

Virus de Inmunodeficiencia Humana: manifestaciones electrocardiográficas

Anyi Gaemil Schmuck Delgado, María De Los Ángeles Blanco Almeida, José Antonio Parejo Adrián

Recibido: Diciembre 2022

Aceptado: 10 Junio 2023

Introducción

Existen múltiples trabajos a nivel mundial e internacional acerca de como la infección por el SIDA afecta el corazón y como las manifestaciones cardíacas son importantes causas de mortalidad; el electrocardiograma es un instrumento que permite obtener información que sirve de predictor acerca de eventos cardiovasculares, y el VIH es un factor independiente de dichos eventos.

En el 2019, Kumar T y Cols. presentaron el perfil y las características de las anomalías cardiovasculares en pacientes que viven con (VIH) / (SIDA) en un hospital de atención terciaria en la India. Asociaron las anomalías cardiovasculares con el recuento de CD4 y etapas de la enfermedad, de acuerdo con la clasificación de la (OMS) en un total de 200 pacientes con VIH / SIDA y 50 controles sanos. Todos los pacientes se sometieron a investigaciones de sangre, radiografías de tórax, electrocardiografía y ecocardiografía. La edad media de los pacientes fue de 38.66 ± 9.22 años, con una relación hombre / mujer de 3.25: 1. Se encontraron anomalías electrocardiográficas en el 52 % de los pacientes y el 12 % de los controles, con manifestaciones más frecuentes de anomalías del ST, trastornos de conducción y taquicardia sinusal; además las anomalías electrocardiográficas y ecocardiográficas fueron nota-

blemente más comunes en pacientes con un recuento de CD4 <200 / ml y la etapa avanzada de la enfermedad, según la clasificación de la OMS.¹

En el mismo año 2019 se presentó otro trabajo, “QTc prolongado en pacientes infectados por VIH: EKG una necesidad de exámenes de rutina”. Fue un estudio comparativo de 2 grupos (156 VIH positivos y 105 pacientes VIH negativos), e investigaron la prevalencia de anomalías y factores asociados con un EKG, intervalo QT corregido (QTc), donde la prolongación puede provocar arritmia y muerte súbita. Las características del paciente, medicamentos (terapia antirretroviral, drogas psiquiátricas, metadona y antibióticos) en el momento del registro del trazo, medición QTc y características del EKG se compararon entre los 2 grupos. Encontraron prolongación QTc (29 % s 19 %) y la prolongación extrema (6 % versus 1 %). Las anomalías más frecuentes fueron bloqueo de rama izquierda en 1.3 %, bloqueo de rama derecha en 2.6 %, onda Q anormal en 1.3 %, hipertrofia ventricular izquierda en 13.6 % y fibrilación / aleteo auricular en 0.6%. En conclusión: este estudio proporciona evidencia que los pacientes con VIH pueden tener clínicamente intervalo QTc más largo. El monitoreo basal y de rutina del ECG está justificado entre pacientes que viven con VIH en práctica clínica basada en evidencia.²

En el 2018 en México, Hernández G. y Cols. evaluaron “Cambios electrocardiográficos en pacientes con VIH con y sin inhibidores de proteasa vs NNRTI”, en un estudio prospectivo observacional donde se dividieron dos grupos: sin tratamiento, por reciente diagnóstico, y con tratamiento antirretroviral.

* Servicio y Postgrado de Medicina Interna Hospital Domingo Luciani. El Llanito. Edo. Miranda, Venezuela

* Correo: japarejoa@yahoo.com

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: MANIFESTACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

Registraron datos clínicos, tratamiento farmacológico, EKG y química sanguínea y coinfecciones.

En sus resultados no se encontraron diferencias entre ambos grupos respecto a edad, ni electrolitos séricos, ni relación entre la prolongación del QTc con Efavirenz o los inhibidores de proteasa. Mientras que la coinfección por molusco contagioso y toxoplasmosis se asoció con prolongación del QTc.³

En la misma línea de ideas, Kimpaye E y cols. hicieron otro estudio denominado *anormalidades electrocardiográficas encontradas en pacientes con VIH*, en África, donde describieron la prevalencia de dichas alteraciones y asociaron las variables demográficas, riesgos cardiovasculares y factores clínicos relacionados con el VIH, CD4 y anti-retrovirales. En 210 pacientes encontraron que 34% no tenían alteraciones, 18,5 % arritmias, 3,5 % desviación del eje QRS, 3,5 % bloqueos atrio-ventriculares, 2 % bloqueos intraventriculares, 3,5 % prolongación del QTc, 7,5% alteraciones auriculares y 2 % onda Q patológica. Concluyeron que uno de cada tres pacientes con VIH padece de alteraciones electrocardiográficas.⁴

En el año 2017 Chaudary S y cols, en el estudio de “Anormalidades cardiovasculares en pacientes VIH positivo en un hospital de atención terciaria” estudió la prevalencia de manifestaciones cardiovasculares en pacientes VIH positivo y su asociación con TARGA, recuento de CD4 y etapas de la enfermedad. El total fue de 75 pacientes de edad VIH positivo > 15 años, de los cuales 32 tenían ART. Se encontraron manifestaciones cardiovasculares en alrededor del 52.1 % de pacientes VIH positivos, y dichas manifestaciones no mostraron ninguna correlación estadística con recuentos de CD4 pero mostró correlación con la estadiación clínica de la enfermedad. Dentro de las manifestaciones de ECG encontraron taquicardia sinusal en 16.4% de los casos, seguido de anormalidades QRS y T invertida en 8.2 % de casos para cada una; anormalidad eje del QRS en 5 pacientes y anormalidad de conducción en 1 paciente, inversiones de la onda T fueron encontrados en 6 pacientes. Otras anormalidades detectadas fueron

anormalidades de la onda P, elevación del ST, bradicardia sinusal y complejos de bajo voltaje en 3 casos.⁵

En el año 2016, Nejoku P y cols. realizaron un estudio para determinar los hallazgos electrocardiográficos en pacientes con VIH en Enugu, sureste de Nigeria, África, donde se estudiaron tres grupos de sujetos y evaluaron la prevalencia de anomalías en el EKG para cada grupo. El método fue un estudio transversal con 100 pacientes infectados por el VIH en terapia antirretroviral altamente activa (TARGA), 100 pacientes sin TARGA infectados con VIH y 100 controles VIH negativos. Utilizaron ECG de doce derivaciones en todos los pacientes. Los datos fueron analizados usando el chi-cuadrado, ANOVA, t-unidireccional de Student y Duncan. Los resultados más relevantes fueron: desviación del eje a la izquierda (16%) de los sujetos VIH positivos con TARGA, (13.7 %) de los sujetos no tratados con TARGA y ocho (21 %) de los controles. Ocho (11 %) sujetos con hipertrofia ventricular izquierda y dos (2.7 %) con elevación del segmento ST se encontraron entre los sujetos no tratados con HAART VIH positivos. Se observó un intervalo QTc prolongado en 17 (18,2 %) de los pacientes VIH positivos con TARGA, 12 (16,4 %) de los pacientes no tratados con HAART VIH positivos y cuatro (10.5 %) de los controles. La conclusión fue que la prevalencia de anomalías en el ECG fue mayor en los pacientes VIH positivos con TARGA (93 %) y en pacientes no tratados por HAART VIH positivos (73 %) en comparación con el control.⁶

Menanga A y cols. publicaron un trabajo titulado “Patrones de enfermedad cardiovascular en un grupo de adultos infectados por el VIH en Yaundé, Camerún, África”, que informa sobre las características clínicas, biológicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas de un grupo de pacientes infectados por el VIH. Estudio transversal en adultos infectados con VIH de edad ≥ 18 años con síntomas sugestivos de enfermedad cardíaca. Todos los participantes se sometieron a un examen clínico completo; análisis biológicos que incluyen recuentos de células CD4, glucosa en sangre en ayunas y lípidos en suero, electrocardiografía en reposo y ultrasonido cardíaco. Cuarenta y cuatro sujetos (21 hombres)

fueron incluidos. Su edad media fue de 48 años. Treinta pacientes (68,2 %) se encontraban en las etapas clínicas 3 y 4 de la infección por VIH de la OMS, 27 (61,4 %) tenían un recuento de células CD4 <200 / mm³, y 31 (70,5 %) estaban en terapia antirretroviral (TAR). La hipertensión (43.2 %, n = 19) fue el factor de riesgo cardiovascular más frecuente; y la dislipidemia que se encontró en 17 sujetos (38.6 %) se asoció significativamente con ART (48.4 % vs. 15.4 %). Solo los hombres eran fumadores (23 % vs. 0 %). La disnea de esfuerzo (86.4 %) y la tos (59.1 %) fueron los síntomas más frecuentes, y la presentación clínica estuvo dominada por insuficiencia cardíaca (75 %). Las anomalías ecocardiográficas más frecuentes fueron derrame pericárdico (45.5 %) y miocardiopatía dilatada (22.7 %). Las anomalías electrocardiográficas más frecuentes fueron la repolarización anormal (59 %) y la taquicardia sinusal (56,8 %), HVI (13 %), anomalías de conducción (11 %), arritmias (20,4 %), cuyas arritmias más frecuentes fueron 1 fibrilación auricular, 2 flutter auricular, 2 con extrasístoles supraventriculares, 6 extrasístoles ventriculares.⁷

En base al intervalo QTc, Gahararwar y cols. realizaron en el 2015, un trabajo denominado “Asociación de anomalías del electrocardiograma en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana con referencia especial al intervalo QTc”. El total de 130 pacientes eran VIH positivos, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, fármacos que causan QTc prolongado, excepto la terapia antirretroviral, fueron excluidos del estudio. Se hicieron exámenes e investigaciones relevantes. Se realizó un ECG de todos los pacientes y se analizó cualquier anomalía, además se realizó la estimación del recuento de CD4. Del total de 130 pacientes, había 88 (67.6 %) hombres y el máximo (78.4 %) de los pacientes tenía un rango de edad de 25-44 años. El estado socioeconómico de los pacientes fue bajo, medio y alto en 64.6 %, 23.07 y 12.3 % respectivamente. El 77,7 % de los pacientes estaban casados, el 60 % se dedicaba a trabajos físicos pesados. El EKG fue normal en 79 (60,7%) pacientes, taquicardia sinusal en 30 (19 en pacientes con ART y 11 pacientes pre ART), BRIHH (bloqueo de rama izquierda) en 4, características de CIC (enfermedad isquémica cardíaca) y

BRDHH (bloqueo de rama derecha) en 3 pacientes cada uno. El intervalo QTc prolongado se encontró exclusivamente en 11 pacientes (8,46 %) que estaban en TAR. La prolongación de QTc fue mayor en pacientes con recuento de CD4 más bajo, 6 pacientes tenían recuento de CD 4 entre 100-150 y 2 tenían recuento de CD4 entre 150-200. Casi el 50 % de los pacientes tenían recuento de CD 4 <300. Concluyeron en que el EKG fue anormal en el 39.2 % de los pacientes VIH positivos y fue mayor en los pacientes que recibieron TAR.⁸

En Nicaragua, Pineda en su estudio “Alteraciones cardíacas en pacientes con SIDA, tuvo como objetivo caracterizar las alteraciones cardíacas, que presentan los pacientes VIH que reciben tratamiento antirretroviral y su relación con la carga viral y niveles de CD4. La prevalencia de alteraciones cardíacas fue de 93 % y en los hallazgos encontrados en el ecocardiograma la alteración más frecuente fue la disfunción diastólica, el diagnóstico por EKG más frecuentes fueron crecimiento de cavidades 43,3 %, arritmias 31.7 % y prolongación del QT 4 %, sin embargo, el ecocardiograma fue el método que más diagnosticó patologías cardíacas. Los pacientes con alteraciones cardíacas en tratamiento presentaron en su mayoría niveles de carga viral por encima de 85,000 al momento del ingreso. Con relación a los niveles de CD4 menores a 200 y alteración cardíaca los niveles más bajos de CD4 estuvieron asociados a mayor frecuencia de lesión cardíaca.⁹

Jain N y cols, en el estudio de “Anormalidades cardíacas en paciente VIH positivo”, en el cual incluyeron infectados por VIH de edad > 13 años, se estudiaron durante 3 meses, luego de obtener su consentimiento. Después de la evaluación clínica se hizo radiografía de tórax, electrocardiograma. ecocardiografía bidimensional y niveles de troponina T en suero. Se estudiaron un total de 100 pacientes, y la cardiomegalia se observó en la radiografía del 15% de ellos, se observó un electrocardiograma anormal en el 18%, ecocardiografía bidimensional fue anormal en 67%; y la disfunción diastólica (42.8%) fue la anomalía más común seguida de miocardiopatía dilatada (17,6%). La troponina T sérica se elevó en 8%. Las variables, infecciones oportunistas (IO), terapia antirretroviral (TAR),

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: MANIFESTACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

etapa de la enfermedad del VIH y los recuentos de CD4 no afectaron la frecuencia de la disfunción diastólica. Pero sí estuvieron en relación con cambios en el ECG. El estadio IV SIDA y CD4 <200 mostraron los mayores cambios tal como trastornos en la conducción y la repolarización.¹⁰

Epidemiología del VIH

El VIH a nivel mundial, según la OMS, continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública, y se ha cobrado ya más de 32 millones de vidas. A finales de 2018 había aproximadamente 37,9 millones de personas con el VIH. Debido a las deficiencias en los servicios de salud, en 2018 murieron 770.000 personas por causas relacionadas con el VIH y 1,7 millones de personas contrajeron la infección. En 2018, el 62 % de los adultos y el 54 % de los niños infectados con el VIH en países de ingresos bajos y medios estaban recibiendo tratamiento antirretrovírico (TAR) de por vida.¹¹

En 2018, las personas pertenecientes a los grupos de población clave (hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, personas que se inyectan drogas, personas reclusas en cárceles y otros entornos cerrados, trabajadores del sexo y sus clientes, personas transgénero y sus parejas sexuales, representaron por primera vez más de la mitad de todas las nuevas infecciones por el VIH en todo el mundo (aproximadamente el 54 %). En las regiones de Europa oriental, Asia central, Oriente Medio y África septentrional, estos grupos representaron aproximadamente el 95 % de las nuevas infecciones. El aumento de la vulnerabilidad al VIH suele estar asociado a factores legales y sociales, lo que aumenta la exposición a situaciones de riesgo y crea obstáculos para acceder a servicios de prevención, detección y tratamiento del VIH eficaz, de calidad y asequible.¹¹

A finales de 2018, se estimó que el 79 % de las personas con el VIH conocían su estado serológico. Se calcula que 23,3 millones de personas infectadas con el VIH (62 % del total) estaban en tratamiento antirretrovírico y que el 53 % había logrado suprimir el virus y, por tanto, el riesgo de infectar a otros. Entre 2000 y 2018, las nuevas infeccio-

nes por el VIH disminuyeron en un 37 % y las muertes relacionadas con el VIH en un 45 %, y se salvaron 13,6 millones de vidas gracias al TAR.¹¹

Virus de inmunodeficiencia humana.

Desde el punto de vista evolutivo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es un lentivirus que se ha adaptado a infectar linfocitos CD4 en los que se replica con una cinética muy agresiva. Este linfotropismo provoca una profunda inmunosupresión en el hospedador, debido tanto a la destrucción de linfocitos CD4 como a distintos mecanismos de interferencia con el sistema inmunitario. Como consecuencia se produce la infección por gérmenes oportunistas, el desarrollo de tumores y la afectación neurológica que definen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En los últimos años, nuestra visión sobre los mecanismos inmunopatogénicos de la infección por el VIH se han modificado sobre la base de distintos descubrimientos: el papel del sistema GALT o sistema inmunitario asociado a mucosas como diana preferente de la infección por el VIH, la activación crónica del sistema inmunitario como mecanismo de inmunosupresión y la importancia de los factores del hospedador en la generación de infecciones con distinto grado de virulencia.¹²

El ciclo biológico consta de:

- Entrada: se produce mediante la interacción secuencial con dos receptores, CD4 y los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. La interacción inicial se produce entre gp120 y CD4 e induce una serie de cambios conformacionales que exponen el dominio V3 y regiones adyacentes que forman el dominio de unión de la gp120 a los receptores de quimiocinas. Además de estos dos receptores virales, las células dendríticas presentan en su superficie las lectinas DC-SIGN y L-SIGN4, que unen de forma inespecífica virus entre los que se incluyen el VIH y el virus de la hepatitis C. La unión del VIH a estas lectinas facilita e incrementa enormemente la infección de los linfocitos circundantes. Este fenómeno, denominado de facilitación en trans, hace de la interacción entre

dendríticas y linfocitos, denominada sinapsis inmunitaria, una zona preferente de propagación del VIH a linfocitos CD4.¹²

- Decapsidación, retrotranscripción e integración viral: Una vez fusionadas las membranas viral y celular, se produce la internalización de la nucleocápside y la decapsidación del genoma vírico. Por tanto, para infectar una especie determinada cada retrovirus debe generar variantes en las proteínas de la cápside que le permitan eludir el TRIM5 específico. El proceso de síntesis de ADN a partir del ARN viral o retrotranscripción es realizado por el complejo enzimático de la transcriptasa inversa. Sin embargo, en un linfocito «en reposo» la retrotranscripción se produce de forma incompleta y es necesario «activar» la célula infectada para que finalice, ya que este proceso depende de los niveles de nucleótidos y la acción factores celulares que se inducen en el curso de los procesos de activación y proliferación celular. Una vez sintetizado, el ADN proviral se acopla a una serie de factores celulares y virales (Vpr) formando el complejo de preintegración. Este complejo es transportado al núcleo, donde se integra en el genoma del hospedador, constituyendo la forma proviral del VIH. Debido a su corta semivida, la persistencia de ADN no integrado constituye un marcador de replicación viral en pacientes en tratamiento antirretroviral (TARGA), aunque éstos no presenten carga viral plasmática detectable.¹²
- Elongación y síntesis de ARN y proteínas.¹²
- Etapas tardías. Reactivación y replicación viral. A partir del estado de integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada. A partir del estado de provirus integrado, la replicación del VIH comienza mediante la transcripción del genoma viral.¹²

Mecanismos de linfocitopenia CD4

La disminución de linfocitos CD4 representa el marcador más importante de la infección por el VIH y no es debido únicamente a una destrucción de las células infectadas por el virus, sino que es producido por distintos mecanismos que se discuten a continuación y se resumen en:

- Alteración en la homeostasis de los linfocitos CD4: Redistribución linfocitaria, Bloqueo en la regeneración linfocitaria
- Destrucción de CD4 por efecto citopático directo: Mecanismos indirectos de destrucción de CD4: Destrucción mediante mecanismos inmunitarios (apoptosis por proteínas tóxicas del virus: gp160, Vpr, Tat)
- Hiperactivación y agotamiento del sistema inmunitario: Replicación persistente del VIH, Translocación microbiana, Reactivación de virus endógenos.¹²

Clasificación revisada de los centers for disease control (CDC) para la infección por el VIH en adolescentes y adultos.¹³

La CDC clasifica a los pacientes de acuerdo a los niveles de linfocitos CD4 y los síntomas que presente el paciente; de este modo tenemos 3 categorías que pueden subdividirse en 9 grupos:

- Grupo A1: paciente asintomático, con conteo celular >500 células/mm³.
- Grupo A2: paciente asintomático, con conteo CD4 entre 200 y 499 células/mm³.
- Grupo A3: paciente asintomático, con conteo CD4 <200 células/mm³.
- Grupo B1: paciente sintomático, con conteo celular >500 células/mm³.
- Grupo B2: paciente sintomático, con conteo CD4 entre 200 y 499 células/mm³.
- Grupo B3: paciente sintomático, con conteo CD4 <200 células/mm³.
- Grupo C1: paciente sintomático con criterios de SIDA, con conteo celular >500 células/mm³.
- Grupo C2: paciente sintomático con criterios de SIDA, con conteo CD4 entre 200 y 499 células/mm³.
- Grupo C3: paciente sintomático con criterios de SIDA, con conteo CD4 <200 células/mm³.

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: MANIFESTACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

Estadificación clínica de la OMS de la infección por el VIH/sida en adultos y adolescentes con infección por el VIH confirmada 2009¹³

- Estadio clínico 1: asintomático, linfadenopatía persistente generalizada.
- Estadio clínico 2: Pérdida moderada de peso idiopática (menos del 10 % del peso corporal presumido o medido), infecciones recurrentes de las vías respiratorias (sinusitis, amigdalitis, faringitis, otitis media), herpes Zóster, queilitis angular, úlceras orales recurrentes, erupciones papulares pruriginosas, dermatitis seborreica, onicomicosis.
- Estadio clínico 3: Pérdida grave de peso idiopática (más del 10 % del peso corporal presumido o medido), diarrea crónica idiopática durante más de un mes, fiebre persistente idiopática (mayor de 37,5° C, intermitente o constante, durante más de un mes), candidiasis oral persistente, leucoplasia oral vellosa, tuberculosis pulmonar, infecciones bacterianas graves (como neumonía, empiema, piomiositis, osteomielitis, artritis, meningitis, bacteriemia), estomatitis, gingivitis o periodontitis ulcerativa necrotizante aguda, anemia (< 8 g/dl), neutropenia (< 0.5 x 10⁹/l) y/o trombocitopenia crónica (< 50 x 10⁹/l) idiopática.
- Estadio clínico 4: Síndrome de consunción por VIH, neumonía por *Pneumocystis*, neumonía bacteriana grave recurrente, infección crónica por herpes simple (orolabial, genital o anorrectal de más de un mes de duración, o visceral de cualquier duración), candidiasis esofágica (o candidiasis de la tráquea, los bronquios o los pulmones), tuberculosis extrapulmonar, sarcoma de Kaposi, infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos), toxoplasmosis del sistema nervioso central, encefalopatía por VIH, criptococosis extrapulmonar (incluyendo meningitis), infección diseminada por micobacterias no tuberculosas, leucoencefalopatía multifocal progresiva, criptosporidiasis crónica, isosporiasis crónica, micosis sistémica

(histoplasmosis extrapulmonar, coccidio-domicosis), septicemia recurrente (incluyendo por *Salmonella* no tifoidea), linfoma (cerebral o de células B, no-Hodgkin), carcinoma cervical invasivo, leishmaniasis atípica diseminada, nefropatía sintomática asociada al VIH o miocardiopatía asociada al VIH.

1. Factores de riesgo cardiovascular tradicional en VIH y adicionales (coinfecciones)¹⁴

Las complicaciones cardiovasculares son actualmente causa principal de morbilidad y mortalidad en la población infectada por el VIH, sobre todo en los países desarrollados (mortalidad, 6–15 %). Las poblaciones que viven con el VIH tienen el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular que la población general según la SEC 2016. Dentro de los factores de riesgo CV están:

- VIH y lípidos: Tanto la infección por VIH como su tratamiento se asocian a anomalías lipídicas.¹⁴
- VIH y glucosa: Pacientes infectados por el VIH tienen tasas de aclaramiento de la insulina superiores y un aumento de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. El aumento de la captación de glucosa no mediada por la insulina en los pacientes con VIH se ha explicado por el aumento de la utilización no oxidativa de la glucosa. La producción de glucosa por el hígado tiende a aumentar, pero el ciclo de la glucosa no se modifica. Las anomalías de la homeostasis de la glucosa también son frecuentes en los individuos infectados por el VIH.¹⁴
- VIH e hipertensión arterial: La infección por el VIH puede contribuir a que se produzca hipertensión arterial de manera directa a través de una activación inmunitaria indirectamente a través de la inflamación que causa disfunciones de las células endoteliales y de músculo liso vascular.¹⁴
- Coinfección con virus o patógenos oportunistas: La activación inmunitaria crónica y la multiplicación del virus pueden dar lugar a una activación permanente de las células T, que puede verse afectada por la

- reactivación de otros virus como, por ejemplo, el citomegalovirus.¹⁴
- TAR y el VIH pueden conducir también a una inflamación crónica, y ambos tienen una interacción compleja con factores de la coagulación. La terapia antirretroviral se asocia a alteraciones metabólicas y a una distribución anormal de la grasa, las cuales están relacionadas a su vez con la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus y la dislipemia.¹⁴
 - Cigarrillo: las tasas de tabaquismo son casi 2 veces mayor en personas VIH positivas. El D: A: D (adverso El grupo de estudio Eventos de medicamentos contra el VIH) informó que, en personas infectadas por el VIH, hubo casi un triple de mayor riesgo de infarto de miocardio en fumadores actuales en comparación con los no fumadores infectados por el VIH. El mismo grupo de estudio también encontró que la diabetes y dislipidemia se asociaron con un mayor riesgo de MI. Los pacientes con VIH también tienen aumento en su riesgo de infarto de miocardio, con una razón de riesgo de 2.0 para aquellos con 1 factor de riesgo de ECV mayor, aumentando a 3.6 para aquellos con 3 o más factores de riesgo. Incluso prehipertensión baja (120 a 129/80 a 84 mm Hg) y prehipertensión alta (130 a 139/85 a 89 mm Hg) se asociaron con un mayor riesgo de MI de 1.6 y 1.8, respectivamente.¹⁴
 - Inflamación y activación inmunitaria en VIH: a través de inflamación acompañante e inmuno -disfunción, es un predictor independiente de CVD. Dos recientes estudios de cohortes grandes encontraron una fuerte asociación constante del VIH con un 44 % a 48 % mayor riesgo de infarto de miocardio, independiente del riesgo tradicional factores, como la edad, la raza, el nivel socioeconómico y abuso de sustancias.¹⁴
 - Sexo: tiene un efecto distintivo en las mujeres con respecto al riesgo de cardiopatía coronaria. Aunque la mayoría de los datos de observación incluyeron predomi-
- nantemente pacientes masculinos, hay una diferencia significativa en el relativo riesgo de enfermedad coronaria para las mujeres infectadas por el VIH, que tienen el doble de riesgo en comparación con los hombres infectados por el VIH. Este mayor riesgo en las mujeres puede estar relacionado con niveles más altos de activación inmune.¹⁴
- Terapia antirretroviral: Dislipidemia (elevados niveles totales de colesterol y triglicéridos), así como disfunción endotelial, puede ser causada por cART, particularmente inhibidores de la proteasa (IP). Estos agentes también pueden predisponer a la hipertensión a través de hiperactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por el contrario, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa y los antagonistas de CCR5 hasta ahora han demostrado tener efectos lipídicos neutros, sin mayor riesgo de cardiopatía coronaria. Disfunción endotelial secundaria a cART se ha atribuido a la reducción de óxido nítrico producción, aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno, flujo de colesterol deteriorado y acelerado formación de células espumosas.¹⁴

Patogénesis de HIV en enfermedades cardiovasculares.

1. Principios básicos de Enfermedad cardíaca isquémica

La prevalencia de factores tradicionales de riesgo (cigarrillo, diabetes, HTA, hiperlipidemia), con o sin el efecto de la terapia antirretroviral en el metabolismo de la persona, pueden condicionar enfermedad cardíaca no isquémica. En resumen, solo por el VIH, se debe a translocación microbiana, coinfección y activación inmune. En conjunto por una parte aumentan la interleuquina 6, FNT, PCR, hay activación de monocitos, y transporte de neutrófilos que favorecen la inflamación, y por otra aumenta el Dímero D, fibrinógeno, factor VII, factor tisular y factor VW y activación de plaquetas que favorece desórdenes de coagulación, y todos estos factores con combinación producen aterosclerosis.¹⁵

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: MANIFESTACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

El aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en seropositivos para el VIH probablemente se asocie con el VIH, la TAR y la carga de comorbilidades, incluidos los factores de riesgo tradicionales. Los pacientes con VIH tienen un aumento del 50 % de IAM y más eventos adversos cardíacos después del alta. La incidencia de IAM es de 3,5/1.000 pacientes/año. Los posibles mecanismos pueden consistir en inflamación, caída del recuento de células CD4, alteraciones de la coagulación, dislipidemia, deterioro de la elasticidad arterial y disfunción endotelial. Y dichos mecanismos se resumen en:

- Activación inmune y enfermedad cardiovascular. El sistema inmune juega un papel central en el desarrollo de la aterosclerosis, especialmente monocitos / macrófagos y células T. Los pacientes con VIH tienen marcadores aumentados de inflamación / activación inmune, algunas de las cuales se han relacionado con medidas de aterosclerosis y la ART atenúa esta estimulación aumentada pero no lo resuelve por completo.¹⁵
- Monocitos/macrófagos: En humanos, los subconjuntos de monocitos se han clasificado como clásicos, intermedios / inflamatorios, y no clásico / patrullaje basado en su expresión de CD14 y CD16. Se cree que los subconjuntos son "pro aterogénicos". En la población general, los monocitos intermedios predicen independientemente eventos cardiovasculares, y pacientes con enfermedad coronaria aguda tienen porcentajes aumentados de monocitos intermedios y no clásicos con expresión elevada del factor tisular, una molécula procoagulante. Este perfil de expresión se ha demostrado que existe en pacientes con VIH, lo que sugiere que la infección por VIH produce un entorno con más monocitos pro aterogénicos, lo que a su vez aumenta el riesgo de cardiopatía coronaria. Además, CD14 soluble (sCD14), un marcador de activación de monocitos / macrófagos que es elevado en pacientes infectados por el VIH, se asocia con aterosclero-

sis subclínica y clínica, eventos de ECV y predice independientemente la mortalidad por todas las causas en personas infectadas por VIH sujetos.¹⁵

También, el CD163 soluble (sCD163), otro marcador de monocitos / la activación de macrófagos que se eleva con la infección por VIH, se ha asociado con inflamación de las arterias en FDG-PET / CT y aterosclerosis subclínica. Estos estudios implican un papel para la activación de monocitos / macrófagos en el desarrollo de ECV en pacientes infectados por el VIH. La infección por VIH puede acelerar el desarrollo aterosclerótico no sólo a través de la activación de monocitos y macrófagos, sino también por la disfunción de macrófagos. La eliminación de colesterol de macrófagos a lipoproteínas de alta densidad (HDL) se conoce como transporte inverso del colesterol y se cree que protege contra el desarrollo de la placa. Uno de los pasos iniciales en este proceso implica la capacidad de salida de colesterol (CEC) de los macrófagos. Experimentos *in vitro* han demostrado que la proteína del VIH, Nef, puede dañar la CEC al regular negativamente la unión al ATP transportador de casete A1 (ABCA-1) y pacientes infectados por VIH han reducido ABCA-1 CEC plasmática dependiente en comparación con los controles no infectados y el inicio de restauraciones de Cart CEC.¹⁵

- Activación inmune continúa en pacientes infectados por VIH tratados con cART. Hay múltiples explicaciones posibles para el aumento de la activación inmune en el VIH a pesar de tratamiento con cART, que incluye coinfección con otros patógenos, niveles bajos de replicación viral en curso y translocación microbiana. Además del efecto de los fármacos, la prolongación del intervalo QTc en pacientes con VIH se ha vinculado con alteraciones en la inervación cardíaca debido a neuropatía autonómica y, por ejemplo, la coinfección por hepatitis C se ha asociado con niveles elevados de sCD163 y un mayor riesgo de MI74, mientras que bajos niveles de VIH en curso la replicación viral se ha asociado

con mayores niveles de sCD163 y células T activación. Además, la translocación microbiana a través del sistema gastrointestinal tiende a convertirse en un área activa de investigación como otra fuente de inflamación continua en pacientes con VIH. Brechley et al. demostraron que los pacientes infectados por el VIH tienen niveles elevados de lipopolisacárido (LPS), un componente de bacterias gramnegativas, que probablemente se originó a partir de la translocación a través del sistema gastrointestinal. El inicio de cART resultó en una disminución en los niveles de LPS que se mantuvo elevada en comparación con los controles no infectados. LPS los niveles en pacientes infectados por VIH en cART se han asociado con la progresión de cIMT, sugiriendo una posible relación entre la translocación microbiana y la aterosclerosis, lo que sugiere que los pacientes infectados por VIH tienen translocación continua de productos microbianos a través de un sistema gastrointestinal "con fugas" a pesar de cART, que resulta en la activación inmune crónica y la promoción de la aterosclerosis.¹⁵

Lecciones de los datos del controlador Elite: Estudios de controladores de élite, un subconjunto raro de la población infectada por VIH que mantiene control viral sin cART, han arrojado luz sobre el papel de cART y la activación de la inmunidad persistente con respecto a CVD en VIH. Dichos estudios hablan de papel acelerado la aterosclerosis, que probablemente sea el resultado de un aumento de la activación de la inmunidad y no puede atribuirse a ningún efecto cardio metabólico de cART.¹⁵

- Activación inmunitaria y características únicas de la placa en pacientes con VIH: Las imágenes cardíacas han proporcionado una herramienta no invasiva para estudiar la progresión y la morfología de la aterosclerosis. Utilizando modalidades como cCTA y FDG-PET / CT, activación inmunológica se ha asociado con placa corona-

ria que posee características que sugieren vulnerabilidad a la ruptura entre pacientes infectados por el VIH. En un estudio transversal de pacientes infectados por VIH en cART sin ECV conocida, Subramanian y cols mostraron un aumento de la inflamación arterial medida por la captación de FDG en comparación con los controles no infectados emparejados por Puntuación de riesgo de Framingham. Dicho estudio informó que el nivel de inflamación arterial igualó a los sujetos no infectados con aterosclerosis conocida y se asoció con sCD163. cCTA también ha demostrado mayores tasas de aterosclerosis subclínica entre pacientes infectados por VIH, especialmente prevalencia de placas no calcificadas, que pueden ser más propensos a la ruptura. Estos datos tomados en conjunto sugieren que la activación inmune crónica entre sujetos infectados por VIH puede contribuir a formación acelerada de placa inflamada de alto riesgo que es vulnerable a la ruptura.¹⁵

2. Principios básicos de las enfermedades cardíacas no isquémicas.

Dentro de las principales enfermedades cardíacas no isquémicas producidas por VIH están:

- Hipertensión arterial pulmonar: producto de la inflamación debido a la disfunción endotelial y estado de procoagulación producida por el VIH, además por la vasoconstricción (causada por invasión endotelial y aumento de endotelina 1), y proliferación de endotelio causado por transcripción de proteína, por la proteína gp120.
- Cardiomiopatía: secundario a inflamación, desregulación inmune, infecciones oportunistas, invasión a miocito y esteatosis cardíaca (inducida por combinación de TAR)
- Aortopatías: por oclusión de vasa vasorum por inflamación, aneurisma y regurgitación aórtica por inflamación y actividad inmune.
- Enfermedad pericárdica: por inflamación, inmunidad baja, infección (toxoplasmosis, TBC, Nocardia, CMV), malignidad (linfoma, sarcoma de Kaposi), hipoalbuminemia.

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: MANIFESTACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

- Neuropatía autonómica: por inflamación y por invasión directa por el virus.¹⁴

TAR/ Terapia antirretroviral

El tratamiento antirretroviral combinado (cART, combination antiretroviral therapy) o el tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART, highly active antiretroviral therapy) son la base del tratamiento de pacientes con infección por VIH. La supresión adecuada de la replicación del VIH requiere apego estricto a los regímenes prescritos de fármacos antirretrovirales. Esto se ha facilitado por la preparación de fármacos combinados y el desarrollo de regímenes terapéuticos de una dosis al día.¹⁶

Los fármacos disponibles a la fecha para el tratamiento de la infección por VIH, como parte de un programa combinado, pertenecen a una de cuatro categorías: aquellos que inhiben a la transcriptasa inversa viral (inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleotídicos), los que inhiben la proteasa viral (inhibidores de la proteasa), los que inhiben la integrasa viral (inhibidores de la integrasa) y los que interfieren con la penetración del virus (inhibidores de la fusión; antagonistas de CCR5).¹⁶

Los inhibidores de la transcriptasa inversa bloquean el ciclo de replicación del VIH en el punto de la síntesis de DNA que depende del RNA. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleotídicos tienen bastante selectividad por la transcriptasa inversa del VIH-1, pero los análogos de los nucleótidos y de los nucleósidos inhiben una gran variedad de reacciones de polimerización del DNA además de la transcriptasa inversa del VIH-1; Los aprobados por la FDA son los análogos de los nucleósidos zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir y emtricitabina; el análogo de nucleótido tenofovir y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleotídicos nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina. Este grupo de fármacos fue de los primeros autorizados para el tratamiento de la infección por el VIH y están indicados para formar parte de los regímenes combinados; ninguno de ellos fármacos debe utili-

zarse como monoterapia para la infección por VIH ya que desarrolla resistencia farmacológica con mucha facilidad. Los efectos adversos graves son más frecuentes con los análogos de los nucleósidos, como la lesión de las mitocondrias que puede desencadenar esteatosis hepática y acidosis láctica, así como neuropatía periférica y pancreatitis. El uso de los análogos de timidina zidovudina y estavudina se ha vinculado con un síndrome de hiperlipidemia; intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, y redistribución de grasa.¹⁶

Los inhibidores de la proteasa de VIH-1 (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir y darunavir) constituyen la mayor parte de los fármacos disponibles para el tratamiento antirretroviral. Cuando se utilizan como parte de un régimen inicial en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa, estos fármacos han demostrado su capacidad para suprimir la replicación del VIH a menos de 50 copias/mL en la mayoría de los pacientes, por un mínimo de cinco años. Como sucede con los inhibidores de la transcriptasa inversa, la monoterapia puede generar una resistencia rápida a los inhibidores de la proteasa, por lo que deben emplearse como parte de los regímenes combinados.¹⁶

Los inhibidores de la integrasa actúan bloqueando la acción de la integrasa del VIH lo que evita la integración del provirus del VIH en el genoma del hospedador. Estos inhibidores son de los más potentes y seguros entre los fármacos antirretrovirales y a menudo forman parte de los regímenes combinados de inicio. Los tres inhibidores de integrasa autorizados son el raltegravir, elvitegravir y el dolutegravir.¹⁶

Los regímenes combinados iniciales para cualquier paciente que no ha sido tratado independientemente de los niveles del RNA del VIH y del recuento de linfocitos T CD4⁺ son:

- I. Con base en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: Efavirenz + tenofovir + emtricitabina.
- II. Con base en inhibidores de la proteasa: Atazanavir/ritonavir + tenofovir + emtricitabina,

o Darunavir/ritonavir + tenofovir + emtricitabina.

III. Con base en inhibidores de la integrasa: Dolutegravir + tenofovir + emtricitabina, o Raltegravir + tenofovir + emtricitabina.¹⁶

Efectos de la TAR en riesgo de enfermedades cardiovasculares

El estudio DAD investigó prospectivamente a 23.468 pacientes infectados por el VIH que viven en Europa, Australia y Estados Unidos por el riesgo de infarto miocárdio. Informaron una tasa relativa ajustada de MI por año de exposición 1 por cada 10 pacientes con VIH a pesar del control de factores de riesgo tradicionales. Hacen referencia a mayor riesgo de infarto de miocardio con el uso reciente de los NRTI, didanosina y abacavir.

La dislipidemia es uno de los principales mecanismos por el cual la TAR produce enfermedad cardiovascular. La infección por VIH se produce una serie de cambios en el perfil lipídico de los pacientes, con una disminución progresiva de las concentraciones plasmáticas del colesterol total (CT), LDL y HDL y un incremento de triglicéridos (Tg). Los IP también pueden asociarse con el aumento de triglicéridos y colesterol-LDL, y disminución de colesterol HDL. El riesgo cardiovascular de los pacientes con VIH se asocia de manera independiente con cifras inferiores de partículas de lipoproteínas de alta densidad pequeñas y grandes.¹⁷

Pronóstico de las anomalías en ECG de los pacientes con VIH¹⁸

En la población con VIH, cualquier anomalía importante en el electrocardiograma se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (IM agudo, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular) como se observa en el 3,4 % de los pacientes infectados por el VIH. La prolongación del intervalo QT se asocia con un mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente Torsade de Pointe, y puede provocar la muerte súbita. Se asocia con un aumento en el riesgo a 5 años de eventos cardiovasculares independientemente de los factores de riesgo cardio-

vascular, el estado inmunológico y la supresión viral.¹⁸

Los pacientes con VIH tienen 3 veces más de riesgo para enfermedad cardiovascular tipo IAM. Así como mayor riesgo para arritmias y muerte súbita. Las anomalías electrocardiográficas tienden a estar relacionadas con causa de mortalidad. Depresión del ST, HVI, cambios de isquemia y arritmias son los marcadores predictivos más encontrados en el ECG para mortalidad cardiovascular.¹⁸

Es importante conocer que la prolongación del intervalo QT en ECG de superficie refleja la repolarización ventricular prolongada y es asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y mortalidad por todas las causas en la población general. En QT la prolongación del intervalo puede predisponer a los individuos a muerte súbita cardíaca arrítmica (SCD) al aumentar la propensión a arritmias ventriculares sostenidas. Incluso aumentos leves en el QT intervalo, por debajo de la significación clínica, puede no obstante aumentar la susceptibilidad a las arritmias relacionadas con QT en presencia de múltiples injurias que afectan la repolarización ventricular, es decir, el concepto de reserva de repolarización.¹⁸

CONCLUSIÓN

Es indudable el efecto del VIH sobre el sistema cardiovascular en general, en los artículos evaluados en la presente revisión se hace evidente como, en mayor o menor medida, el VIH actúa por diferentes mecanismos para generar cambios que se verán reflejados en el funcionamiento del sistema cardiovascular y, por consiguiente, en los hallazgos electrocardiográficos.

Es importante destacar que, en la mayoría de los estudios, al menos el 50 % de los pacientes con infección por VIH presentaba algún tipo de hallazgo patológico que puede reflejarse en el ECG, lo cual es un porcentaje nada despreciable. Entre las alteraciones más evidentes se encontraron: anomalías del ST, trastorno de conducción, taquicardia sinusal, bloqueos, onda Q anormal, Hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación/aleteo auricular, prolongación

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: MANIFESTACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

del QTc; siendo estas alteraciones electrocardiográficas notablemente más comunes en pacientes con un recuento de CD4 <200 / ml y la etapa avanzada de la enfermedad. Sin embargo, no se ha establecido una correlación específica entre el uso de la terapia anti-retroviral, ya que algunos estudios reportan un aumento considerable de alteraciones electrocardiográficas con su uso, y por otro lado algunas investigaciones de casos y control no evidencian diferencia entre ambos grupos.

Los pacientes con diagnóstico de VIH tienen el doble de probabilidad de desarrollar patologías cardiovasculares, siendo los principales factores de riesgo alteraciones de lípidos, glucosa, hipertensión arterial, coinfección con virus o patógenos oportunistas, terapia antirretroviral, cigarrillo, sexo. En cuanto al tratamiento antirretroviral utilizado en la actualidad para mejorar la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de VIH, se clasifican en 5 grupos principales que son: inhibidores de la transcriptasa inversa viral nucleósidos y no nucleósidos, inhibidores de la proteasa viral, inhibidores de la integrasa viral y los inhibidores de la fusión; los cuales han demostrado una alta efectividad con respecto al pronóstico del paciente; sin embargo, como se mencionó anteriormente dichos pacientes se encuentran con mayor predisposición de desarrollar patologías cardiovasculares.

Por todo lo anteriormente descrito, se resume que los factores por los cuales un paciente con diagnóstico de VIH desarrolla enfermedad cardiovascular son múltiples, de ahí la importancia de realizar un manejo multidisciplinario y utilizar herramientas tales como el electrocardiograma para detectar posibles alteraciones.

Referencias

1. Kumar T, Kishor S, Singh S, Cardiovascular manifestations of people living with HIV/AIDS: Report from a hot spot in eastern India. *Indian Heart Journal Elsevier* [en línea]. 2019;8(71):338-343. [Acceso 8 de enero 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.09.006>
2. Myerson M, Kaplan E, Poltavskiy E, Ferris D, Bang H, Prolonged QTc in HIV-Infected Patients: A Need for Routine ECG Screening. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. [en línea]. 2019;18(64):1-8. [Acceso 10 de enero 2020]. Disponible en: sagepub.com/journals-permissions
3. Hernández G, Huerta D, Cerda F, Martínez A, Lozada C. Cambios electrocardiográficos en pacientes con VIH con y sin inhibidores de proteasa vs NNRTI. *Med Int Méx*. [En línea]. 2018;34(2):204-213. [Acceso 10 de enero 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1831>
4. Cimpaye E. Electrocardiographic abnormalities among HIV infected adults attending the comprehensive care center at Kenyatta national Hospital. [Trabajo de grado Especialista Infectología], Kanyata: Department of Clinical Medicine and Therapeutics University of Nairobi; 2018
5. Chaudhary S, Apurva A, Kumar K, Reddy D, Chandra S, Lal M at al. A Study of Cardiovascular Abnormalities in HIV Positive Patients in a Tertiary Care Hospital in Northern India. *Journal of The Association of Physicians of India. Elsevier* [en línea]. 2017;65(12):24-29. [Acceso 10 de enero 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29327518/>
6. Njoku P, Ejim E, Anisluba B, Ike S, Onwubere B. Electrocardiographic findings in a cross-sectional study of human immunodeficiency virus (HIV) patients in Enugu, south-east Nigeria. *Cardiovascular journal of Africa* [en línea]. 2016;27(4):252-257. [Acceso 10 de enero 2020]. Disponible en: [10.5830/CVJA-2016-007](http://dx.doi.org/10.5830/CVJA-2016-007)
7. Patrick A, Menanga A, Kougang C, Jingi A, Molu B, Jacques J, Ntep M, Ngu K, Kingue s. Patterns of cardiovascular disease in a group of HIV-infected adults in Yaoundé, Cameroon. *Cardiovasc Diagn Ther* [en línea]. 2015;5(6):420-247. [acceso 10 de enero 2020]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.08.04>
8. Gahararwar R, Molke S, Pal A, Jatav O. Association of electrocardiogram abnormalities in human immunodeficiency virus infected patients with special reference to QTc interval. *International Journal of Advances in Medicine*. [en línea]. 2015;2(4):379-382. [Acceso 10 de enero 2020]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20151013>
9. Jain N, Reddy D, Prasad S, Khanna R, Kumar U, Kumar A at al. Cardiac Abnormalities in HIV-Positive Patients: Results from an Observational Study in India. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care* [en línea]. 2014;13(1):40-46. [Acceso 10 de enero 2020]. Disponible en: [10.1177/1545109712456740](http://dx.doi.org/10.1177/1545109712456740)
10. Alcamí J y Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin. Elsevier*. [en línea]. 2011;29(3):216-226. [Acceso 10 de enero 2020]. Disponible en: [10.1016/j.eimc.2011.01.006](http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.01.006)
11. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras de VIH/SIDA. [en línea]. [Acceso 6 de julio 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
12. Greig D, Austin P, Zhou L, Tu Jack, Ross H, Lee D, Ischemic Electrocardiographic Abnormalities and Prognosis in Decompensated Heart Failure. *American Heart Association*. [en línea]. 2014;5(1):986-993. [Acceso 10 de enero 2020]. Disponible en: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001460](http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001460)
13. Nou E, Lo J, Hadigan C, Grinspoon S. Pathophysiology and Management of Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. [en línea]. 2016;4(7):598-610. [Acceso 10 de enero 2020]. Disponible en: [10.1016/S2213-8587\(15\)00388-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00388-5).
14. Bernal F. Farmacología de los antirretrovirales. *Revista medicina clínica Condes*. [en línea]. 2016;27(5):682-697 [Acceso 10 de enero 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864016300943>
15. Vachiat A, McCutcheon K, Nqoha M, Manga P. HIV and Ischemic Heart Disease. *Journal of the American college of cardiology*. [en línea]. 2017;66(1):71-82. [Acceso 10 de enero 2020]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.979>
16. Surawicz B y Knilans T. Chous electrocardiografía en la práctica clínica adulto y pediátrico. Sexta edición: Amolca; Philadelphi, Estados Unidos 2011.
17. Boccara F y Chohen A, VIH y cardiopatía: ¿qué deben saber los cardiólogos? *Sociedad Española de Cardiología*. [en línea].

2016;69(12):1126-1130 [Acceso 6 de julio 2020]. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.05.037>

18. Dubin Dale. Electrocardiografía práctica, lesión trazado e interpretación. Tercera edición: Interamericana; México 2013