia antirretroviral mejora significativamente la disfunción inmunológica y la inflamación, esta mejora no es completa y las anomalías inmunológicas persisten a medida que el VIH permanece en la fase latente. De hecho, se ha demostrado una activación inmune crónica en personas con VIH con replicación viral suprimida. A pesar de 12 años de tratamiento antirretroviral, las personas con VIH en tratamiento a largo plazo siguen teniendo inflamación aumentada y activación endotelial, evidenciada por niveles elevados de  $\beta$ 2-microglobulina, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y molécula de adhesión intercelular soluble-1[23]. La iniciación de la terapia antirretroviral en pacientes con VIH en fase aguda ha incrementado la activación de células T, y esta sigue permaneciendo elevada de manera persistente, incluso después de 96 semanas de tratamiento con tratamiento antirretroviral . Esto sugiere que la infección temprana por VIH en los pacientes podría estar relacionada con la disfunción inmune persistente. En personas con VIH no tratadas y aquellas con fracaso del tratamiento durante el tratamiento antirretroviral, se ha demostrado que el sistema CCL19/CCL21/CCR7 está desregulado, lo que contribuye a la respuesta inflamatoria persistente. El estado inflamatorio crónico, evidenciado por niveles elevados de citoquinas inflamatorias a pesar del tratamiento antirretroviral, se ha sugerido como un factor que aumenta el riesgo global de miocardiopatía e insuficiencia cardíaca en personas con VIH.

Desde el punto de vista mecánico, los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias asociadas al VIH pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la miocardiopatía. El aumento de los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 provoca una mayor expresión de la sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS) en los cardiomiositos, lo que se ha demostrado que contribuye a la progresión de la miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca[24]. De manera similar, TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 están elevados en personas con VIH, lo que genera una mayor expresión de iNOS cardíaco, especialmente en aquellos con un bajo recuento de células CD4+. En particular, se ha sugerido que TNF- $\alpha$  juega un papel clave en el desarrollo de la miocardiopatía en personas con VIH, ya que ejerce efectos inotrópicos negativos e induce la apoptosis de los cardiomiositos. Además, la glicoproteína 120 del VIH incrementa la producción de óxido nítrico en los cardiomiositos

a través de la activación de NF-kappaB mediada por la quinasa p38 MAP, lo que contribuye a la miocardiopatía inducida por el VIH[25].

Se ha propuesto que la autoinmunidad derivada de una infección por VIH podría ser otro mecanismo mediante el cual el VIH induce la miocardiopatía. Se observó una mayor frecuencia de autoanticuerpos específicos cardíacos en personas con VIH, especialmente en aquellas con disfunción ventricular izquierda. Las personas con VIH presentaron niveles significativamente más altos de anticuerpos anti-miosina alfa en comparación con los pacientes no infectados por VIH. Sin embargo, la evidencia actual en la literatura sobre la autoinmunidad como posible mecanismo es limitada, y se requieren más estudios para determinar si la reactividad autoinmune realmente contribuye a la miocardiopatía inducida por el VIH.

Finalmente, es importante destacar que las personas con VIH que presentan niveles elevados de marcadores de inflamación y signos de disfunción inmune están asociadas con una mayor morbilidad y mortalidad. Las personas con VIH que tienen niveles más altos de IL-6 y D-dímero debido al VIH están asociadas con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares fatales, así como con un mayor riesgo de mortalidad tras un evento cardiovascular. Un estudio de casos y controles en personas con VIH que lograron suprimir exitosamente el virus con HAART mostró que niveles elevados de marcadores inflamatorios, como IL-6, el receptor soluble del factor de necrosis tumoral I (sTNFR-I), sTNFR-II, y los niveles de D-dímero al año, se asociaron con eventos clínicos no definitorios de SIDA, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte.[26]

## MIOCARDITIS Y FIBROSIS MIOCÁRDICA

La miocarditis causada por el VIH y las infecciones asociadas al VIH puede llevar a miocardiopatía e insuficiencia cardíaca. El VIH puede invadir directamente los miocitos cardíacos, lo que resulta en una respuesta inflamatoria local en el miocardio y provoca disfunción ventricular izquierda en las etapas tardías de la infección. Se observa una tasa aumentada de miocarditis en personas con VIH que tienen recuentos de CD4 inferiores a 400 células/mm<sup>3</sup>. La resonancia magnética cardíaca en personas con VIH no tratadas también mostró una disminución de la función miocárdica, con niveles elevados de lípidos intra-miocárdicos y fibrosis miocárdica difusa[27]. En personas con VIH no tratadas, las coinfecções oportunistas se han asociado con miocarditis, incluyendo Citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, el virus Coxsackie B, Toxoplasma gondii, Cryptococcus neoformans y Mycobacterium avium-intracellulare.

Afortunadamente, la introducción de la terapia antirretroviral ha reducido significativamente estas infecciones oportunistas y la miocarditis debido a infecciones asociadas al VIH.

Varios estudios de resonancia magnética cardíaca (RMC) han demostrado que las personas viviendo con VIH en tratamiento antirretroviral presentan una mayor inflamación miocárdica y fibrosis intersticial[28]. En pacientes crónicos asintomáticos con VIH en tratamiento, la RMC integral mostró un aumento en la inflamación miocárdica subclínica y fibrosis miocárdica, lo cual podría ser un precursor para el desarrollo de miocardiopatía asociada al VIH. En otro estudio de RMC, las personas HIV en tratamiento antirretroviral presentaron una menor fracción de eyección, un mayor volumen de masa ventricular izquierda y una mayor frecuencia de edema miocárdico subclínico, fibrosis miocárdica y efusiones pericárdicas. El estudio concluye que la inflamación sistémica crónica asociada al VIH podría ser la causa del aumento de fibrosis miocárdica y disfunción cardíaca. Otros estudios han demostrado que las personas viviendo con HIV y tratamiento presentan esteatosis cardíaca, función cardíaca deteriorada y una mayor frecuencia de fibrosis miocárdica, como se muestra en la RMC. Un estudio realizado en mujeres mayores con VIH en tratamiento mostró un aumento de la fibrosis miocárdica y una función diastólica reducida según la RMC, ambos asociados con la activación de monocitos.[29]

Las personas viviendo con VIH (PVVIH) también podrían ser más vulnerables a las complicaciones post-infarto de miocardio (IM), lo que podría conducir a fibrosis cardíaca y posterior insuficiencia cardíaca. Tras un infarto, las PVVIH mostraron una cicatrización miocárdica más extensa que los pacientes sin VIH. Los marcadores de fibrosis cardíaca, como el ST2 soluble y la Galectina-3, estuvieron elevados en las PVVIH. Además, en estas personas, el factor de diferenciación de crecimiento 15, que se correlaciona con la fibrosis cardíaca, y el ST2 soluble fueron asociados con disfunción cardíaca, evaluada mediante ecocardiogramas, así como con mortalidad por todas las causas[30].

Los mecanismos exactos mediante los cuales el VIH causa fibrosis cardíaca en el contexto del tratamiento antirretroviral no se comprenden completamente. La fibrosis miocárdica ocurre en un entorno de inflamación y se desarrolla a medida que el colágeno se acumula en el tejido miocárdico[31]. No está claro si la inflamación y fibrosis miocárdica se deben a la infección directa del VIH en los cardiomiositos o a un proceso inflamatorio crónico. Aunque los estudios de imágenes han demostrado consistentemente el aumento del riesgo de inflamación y fibrosis miocárdica, se

requieren más investigaciones para establecer la conexión entre la disfunción inmune/infección por VIH y la inflamación y fibrosis miocárdica.

## TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TAR)

Aunque el tratamiento del VIH con TAR supera los efectos secundarios y ha reducido la incidencia general de miocardiopatía asociada al VIH, ciertos medicamentos de TAR podrían desempeñar un papel potencial en el desarrollo de estas miocardiopatías. En particular, los inhibidores de la proteasa del VIH se han asociado con dislipidemia y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares[32]. Un estudio reciente ha demostrado que la acumulación de prelamina A debido a la inhibición de la actividad de ZMPSTE24 por los inhibidores de la proteasa del VIH está implicada en el desarrollo de miocardiopatía. En ratones infectados con VIH y miocardiopatía dilatada, los inhibidores de la proteasa del VIH que alteran el transporte de glucosa (ritonavir y lopinavir, pero no atazanavir) indujeron insuficiencia cardíaca aguda y descompensada. Las personas con VIH e insuficiencia cardíaca conocida que están bajo ritonavir (potenciado) tienen comorbilidades, como dislipidemia, diabetes tipo II, enfermedad arterial coronaria, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y presión sistólica elevada en la arteria pulmonar. Un seguimiento de 2 años de estos pacientes mostró un aumento de dos veces en la mortalidad cardiovascular y un 30% más de readmisiones en 30 días por exacerbación de insuficiencia cardíaca, aunque es importante señalar que el estudio fue un estudio retrospectivo y será necesario determinar si estos resultados se mantienen en un estudio prospectivo[33].

Los análogos de timidina, como la stavudina y la zidovudina, inducen daño mitocondrial e incrementan los niveles de especies reactivas de oxígeno, lo que lleva a un envejecimiento prematuro en los fibroblastos y células adiposas, lo cual podría contribuir a la lipodistrofia asociada con el TAR. En particular, la zidovudina se ha asociado con un mayor riesgo de miocardiopatía, aunque no se ha establecido claramente la causalidad. El uso crónico de TAR (más de 5 años) se asoció con un aumento de la grasa pericárdica en personas con VIH bajo TAR y acumulación lipídica relacionada con el tratamiento[34]. En ratones transgénicos infectados con VIH tratados con zidovudina, se observó un empeoramiento de la función cardíaca, demostrado por la destrucción mitocondrial, la disminución de los niveles de SERCA2, el aumento de la abundancia de ARN mensajero del factor natriurético auricular y el aumento del tiempo hasta el pico de presión. A nivel mecánico, la zidovudina inhibió la polimerasa mitocondrial de ADN-

gamma cardíaca, lo que podría contribuir posteriormente a la miocardiopatía inducida por zidovudina[35].

No obstante, es importante destacar que el TAR ha reducido significativamente la tasa de miocardiopatía asociada al VIH e insuficiencia cardíaca, y los beneficios cardíacos del TAR superan ampliamente los riesgos actuales de miocardiopatías. De hecho, una alta adherencia al TAR ha demostrado reducir el impacto económico de las enfermedades cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardíaca, en comparación con las personas con VIH que tienen baja adherencia al tratamiento[36]. Sin embargo, el deterioro de la función cardíaca en comparación con la población no infectada puede deberse en parte a la contribución del TAR y no puede ser ignorado a la luz de la evidencia actual.

## DISCUSIÓN

Esta monografía presenta una revisión exhaustiva de los mecanismos por los cuales el VIH contribuye al desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC), destacando que la relación entre ambas patologías es multifactorial.

Uno de los aspectos centrales del análisis es la inflamación crónica y la disfunción inmune en personas con VIH, incluso en aquellos con carga viral suprimida mediante terapia antirretroviral (TAR). Se argumenta que la activación persistente del sistema inmunológico genera un ambiente inflamatorio sistémico que favorece la disfunción cardíaca. Marcadores inflamatorios elevados como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) se han asociado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Además, se resalta la presencia de inflamación vascular y disfunción endotelial como factores que contribuyen a la rigidez arterial y al daño miocárdico progresivo. La evidencia sugiere que estos procesos no se revierten completamente con el TAR, lo que indica un riesgo cardiovascular residual en estos pacientes.

Otro factor importante es la miocarditis y la fibrosis miocárdica. El VIH puede invadir directamente los miocitos cardíacos, generando una respuesta inflamatoria que, con el tiempo, conduce a fibrosis y disfunción ventricular. La resonancia magnética cardíaca ha evidenciado inflamación y fibrosis subclínica en personas con VIH, lo que sugiere que estos cambios estructurales pueden desarrollarse de forma silenciosa hasta manifestarse clínicamente en forma de insuficiencia cardíaca.

También un estudio sobre la disfunción diastólica en pacientes con VIH aporta evidencia importante sobre la afectación cardíaca en esta población, destacando la presencia de alteraciones subclínicas que podrían pasar desapercibidas sin un análisis ecocardiográfico detallado. Aunque tradicionalmente la infección por VIH se ha relacionado con complicaciones inmunológicas e infecciosas, este trabajo refuerza la creciente preocupación por su impacto cardiovascular, sugiriendo que el virus puede afectar directamente el miocardio. Uno de los puntos más relevantes del estudio es la asociación entre el deterioro de la función diastólica y el grado de inmunosupresión. La observación de que los pacientes con recuentos más bajos de linfocitos CD4 presentan mayores alteraciones en la relajación ventricular sugiere que la disfunción cardíaca podría estar ligada al estado general del sistema inmunológico. Este hallazgo es particularmente significativo porque sugiere una progresión silenciosa de la afectación miocárdica, lo que plantea la necesidad de un monitoreo cardiovascular regular en pacientes con VIH, incluso en ausencia de síntomas clínicos. El hecho de que la función sistólica se mantenga normal en la mayoría de los casos resalta que los cambios en la diástole pueden ser las primeras manifestaciones de un proceso patológico que, con el tiempo, podría evolucionar hacia una disfunción más severa. Esta observación sugiere que la ecocardiografía no debe reservarse únicamente para pacientes sintomáticos, sino que podría ser útil como herramienta de detección temprana en individuos con VIH, particularmente aquellos con niveles bajos de CD4.[37]

También se analiza el impacto de la TAR en la salud cardiovascular. Aunque el TAR ha mejorado significativamente la expectativa de vida y reducido la incidencia de miocardiopatías graves, algunos fármacos han demostrado efectos adversos sobre el sistema cardiovascular. Los inhibidores de la proteasa, por ejemplo, se asocian con dislipidemia y resistencia a la insulina, aumentando el riesgo de aterosclerosis e insuficiencia cardíaca. Asimismo, ciertos análogos de timidina, como la zidovudina, pueden inducir toxicidad mitocondrial, afectando la función miocárdica.

La monografía destaca la necesidad de un enfoque multidisciplinario en el manejo del paciente VIH. La coexistencia de infección viral y riesgo cardiovascular requiere estrategias de monitoreo y prevención que integren evaluaciones regulares del estado cardíaco, identificación temprana de factores de riesgo y ajustes terapéuticos personalizados. Además, se hace hincapié en la importancia de la educación al paciente y en la coordinación entre especialistas en infectología y cardiología para mejorar el pronóstico a largo plazo.

Se reconoce que, a pesar de los avances, aún existen áreas poco claras en cuanto a la relación exacta entre el VIH y las complicaciones cardíacas. Se menciona la necesidad de estudios prospectivos y ensayos clínicos que permitan dilucidar con mayor precisión los mecanismos patológicos, evaluar el impacto a largo plazo de las terapias antirretrovirales y desarrollar intervenciones que minimicen el riesgo cardiovascular en esta población.

## CONCLUSIONES

La insuficiencia cardíaca en personas que viven con VIH es un problema de salud emergente que refleja la transformación de esta infección en una enfermedad crónica. Gracias a los avances en el tratamiento antirretroviral (TAR), la esperanza de vida de los pacientes ha aumentado significativamente, pero este beneficio ha venido acompañado de un incremento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Entre ellas, la insuficiencia cardíaca ha adquirido una relevancia especial debido a su impacto en la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes.

Los mecanismos fisiopatológicos que vinculan el VIH con la insuficiencia cardíaca son complejos y multifactoriales. No se trata únicamente de los efectos directos del virus sobre el miocardio, sino también de una serie de procesos indirectos mediados por la inflamación crónica, la activación inmunológica persistente, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo. Estos factores, en conjunto, promueven el remodelado miocárdico, la fibrosis y la apoptosis de los cardiomiositos, contribuyendo a la progresión de la disfunción cardíaca. Además, el estado inflamatorio sostenido en personas con VIH, incluso en aquellos con carga viral indetectable, ha sido identificado como un factor clave en la alteración del metabolismo cardíaco y la estructura del miocardio.

Otro aspecto fundamental en la relación entre VIH e insuficiencia cardíaca es la contribución del tratamiento antirretroviral. Si bien el TAR ha reducido drásticamente la mortalidad asociada al VIH y mejorado la calidad de vida de los pacientes, algunos de sus fármacos han mostrado efectos adversos sobre el sistema cardiovascular. En particular, ciertos inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos han sido asociados con dislipidemia, resistencia a la insulina y toxicidad mitocondrial, factores que pueden acelerar la progresión de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, es importante subrayar que la adherencia al TAR sigue siendo la piedra angular del manejo del VIH y que sus beneficios superan ampliamente los riesgos potenciales, por lo que el

enfoque debe centrarse en estrategias que minimicen sus efectos adversos sin comprometer su eficacia.

A lo largo de los años, la presentación clínica de la insuficiencia cardíaca en personas con VIH ha cambiado. En las primeras décadas de la epidemia, cuando el acceso al tratamiento era limitado, predominaban los casos de miocardiopatía dilatada y disfunción ventricular global, muchas veces asociadas con infecciones oportunistas y un estado inmunológico deteriorado. En la actualidad, con la mayor disponibilidad del TAR, se ha observado una transición hacia formas de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, caracterizadas por disfunción diastólica y fibrosis miocárdica. Estudios como el Veterans Aging Cohort Study han demostrado que la disfunción inmune y la inflamación crónica juegan un papel central en la progresión de la insuficiencia cardíaca en estos pacientes, independientemente de otros factores de riesgo tradicionales.

El manejo de la insuficiencia cardíaca en personas con VIH representa un desafío clínico que requiere un enfoque integral y multidisciplinario. Es esencial realizar un seguimiento continuo de la función cardíaca en estos pacientes, con un monitoreo riguroso de los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares. La optimización del tratamiento antirretroviral, la promoción de un estilo de vida saludable y el uso de estrategias terapéuticas dirigidas a reducir la inflamación y el estrés oxidativo pueden ayudar a mitigar el riesgo cardiovascular en esta población. Asimismo, la investigación en este campo sigue siendo fundamental para comprender mejor los mecanismos subyacentes y desarrollar intervenciones más efectivas para prevenir y tratar la insuficiencia cardíaca en personas con VIH.

En conclusión, la insuficiencia cardíaca en pacientes con VIH es el resultado de una interacción compleja entre la infección viral, la respuesta inflamatoria del huésped y los efectos del tratamiento antirretroviral. La inflamación crónica, la disfunción inmune, la fibrosis miocárdica y los efectos metabólicos adversos del TAR contribuyen a un mayor riesgo cardiovascular en esta población. Comprender estos mecanismos es fundamental para diseñar estrategias preventivas y terapéuticas que mejoren la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes. Dado el creciente número de personas que viven con VIH en el mundo y el envejecimiento de esta población, la integración del cuidado cardiovascular en el manejo global del VIH es una necesidad urgente que debe ser abordada con enfoque multidisciplinario y basado en la evidencia científica.

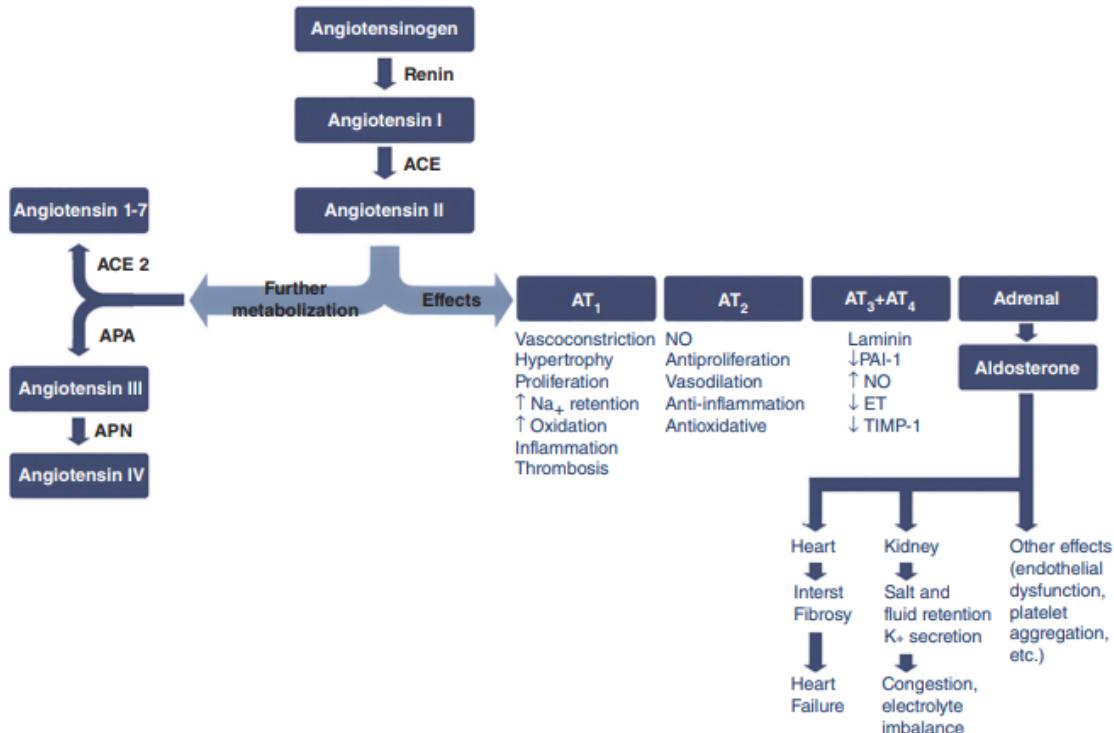
# TABLAS Y FIGURAS

Figura 1: Clasificacion de IC

Stages	Definition and Criteria
<b>Stage A: At Risk for HF</b>	At risk for HF but without symptoms, structural heart disease, or cardiac biomarkers of stretch or injury (e.g., patients with hypertension, atherosclerotic CVD, diabetes, metabolic syndrome and obesity, exposure to cardiotoxic agents, genetic variant for cardiomyopathy, or positive family history of cardiomyopathy).
<b>Stage B: Pre-HF</b>	No symptoms or signs of HF and evidence of 1 of the following:
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Structural heart disease*</b></li> <li>■ Reduced left or right ventricular systolic function <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Reduced ejection fraction, reduced strain</li> </ul> </li> <li>■ Ventricular hypertrophy</li> <li>■ Chamber enlargement</li> <li>■ Wall motion abnormalities</li> <li>■ Valvular heart disease</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Evidence for increased filling pressures*</b></li> <li>■ By invasive hemodynamic measurements</li> <li>■ By noninvasive imaging suggesting elevated filling pressures (e.g., Doppler echocardiography)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Patients with risk factors and</b></li> <li>■ <b>Increased levels of BNP*</b> or</li> <li>■ <b>Persistently elevated cardiac troponin</b></li> </ul> <p>in the absence of competing diagnoses resulting in such biomarker elevations such as acute coronary syndrome, CKD, pulmonary embolus, or myopericarditis</p>
<b>Stage C: Symptomatic HF</b>	Structural heart disease with current or previous symptoms of HF.
<b>Stage D: Advanced HF</b>	Marked HF symptoms that interfere with daily life and with recurrent hospitalizations despite attempts to optimize GDMT.

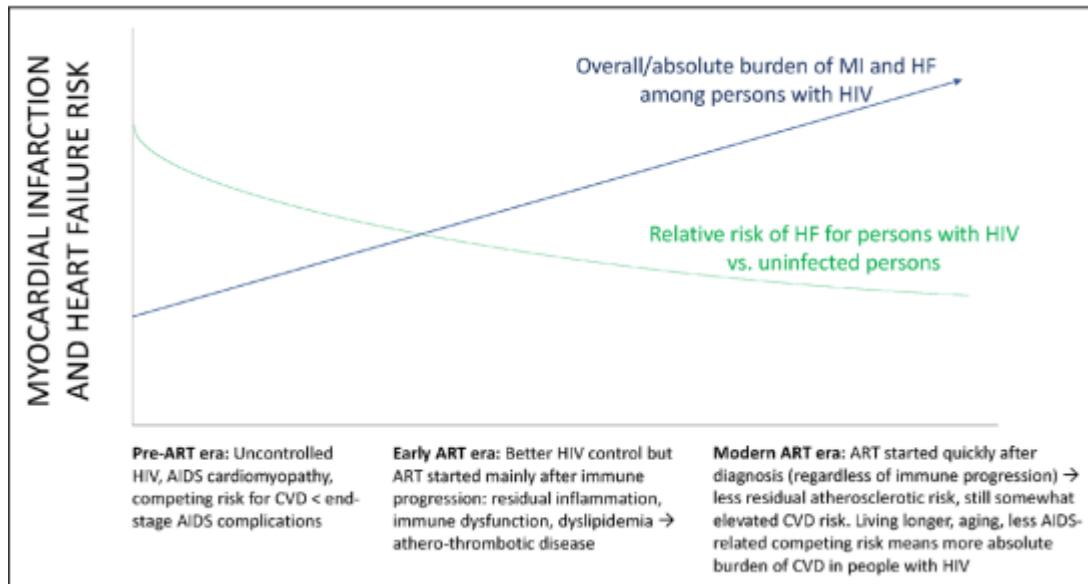
Fuente: P. A. Heidenreich et al., “2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 79, no. 17, pp. e263–e421, May 2022, doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.

Figura 2: Sistema renina angiotensina aldosterona



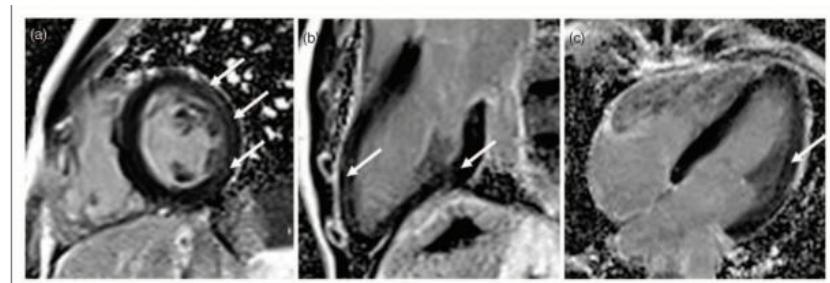
Fuente: Tanai, E., & Frantz, S. (2016). Pathophysiology of heart failure. *Comprehensive Physiology*, 6(1), 187–214. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140055>

Figura 3: riesgo de enfermedad cardiovascular



Fuente: Feinstein, M. J., Hsue, P. Y., Benjamin, L. A., Bloomfield, G. S., Currier, J. S., Freiberg, M. S., Grinspoon, S. K., Levin, J., Longenecker, C. T., & Post, W. S. (2019). Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living with HIV: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 140(2), e98–e124. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000695>

Figura 4: fibrosis miocardica en RMC



Fuente: Ntusi, N. A. B. (2017). HIV and myocarditis. In *Current Opinion in HIV and AIDS* (Vol. 12, Issue 6, pp. 561–565). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000416>

## BIBLIOGRAFIA

- [1] T. A. McDonagh *et al.*, “2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure,” Sep. 21, 2021, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [2] P. A. Heidenreich *et al.*, “2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 79, no. 17, pp. e263–e421, May 2022, doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
- [3] G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund, P. Seferovic, G. M. C. Rosano, and A. J. S. Coats, “Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology,” Dec. 01, 2022, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/cvr/cvac013.
- [4] R. J. Lefkowitz, H. A. Rockman, and W. J. Koch, “Catecholamines, Cardiac-Adrenergic Receptors, and Heart Failure,” 2000. [Online]. Available: <http://www.circulationaha.org>
- [5] B. C. Jensen, T. D. O’Connell, and P. C. Simpson, “Alpha-1-adrenergic receptors in heart failure: The adaptive arm of the cardiac response to chronic catecholamine stimulation,” 2014, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1097/FJC.0000000000000032.
- [6] P. Hall and S. R. Goldsmith, “The role of vasopressin in congestive heart failure,” *Cleve Clin J Med*, vol. 73, no. 9 suppl 3, p. S19, Sep. 2006, [Online]. Available: [http://www.ccjm.org/content/73/9\\_suppl\\_3/S19.abstract](http://www.ccjm.org/content/73/9_suppl_3/S19.abstract)
- [7] H.-N. Kim and J. L. Januzzi, “Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure,” *Circulation*, vol. 123, no. 18, pp. 2015–2019, May 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500.
- [8] P. Aukrust, L. Gullestad, T. Ueland, J. K. Damås, and A. Yndestad, “Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: Potential therapeutic implications,” *Ann Med*, vol. 37, no. 2, pp. 74–85, Apr. 2005, doi: 10.1080/07853890510007232.

- [9] A. Abbate *et al.*, "Anakinra, a Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist, Inhibits Apoptosis in Experimental Acute Myocardial Infarction," *Circulation*, vol. 117, no. 20, pp. 2670–2683, May 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740233.
- [10] R. Ferrari *et al.*, "Mechanisms of Remodelling," *Circulation Journal*, vol. 73, no. 11, pp. 1973–1982, 2009, doi: 10.1253/circj.CJ-09-0573.
- [11] P. M. Sharp and B. H. Hahn, "Origins of HIV and the AIDS pandemic," *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 1, no. 1, Sep. 2011, doi: 10.1101/csfperspect.a006841.
- [12] Unaids, "UNAIDS data 2024," 2024. [Online]. Available: <http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules>
- [13] J. E. . Bennett, Raphael. Dolin, and M. J. . Blaser, *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (vol. 2). Elsevier, 2020.
- [14] M. S. Cohen, G. M. Shaw, A. J. McMichael, and B. F. Haynes, "Acute HIV-1 Infection," *New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 20, pp. 1943–1954, May 2011, doi: 10.1056/nejmra1011874.
- [15] M. J. Feinstein *et al.*, "Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living with HIV: A Scientific Statement from the American Heart Association," *Circulation*, vol. 140, no. 2, pp. e98–e124, Jul. 2019, doi: 10.1161/CIR.0000000000000695.
- [16] M. S. Freiberg *et al.*, "Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: Results from the veterans aging cohort study," *JAMA Cardiol*, vol. 2, no. 5, pp. 536–546, May 2017, doi: 10.1001/jamacardio.2017.0264.
- [17] S. G. Deeks, S. R. Lewin, and D. V. Havlir, "The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease," 2013, Elsevier B.V. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61809-7.
- [18] E. Nou, J. Lo, and S. K. Grinspoon, "Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV," Jun. 19, 2016, Lippincott Williams and Wilkins. doi: 10.1097/QAD.0000000000001109.
- [19] S. Subramanian *et al.*, "Arterial inflammation in patients with HIV," *JAMA*, vol. 308, no. 4, pp. 379–386, Jul. 2012, doi: 10.1001/jama.2012.6698.
- [20] M. Kawaguchi, I. Hay, B. Fetters, and D. A. Kass, "Combined Ventricular Systolic and Arterial Stiffening in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction," *Circulation*, vol. 107, no. 5, pp. 714–720, Feb. 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000048123.22359.A0.
- [21] A. C. Ross *et al.*, "Relationship between Inflammatory Markers, Endothelial Activation Markers, and Carotid Intima-Media Thickness in HIV-infected Patients Receiving

- Antiretroviral Therapy," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 49, no. 7, pp. 1119–1127, Oct. 2009, doi: 10.1086/605578.
- [22] L. H. Kuller *et al.*, "Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection," *PLoS Med*, vol. 5, no. 10, pp. 1496–1508, Oct. 2008, doi: 10.1371/journal.pmed.0050203.
- [23] F. F. Rönsholt, H. Ullum, T. L. Katzenstein, J. Gerstoft, and S. R. Ostrowski, "Persistent Inflammation and Endothelial Activation in HIV-1 Infected Patients after 12 Years of Antiretroviral Therapy," *PLoS One*, vol. 8, no. 6, Jun. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0065182.
- [24] M. Li *et al.*, "p38 MAP Kinase Mediates Inflammatory Cytokine Induction in Cardiomyocytes and Extracellular Matrix Remodeling in Heart," *Circulation*, vol. 111, no. 19, pp. 2494–2502, May 2005, doi: 10.1161/01.CIR.0000165117.71483.0C.
- [25] G. Pozzan, C. Pagliari, F. F. Tuon, C. F. Takakura, M. R. Kauffman, and M. I. S. Duarte, "Diffuse-regressive alterations and apoptosis of myocytes: Possible causes of myocardial dysfunction in HIV-related cardiomyopathy," *Int J Cardiol*, vol. 132, no. 1, pp. 90–95, 2009, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.10.057>.
- [26] A. R. Tenorio *et al.*, "Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment," *Journal of Infectious Diseases*, vol. 210, no. 8, pp. 1248–1259, Oct. 2014, doi: 10.1093/infdis/jiu254.
- [27] D. K. Thiara *et al.*, "Abnormal myocardial function is related to myocardial steatosis and diffuse myocardial fibrosis in HIV-infected adults," *Journal of Infectious Diseases*, vol. 212, no. 10, pp. 1544–1551, Nov. 2015, doi: 10.1093/infdis/jiv274.
- [28] J. A. Luetkens *et al.*, "Cardiac Magnetic Resonance Reveals Signs of Subclinical Myocardial Inflammation in Asymptomatic HIV-Infected Patients," *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 9, no. 3, p. e004091, Mar. 2016, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004091.
- [29] M. V. Zanni *et al.*, "Immune correlates of diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction among aging women with human immunodeficiency virus," *Journal of Infectious Diseases*, vol. 221, no. 8, pp. 115–1320, 2020, doi: 10.1093/infdis/jiz184.
- [30] E. A. Secemsky *et al.*, "Novel Biomarkers of Cardiac Stress, Cardiovascular Dysfunction, and Outcomes in HIV-Infected Individuals," *JACC Heart Fail*, vol. 3, no. 8, pp. 591–599, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.jchf.2015.03.007.
- [31] G. Kania, P. Błyszcuk, and U. Eriksson, "Mechanisms of Cardiac Fibrosis in Inflammatory Heart Disease," *Trends Cardiovasc Med*, vol. 19, no. 8, pp. 247–252, 2009, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2010.02.005>.

- [32] N. Friis-Møller *et al.*, “Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction A bs t r ac t.” [Online]. Available: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- [33] R. M. Alvi *et al.*, “Protease Inhibitors and Cardiovascular Outcomes in Patients With HIV and Heart Failure,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 72, no. 5, pp. 518–530, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.083.
- [34] M. Diaz-Zamudio *et al.*, “Increased pericardial fat accumulation is associated with increased intramyocardial lipid content and duration of highly active antiretroviral therapy exposure in patients infected with human immunodeficiency virus: A 3T cardiovascular magnetic resonance feasibility study,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 17, no. 1, Oct. 2015, doi: 10.1186/s12968-015-0193-2.
- [35] W. Lewis, J. F. Simpson, and R. R. Meyer, “Cardiac mitochondrial DNA polymerase-gamma is inhibited competitively and noncompetitively by phosphorylated zidovudine.” *Circ Res*, vol. 74, no. 2, pp. 344–348, Feb. 1994, doi: 10.1161/01.RES.74.2.344.
- [36] C.-T. Liao *et al.*, “Association of adherence to antiretroviral therapy with economic burden of cardiovascular disease in HIV-infected population,” *Eur J Prev Cardiol*, vol. 28, no. 3, pp. 326–334, Mar. 2021, doi: 10.1177/2047487320908085.
- [37] F. Hernández Hernández *et al.*, “I NSUFICIENCIA C ARDÍACA Disfunción diastólica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana Diastolic Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus Infection,” *Palabras clave: Diástole. Miocardiopatía. Virus. Sida. Ecocardiografía. (Rev Esp Cardiol)*, vol. 54, pp. 1183–1189, 2001.

