

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Importancia de la valoración precoz de la hipertensión arterial pulmonar asociada al virus de inmunodeficiencia humana y su influencia en los cambios anatómicos y funcionales del ventrículo derecho

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Dolores Maribel Quezada Feijó

Directores

Luz Martín Carbonero
Carlos Almería Valera
Luis Collado Yurrita

Madrid, 2014

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID**

TESIS DOCTORAL

**IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN PRECOZ DE LA HIPERTENSIÓN
ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA Y SU INFLUENCIA EN LOS CAMBIOS ANATÓMICOS Y
FUNCIONALES DEL VENTRÍCULO DERECHO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Presentada por

Dolores Maribel Quezada Feijó

Directores:

Luz Martín Carbonero
Carlos Almería Valera
Luis Collado Yurrita

Madrid, 2014

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

**IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN PRECOZ DE LA HIPERTENSIÓN
ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA Y SU INFLUENCIA EN LOS CAMBIOS ANATÓMICOS Y
FUNCIONALES DEL VENTRÍCULO DERECHO**

Dolores Maribel Quezada Feijó

Directores:

Dra. Luz Martín Carbonero
Dr. Carlos Almería Valera
Dr. Luis Collado Yurrita

Madrid, 2014

Para mi madre y hermanos

Para mi hijo, Agustín

“No imagines que estás encadenado a este tiempo y a este espacio”

Silo

AGRADECIMIENTOS

Cuando se empieza la hoja de agradecimiento, siempre piensas en todos y cada una de las personas que han formado parte de tu vida personal y profesional, y nunca encuentras las palabras para poder agradecer a todos y a cada uno de ellos por haber estado en tu camino y ser parte de tu existencia.

En primer lugar y de una forma muy especial, me gustaría agradecer a la **Dra. Luz Martín Carbonero**, por haber aceptado ser mi directora de tesis, por haber confiado en mí en los momentos cuando me sentía que no podía seguir adelante. Por hacerme sencillo el complejo mundo de la estadística. Por los ratos libres que le robé cada vez que quedaba conmigo, por recibirme siempre con mucho cariño y paciencia en su despacho cada vez que iba angustiada con este proyecto, y sobre todo por que sin ella esto no hubiera sido nunca posible.

Al Dr. Carlos Almería Valera, tutor, amigo y maestro que ha guiado mis pasos en estos largos años, vigilando siempre de cerca mis éxitos y fracasos, que ha apostado por mí brindándome oportunidades cuando otras puertas se cerraban.

Al Dr. Luis Collado Yurrita, por haber aceptado la tarea de dirigir esta tesis doctoral, dada su reconocida trayectoria en el campo de la investigación

Al Dr. J.L Zamorano, por haberme brindado la oportunidad de ser parte del equipo de la Unidad de Imagen del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos durante el periodo de 2 años, en donde recibí mis primeras enseñanzas en el arte de la imagen cardiaca.

A Leopoldo, por su amistad y por animarme siempre a continuar con este proyecto, porque dirigió mis primeros pasos en la investigación con el proyecto del DEA.

A Mariola, por su apoyo y colaboración desinteresada. Por el tiempo que ha dedicado para la realización del protocolo de endotelina. A los técnicos de inmunología (María Angeles y Patricia) encargadas de la recepción de muestras.

A la Unidad de Imagen Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos, que cambio mi percepción de las técnicas diagnósticas. Ahí encontré tutores, maestros y amigos. A Ada por ser mi amiga y protectora incondicional por sus buenos y sabios consejos en mi etapa de formación y en el momento actual. Al Dr. J.L Rodrigo por enseñarme que la imagen no es técnica sino un arte integrado a la clínica del paciente. A Pilar y Toñi que compartieron muchas tardes conmigo cuando era becaria.

Al Servicio de Enfermedades Infecciosa del Hospital Carlos III: A lali, Victoria, Eugenia, Vicente y Jesús que han aportado en este proyecto y por su confianza a la hora de contar conmigo y por integrarme en su grupo de trabajo.

A todo el personal de Consultas del Servicio de Cardiología del Hospital Carlos III, en especial a Nieves por recibirme todas las mañanas con una grata sonrisa y abrirme sus brazos cuando llegue a este hospital, por organizar la parte logística de este proyecto. A Cristina y Yolanda por estar siempre cerca cuidando y guiando a mis pacientes. A Pilar, Marisa, Anita, Mercedes, Pepa y José. **A Juan**, por compartir esos momentos de locura cuando me escuchaba hablar del corazón olvidado “el ventrículo derecho”, por ser mi compañero y amigo, por enseñarme que fuera de la Medicina hay otro mundo que explorar.

A Carlos y Germán, por colaborar con la maquetación y gráficos de esta tesis. **A Rocío**, que me ha orientado en los últimos y desquiciantes meses.

A todas las personas que quiero próximas a mí, mis amigos, Sonia, María, Rosa, Mercedes, Sonia, Robledo, Rita, Alberto, Rocío, Leo, Alicia y muchos más por su amor, paciencia y apoyo. Ellos son mi autentica fortuna y hacen que cada día yo sea más feliz.

A Carolina y Carlos de Laboratorios Actelión. **A Alberto** de Boheringer Ingelheim que han hecho realidad este proyecto con su colaboración desinteresada.

Por último a mi familia, A mi madre por trasmitirme esa fuerza interna que te impulsa a continuar en la vida, por su generosidad y apoyo incondicional. A mis hermanos que han sido mi sostén y apoyo, sobre todo en los malos momentos y que a pesar de la distancia siempre han estado cerca. **A mi hijo,** Agus, por estar a mi lado, por acompañarme en todo momento, por su tolerancia y paciencia, por el tiempo que le he quitado para dedicarlo a la Medicina.

A mis pacientes, por ser el motor que me moviliza a seguir investigando, que hacen que me sienta útil y cada día más humana.

ÍNDICE ABREVIADO

1. INTRODUCCIÓN
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS
3. MATERIAL Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. RESUMEN Y CONCLUSIONES
7. BIBLIOGRAFÍA
8. ANEXOS

ÍNDICE GENERAL

JUSTIFICACIÓN.....	1
1. INTRODUCCIÓN..	5
1.1 Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).....	7
1.1.1 Historia natural de la infección por el VIH ..	7
1.1.2 Situación de las enfermedades cardiovasculares en el VIH..	9
1.2 Hipertensión pulmonar ..	10
1.2.1 Definición de hipertensión pulmonar ..	10
1.2.2 Clasificación de la hipertensión pulmonar ..	11
1.2.3 Patogenia de la hipertensión pulmonar ..	12
1.2.4 Evolución de la hipertensión pulmonar ..	15
1.3 Hipertensión arterial pulmonar en el VIH ..	16
1.3.1 Patogénesis de la HAP en el VIH ..	16
1.3.2 Co-Infección con otros virus..	19
1.3.3 Mecanismo fisiopatológico de la endotelina en la HAP - VIP.....	20
1.3.4 Historia natural de la HAP en el VIH en la nueva era antirretroviral	22
1.3.5 Diagnóstico de la HAP en pacientes VIH+ ..	24
1.3.5.1 Cribado y detección precoz ..	24
1.3.5.2 Presentación clínica y diagnóstico ..	25
1.3.5.3 Detección de hipertensión arterial pulmonar ..	26
1.3.5.4 Exclusión de otras causa de hipertensión arterial pulmonar.....	28
1.3.5.5 Evaluación de la hipertensión arterial pulmonar..	29
1.3.5.6 Evaluación de la capacidad de ejercicio..	30
1.3.6 Tratamiento médico ..	31
1.3.6.1 Tratamiento convencional ..	31
1.3.6.2 Tratamiento específico ..	32

1.4	Importancia clínica de la función sistólica del ventrículo derecho.....	36
1.4.1	Ventrículo derecho y circulación pulmonar	36
1.4.2	Anatomía del ventrículo derecho..	37
1.4.2.1	Localización	37
1.4.2.2	Características musculares del ventrículo derecho	38
1.4.2.3	Fisiología del ventrículo derecho.....	39
1.4.3	Evaluación ecocardiográfica del ventrículo derecho	40
1.4.4	Evaluación del ventriculo derecho por ecocardiografía convencional..	41
1.4.4.1	Fracción de eyección y volúmenes del VD por 2D.....	41
1.4.4.2	Cambio de área fraccional del ventrículo derecho.....	42
1.4.4.3	Desplazamiento longitudinal del anillo tricúspide..	43
1.4.4.4	Doppler Tisular del Anillo tricúspide	44
1.4.5	Evaluación del ventriculo derecho por speckle-tracking.....	45
1.4.5.1	Principios de speckle-tracking..	45
1.4.5.2	Utilidad del speckle-tracking en la valoración del ventrículo derecho.....	47
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	51
2.1	Hipótesis.....	53
2.2	Objetivos.....	53
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	55
3.1	Población de estudio.....	57
3.2	Consentimiento informado.....	58
3.3	Estudio ecocardiográfico convencional bidimensional.....	58
3.4	Estudio de la deformación miocárdica (Strain y Strain Rate)..	60
3.5	Determinación de los niveles de ET-1 en plasma.....	61
3.6	Análisis estadístico..	62
4.	RESULTADOS.....	65
4.1	Prevalencia y factores de riesgo asociados a HAP en pacientes infectados por VIH.....	67
4.1.1	Características de la población estudiada	67

4.1.2	Prevalencia de hipertensión arterial pulmonar.....	69
4.1.3	Factores asociados a hipertensión arterial pulmonar.. ..	69
4.1.4	Influencia del tratamiento antirretroviral.. ..	71
4.2	Niveles plasmáticos de ET-1 en la hipertensión arterial pulmonar en pacientes VIH positivo.....	72
4.2.1	Características de la población estudiada	72
4.2.2	Comparación de los niveles ET-1 entre los diferentes grupos de pacientes según la severidad de HAP.. ..	74
4.2.3	Factores asociados al incremento de la endotelina-1	75
4.3	Resultado del análisis de la deformación miocárdica obtenidos a partir de speckle-tracking y de las técnicas ecocardiográficas tradicionales.. ..	77
4.3.1	Características basales de la población estudiada.....	77
4.3.2	Comparación del strain longitudinal entre los diferentes grupos de pacientes.....	79
4.3.3	Predictores ecocardiográficos como expresión de disminución de la SLPLV.. ..	80
4.3.4	Correlación de los valores obtenidos por speckle-tracking y los métodos tradicionales en la evaluación de la función sistólica del ventrículo derecho.....	81
4.3.5	Correlación de los biomarcadores ET-1 y los diferentes métodos de evaluación de la función sistólica del ventrículo derecho	82
5.	DISCUSIÓN	85
5.1	Prevalencia y factores de riesgo asociados a HAP en pacientes infectados por VIH.....	87
5.2	Niveles plasmáticos de ET-1 en la HAP-VIH y análisis de los factores de riesgo que incrementan los niveles de ET-1.....	90
5.3	Resultado del análisis de la deformación miocárdica obtenido a partir de speckle-tracking y de las técnicas ecocardiográficas tradicionales.. ..	93
5.4	Limitaciones.....	102
5.5	Implicaciones clínicas.. ..	103

6. CONCLUSIONES.....	105
7. BIBLIOGRAFÍA	109
8. ANEXOS ..	141
ANEXO 1. Ficha de la recogida de datos de pacientes VIH positivo asintomáticos que acuden a consulta de enfermedades infecciosas	143
ANEXO 2. Proyecto de investigación de la endotelina-1.....	146
ANEXO 3. Hoja de información al paciente y consentimiento informado	147
ÍNDICE DE TABLAS	149
ÍNDICE DE FIGURAS	153
SUMMARY	157
1. Introduction	159
2. Hypothesis and objectives	160
2.1 Hypothesis	160
2.2 Objectives	160
3. Material and methods.....	160
4. Results	162
4.1 Prevalence of pulmonary Arterial Hypertension	162
4.2 Comparison of ET-1 levels between the different groups of patients according to the severity of PAH	163
4.3 Results of the analysis of myocardial strain derived from speckle-tracking echocardiography and traditional techniques	163
5. Discussion.....	164
6. Conclusions	166

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC	Abacavir
AD	Aurícula derecha
ADVP	Adictos a drogas por vía parenteral
BRD	Bloqueo de rama derecha
CMLVP	Células del músculo liso vascular pulmonar.
CML	Células del músculo liso
CCD	Cateterismo cardiaco derecho
CV	Enfermedades cardiovasculares
CVP	Carga viral plasmática
DTI	“Doppler Tissue Imaging” (Doppler tisular)
DC	Doppler continuo
ET-1	Endotelina -1
ES	Estadísticamente significativa
ECG	Electrocardiograma
FGF	Factor de crecimiento derivado de los fibroblastos
FC	Frecuencia cardiaca
FCT	Emtricitabina
FEVD	Fracción de eyección del ventrículo derecho
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GC	Gasto cardiaco
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
HAPI	Hipertensión arterial pulmonar idiopática
HAP-VIH	Hipertensión arterial pulmonar asociada al VIH
HHV8	Virus Herpes 8
HTA	Hipertensión arterial sistémica
http	Hipertensión portal
HP	Hipertensión pulmonar
HPTEC	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

HVD	Hipertrofia del ventrículo derecho
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos
II	Inhibidores de la integrasa
ITIN	Análogos de nucleósidos
IP	Inhibidores de la proteasa
IC	Índice cardíaco
ICD	Insuficiencia cardiaca derecha
IC	Intervalo de confianza
ICAM 1	Molécula de adhesión intercelular-1
IV	Intravenoso
IH	Inhalado
IT	Insuficiencia tricúspide
Long	Longitudinal
MMP	Metaloproteasa de la matriz extracelular
NYHA	"New York Heart Association"
PSAP	Presión sistólica de arteria pulmonar
PAPm	Presión arteria pulmonar media
PCP	Presión capilar pulmonar
PAD	Presión en la aurícula derecha
PDGF	Factor de crecimiento básico derivado de las plaquetas
PM6M	Prueba de 6 minutos
RVP	Resistencia vascular pulmonar
RMN	Resonancia magnética nuclear
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
ST	Speckle-tracking
S	Strain
SC	Subcutáneo
SIV	Septo interventricular
SLPLVD	Strain longitudinal de la pared lateral del VD

SL	Strain longitudinal
TGF β	Factor transformador de crecimiento beta
TAPSE	Desplazamiento longitudinal del anillo tricúspide
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TDF	Tenofovir
UW	Unidades Wood
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VHC	Virus de la Hepatitis C
VHB	Virus de la Hepatitis B
VCAM-1	Molécula de adhesión vascular-1
VCI	Vena cava inferior
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VS	Volumen sistólico
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
4C	Plano apical 4 cámaras
3 TC	Lamivudina

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad progresiva y mortal, con una supervivencia media inferior a 3 años sin tratamiento. Su incidencia es alta en pacientes infectados por el virus de la Inmunodeficiencia Humana en relación a pacientes con HAP idiopática (1/200 frente 1/1200) y su pronóstico es más sombrío. Sin embargo, estos datos pueden estar cambiando durante la última década. Los nuevos tratamientos antirretrovirales han reducido la morbimortalidad de forma drástica y hacen que patologías hasta ahora acompañantes (como podría ser la HAP) puedan cobrar un protagonismo especial.

Se desconoce la fisiopatogenia de la HAP en la infección por VIH. Entre otros factores se ha señalado la posible acción indirecta del virus estimulando la producción de citoquinas (interleucina-6), factores de crecimiento y mediadores inflamatorios como la endotelina-1 (ET-1), que serían los responsables últimos del daño endotelial. Este daño provoca un remodelado de las arterias pulmonares de pequeño tamaño, lo que genera un incremento de la resistencia vascular pulmonar que conduce al fallo del ventrículo derecho (VD).

Es fundamental, por tanto, la caracterización del VD en pacientes con HAP, y para ello utilizamos la ecocardiografía. El hecho de que sea una técnica incruenta, la posiciona como posible técnica de cribaje en pacientes con sospecha de HAP. Clásicamente los parámetros que se han utilizado para la valoración de la función sistólica del VD han sido el cambio de área fraccional, la distancia de excursión del anillo tricúspide por modo M, la onda sistólica del anillo tricúspide por Doppler tisular (DTI) y el índice de Tei. Sin embargo, en los últimos años ha habido un avance importante con el uso de la ecocardiografía

bidimensional por “Speckle Tracking”. Su principal ventaja es que proporciona la posibilidad de hacer una valoración integral del VD, es independiente del ángulo de haz del ultrasonido y menos dependiente de la carga que las técnicas convencionales. Además permite hacer un análisis de la deformación longitudinal, radial y circunferencial proporcionando información de los cambios en la función del VD relacionados con la severidad de la hipertensión pulmonar.

La presente tesis pretende hacer un estudio global de la HAP en pacientes VIH positivos. Para ello, en primer lugar nos propusimos estudiar la magnitud del problema (prevalencia) y factores asociados. Entre los factores posiblemente asociados evaluamos la ET-1, hipotético mediador indirecto de la lesión vascular causada por el VIH. Por último, debido a la importancia del diagnóstico precoz en estos pacientes, y considerando que las nuevas técnicas ecocardiográficas pueden tener un papel fundamental en este punto, caracterizamos la función del VD a través de métodos indirectos y de forma no invasiva en pacientes VIH+ con HAP sintomática o asintomática.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

De acuerdo a los datos publicados por la organización mundial de la Salud (OMS), en diciembre del 2012 existían en el mundo aproximadamente 35 millones de personas infectadas por VIH,¹ de las cuales 2,3 millones se diagnosticaron ese año. En el año 2011, aproximadamente 1,7 millones de individuos murieron por esta enfermedad.

A finales del año 2010, se habían registrado en España más de 80.000 casos de SIDA. En este mismo año el diagnóstico de nuevas infecciones por VIH fue de 88,5/millón de habitantes. El 82% eran hombres y la mediana de edad fue de 35 años. Hasta final de este siglo y en España, el grupo de pacientes que había adquirido la infección por uso de drogas intravenosas era más numeroso. Sin embargo, entre los nuevos diagnósticos predominan los hombres que han adquirido la infección por relaciones homosexual (54%), seguido de hombres y mujeres que la han adquirido por relaciones heterosexuales (30%).²

1.1.1. Historia natural de la infección por el VIH

El VIH es el agente causal de una enfermedad de curso más o menos prolongado que culmina con una destrucción prácticamente completa de los linfocitos CD4. Al ser estas células fundamentales en el funcionamiento del sistema inmune, su déficit facilita la aparición de enfermedades infecciosas oportunistas y/o tumores, que pueden acabar con la vida del paciente. Otras células también pueden verse infectadas por el VIH, como los monocitos y macrófagos, que contribuyen a la diseminación de la infección por todo el organismo.³

Tras 2-4 semanas de la entrada del virus en el organismo, en más del 50% de los casos se produce un cuadro clínico de infección aguda o primoinfección, de intensidad variable, caracterizado por fiebre, cefalea, adenopatías, mialgias y rash.⁴ Este cuadro es inespecífico, por lo que pasa desapercibido la mayoría de las veces. En las pruebas de laboratorio se observa una gran replicación viral y un descenso abrupto de los linfocitos CD4+. Luego se pasa a una fase crónica, de duración variable, con un promedio entre 8-10 años, que suele ser asintomática, y se asocia a cargas virales estables y más bajas que durante la primoinfección y a una cifra de linfocitos CD4+ que disminuye de forma gradual. La fase final se conoce como Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas, tumores y clínica relacionada con el propio VIH, que acaban con la vida del paciente. Los linfocitos CD4+ disminuyen por debajo de 200 células/ μ l y la carga viral vuelve a aumentar. En un paciente sin tratamiento la supervivencia media desde que presenta menos de 200 células/ μ l es de 3,7 años, y de 1,3 años desde que desarrolla la primera complicación asociada al VIH^{5,6} (Figura 1).

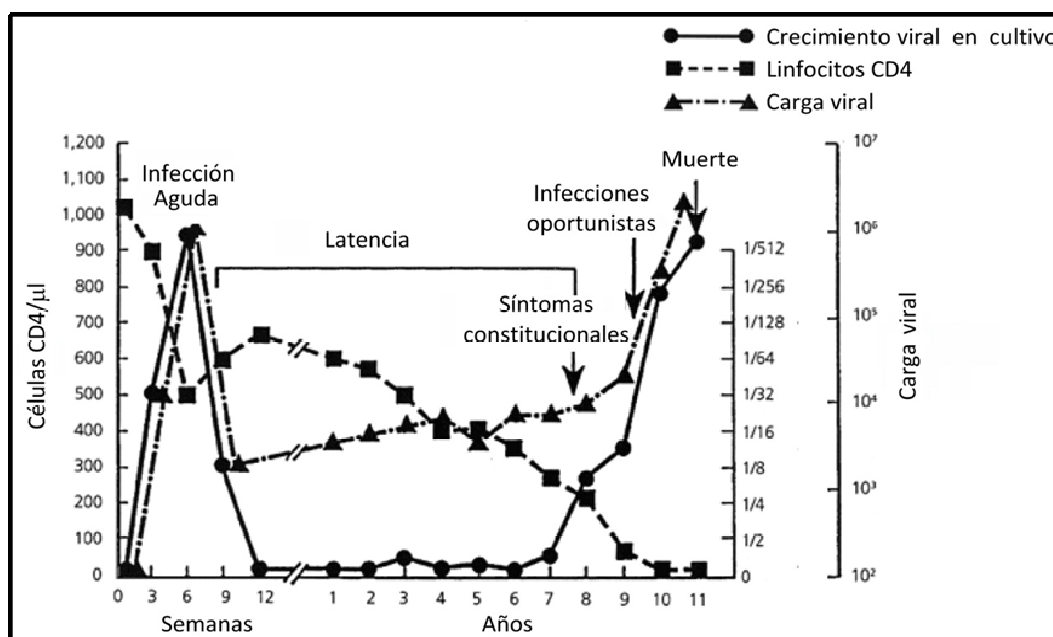


Figura 1. Historia natural del VIH. Evolución de la carga viral, cifra de linfocitos CD4+ y sintomatología clínica.

1.1.2. Situación de las enfermedades cardiovasculares en el VIH

Desde la introducción de la triple terapia antirretroviral en 1996 y la continua mejora de los fármacos frente al VIH, la mortalidad de estos pacientes, se ha modificando de forma sustancial: el número de enfermedades oportunistas ha ido disminuyendo de manera progresiva, mientras aparecen otras complicaciones no relacionadas de forma directa con la inmunodepresión.⁷

Aun así, la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH (incluso los perfectamente controlados) se estima que es diez años menor que en los no infectados.⁸ Esta mortalidad precoz se ha relacionado con factores socioeconómicos, con una mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales (tabaco, alcohol, drogas), con la toxicidad a largo plazo de los antirretrovirales, pero sobre todo con un envejecimiento prematuro producido por el efecto inflamatorio crónico secundario a la infección por VIH.⁹

Precisamente porque la tasa de mortalidad ha caído significativamente en la última década, existen otras enfermedades crónicas, anteriormente no relevantes, que están cobrando protagonismo y emergiendo como nuevas causa de morbi-mortalidad.⁷ Hablamos de patologías como la enfermedad coronaria,¹⁰ la osteoporosis,¹¹ las enfermedades renales,¹² hepáticas¹³ y el deterioro neurológico.¹⁴

El protagonismo de las diferentes enfermedades cardiovasculares (CV) en pacientes VIH+ también se ha visto modificado. Enfermedades oportunistas y secundarias al modo de adquisición del VIH como pericarditis, miocarditis, endocarditis y derrame pericárdico, han disminuido su prevalencia y mejorado su pronóstico respecto a la era previa del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).^{15,16,17} Sin embargo, han aumentado otro tipo de enfermedades CV, algunas relacionadas con el TARGA: algunos análogos de nucleósidos y algunos inhibidores de la proteasa (IP) se han relacionado con

serios trastornos metabólicos que se asemejan al síndrome metabólico, que como bien es sabido, se asocia a un aumento de la morbilidad CV.¹⁸ Tanto la toxicidad del TARGA, como la propia infección por el VIH y el aumento de los factores de riesgo, hacen que la enfermedad aterosclerótica prematura, la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial sistémica (HTA), y la enfermedad periférica sean manifestaciones clínicas cada vez más frecuentes en la población VIH.^{19,20,21,22}

Las manifestaciones CV asociadas al VIH son a menudo subclínicas y pueden manifestarse tras varios años de estar instauradas, enmascarando la situación clínica real del paciente, retrasando el diagnóstico y tratamiento, y empeorando por tanto el pronóstico. Un cribado precoz y una mayor sensibilización en la detección de las enfermedades crónicas, podría ayudar a identificar a aquellos pacientes que requieren una investigación más profunda y un seguimiento más estrecho, conduciendo a una reducción de la morbilidad y mortalidad.²³

La HAP toma un matiz especial entre las complicaciones CV en pacientes VIH+. Su prevalencia está aumentada respecto a la población no infectada, pero, aún así, es una enfermedad poco frecuente. Sin embargo, presenta un pronóstico malo que se agrava en la población infectada por el VIH.

1.2. HIPERTENSIÓN PULMONAR

1.2.1. Definición de hipertensión pulmonar

Se define la hipertensión pulmonar (HP) como un aumento de la presión de arteria pulmonar media (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo calculada a través de cateterismo cardiaco derecho (CDD). Clínicamente es una enfermedad de carácter agresivo, progresiva, devastadora y heterogénea con síntomas cada vez más graves y debilitantes, que conllevan a un mal pronóstico.²⁴ Fue descrita por primera vez en el siglo XIX como un síndrome clínico-patológico (síndrome

hipertensivo pulmonar),²⁵ caracterizado por la obstrucción de las pequeñas arterias pulmonares y la hipertrofia ventricular derecha (HVD) en pacientes con severa disnea y cianosis. Tras el desarrollo del CCD en la segunda mitad del siglo XX,²⁶ se encontró que muchas enfermedades pueden causar HP.²⁷ Actualmente, la HAP se considera cuando además del incremento de PAPm por encima de 25 mmHg en reposo, existe un aumento de la resistencia vascular pulmonar mayor (RVP) de 2-3 unidades Wood (UW). Desde el punto de vista hemodinámico se clasifica en precapilar, capilar y postcapilar.

En la última década se han producido cambios significativos en su definición y clasificación así como también un gran número de investigaciones clínicas que han modificado los conceptos sobre etiología, patogenia y tratamiento. Sin embargo, a pesar de estos progresos, la HP sigue siendo una afección progresiva con graves consecuencias en la calidad y expectativa de vida de los enfermos, que culmina con el fracaso de la función del ventrículo derecho.

1.2.2. Clasificación de la hipertensión pulmonar

Durante la década de los años 70, tras una epidemia de HP en el oeste de Europa relacionado con el uso de anorexígenos, se impulsó la celebración de reuniones de expertos de la OMS. Se desarrolló la primera reunión en Ginebra (Suiza) en 1973, y la segunda en Evian (Francia) en 1998.²⁸ En el año 2003, debido al mayor conocimiento en la epidemiología, aspectos morfológicos, fisiopatológicos y terapéuticos, se produjo una nueva clasificación conocida como Clasificación de Venecia. Manteniendo este esquema, se actualizó la clasificación en el año 2008 en California. Esta clasificación conocida como "Dana Point" es la que está vigente²⁹ (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar (Dana Point 2008)

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP). 1.1. Idiopática 1.2. Hereditaria 1.3. Inducida por drogas y toxinas 1.4. Asociada a enfermedades del tejido conectivo, infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatía congénita, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica 1.5. HAP persistente del recién nacido 1.6. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda.
3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos.
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
5. Hipertensión pulmonar con mecanismos pocos claros o multifactoriales.

1.2.3. Patogenia de la hipertensión pulmonar

Han pasado más de 100 años, desde los inicios de siglo XIX, cuando se evidenciaron las primeras descripciones clínicas y anatomopatológicas de la enfermedad vascular pulmonar. En ellas los investigadores Klob y Romper demostraron la presencia de gran cantidad de colágeno en la pared del vaso.^{30,31} En el siglo XX tras las publicaciones de Dresdale,³² se describe por primera vez las características clínicas y hemodinámicas de la HP y se toma por primera vez el nombre de hipertensión arterial primaria. Posteriormente se descubrió que muchas enfermedades pueden causar HP pero todas comparten los mismos cambios anatomopatológicos.

La HP es una enfermedad compleja, progresiva cuya definición es hemodinámica y que se caracteriza por el aumento de las RVP. Para que esta entidad exista, deben coexistir la presencia de tres factores que conducen a un aumento de la resistencia vascular pulmonar: vasoconstricción, remodelado de

la pared vascular y trombosis *in situ*.³³⁻³⁴ Estos cambios son desencadenados por factores genéticos y/o ambientales: fármacos, tóxicos o virus.

Vasoconstricción

La vasoconstricción excesiva es uno de los fenómenos más precoces implicados en la biopatogenia de la HP y se asocia a disfunción del endotelio vascular y a la expresión anómala de los canales de potasio en las células del músculo liso. Esta disfunción endotelial genera a su vez un desequilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras con la consiguiente producción deficiente del óxido nítrico, prostaciclina y la sobreproducción de sustancias vasoconstrictoras tales como el tromboxano A₂ y la ET-1.^{35,36,37,38}

Remodelado de la pared vascular

La patogenia de las lesiones de la íntima podrían ser el resultado de daño endotelial. Al perder el endotelio su distensibilidad, toma un aspecto acanalado y rígido que ocasiona un incremento en el estrés mecánico (flujo turbulento) que se asocia a la sobreexpresión de moléculas de adhesión, tales como la molécula de adhesión vascular N^o1 y la molécula de adhesión intercelular N^o1 (VCAM-1 e ICAM-1).³⁹ Estas moléculas ocasionan a su vez, reclutamiento y activación leucocitaria. Además, como consecuencia del estrés mecánico también se altera la expresión genética de las células de la musculatura lisa vascular pulmonar (CMLVP), tales como el factor de crecimiento básico derivado de las plaquetas (PDGF). Por otro lado también existe un incremento en la síntesis de las proteínas del tejido conectivo, que ocasionan una rotura de la lámina elástica interna de las arterias musculares, permitiendo la fuga de sustancias séricas al sub-endotelio que inducen activación de la elastasa de la CMLVP.⁴⁰

El remodelado de la capa media incluye presencia de hiperplasia y sobre todo hipertrofia de la capa muscular, inhibición de la apoptosis celular de la capa muscular y el acúmulo de matriz extracelular. En esta fase las enzimas

liberadas por precursores de la CMLVP que sobre expresan las metaloproteasas de la matriz extracelular (MMP y MMP9), las cuales están involucradas en la migración celular, además se activan factores de crecimiento localizados en la matriz extracelular que normalmente están inactivos como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el factor transformador de crecimiento beta ($TGF \beta$) y el factor beta de crecimiento derivado de los fibroblastos (FGF). Todos estos factores inducen hipertrofia y proliferación de las CMLVP e incremento en la síntesis de colágeno y elastina.⁴¹

Trombosis

Tras el remodelado vascular se observa un enlentecimiento del flujo vascular pulmonar que favorece la formación de trombos *in situ*. La trombosis pulmonar puede iniciarse, agravarse o ambas cosas por alteraciones en la cascada de la coagulación, de las células endoteliales o de las plaquetas, o bien la interacción de todas ellas. Estas lesiones contribuyen a la reducción de la luz vascular y al aumento de la RVP.⁴² A continuación se expone un gráfico explicativo (Figura 2).

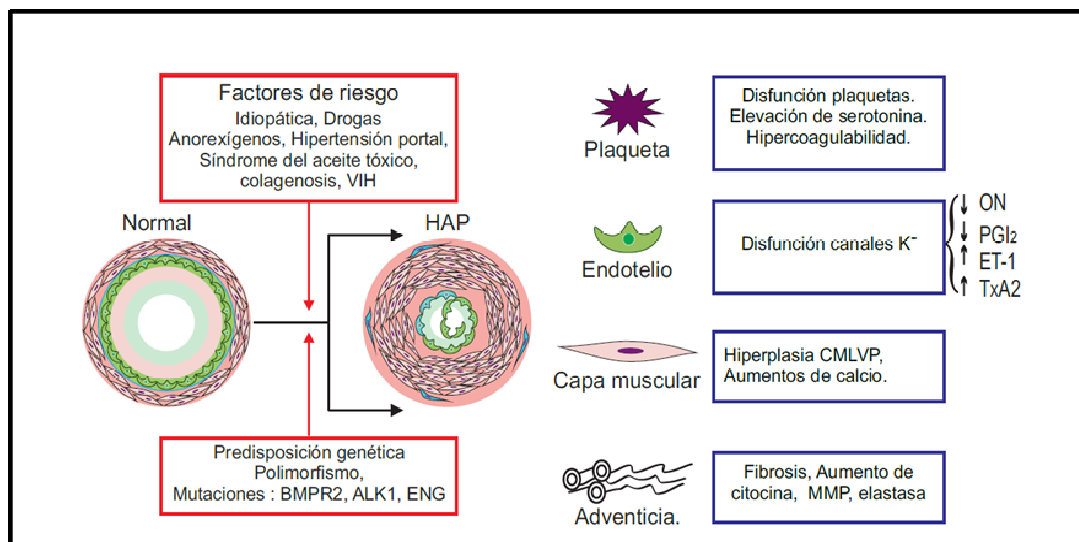


Figura 2. Patogénesis de la HAP; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; HAP: hipertensión arterial pulmonar; BMPR2: receptor del factor de crecimiento beta; ALK1: actividad de la kinasa; ENG: endoglin gen: óxido nítrico; PGI_2 : prostaciclina; ET-1 endotelina-1; TxA_2 : tromboxano; CMLVP: células del músculo liso vascular pulmonar.

1.2.4. Evolución de la hipertensión pulmonar

La HP no solo debe ser considerada como el aumento de la PAPm en reposo mayor de 25 mmHg, sino como un síndrome clínico que involucra el remodelado de la vasculatura pulmonar con aumento progresivo de las RVP y cambios en la anatomía y función del VD. La velocidad de progresión de la enfermedad puede variar entre los pacientes tanto desde el punto de vista histopatológico, como hemodinámico y clínico. La progresión hemodinámica, es un marcador clínico útil de la progresión de la enfermedad y consiste en un aumento progresivo de la RVP, a medida que aumentan las RVP, se presentan las diferentes fases de la enfermedad.⁴³

- En la fase inicial de la enfermedad, o preclínica, dada la capacidad de adaptación del territorio vascular pulmonar, el VD es capaz de mantener el GC sin elevación de la presión en la aurícula derecha (PAD). El paciente puede mantenerse asintomático durante mucho tiempo. Esta fase se caracteriza por una PAPm normal en reposo, pero que supera los 30 mmHg al ejercicio.
- En la fase sintomática o clínica, cuando la severidad de las lesiones vasculares son fijas y las presiones pulmonares aumentan, los mecanismos adaptativos fallan, el paciente puede presentar disnea con el esfuerzo leve. El VD se hipertrofia, lo que provoca alteraciones del llenado ventricular derecho disfunción diastólica y aumento de la PAD. Posteriormente el VD se dilata lo que hace imposible el mantenimiento de un adecuado volumen minuto al esfuerzo y en fases más avanzadas también en reposo.
- En la fase de descompensación, la dilatación del VD y la sobrecarga de presión desvían el septo hacia la izquierda y modifican la geometría del ventrículo izquierdo. La dilatación del VD causa además un efecto de

compresión pericárdica, lo que conlleva a una reducción de la precarga, distensibilidad y elastancia del ventrículo izquierdo reduciendo progresivamente el gasto cardiaco (GC). Las presiones de arteria pulmonar pueden disminuir como consecuencia del bajo gasto. En esta fase de descompensación el paciente se mantiene con disnea en reposo y los signos de congestión son muy objetivos⁴⁴ (Figura 3).

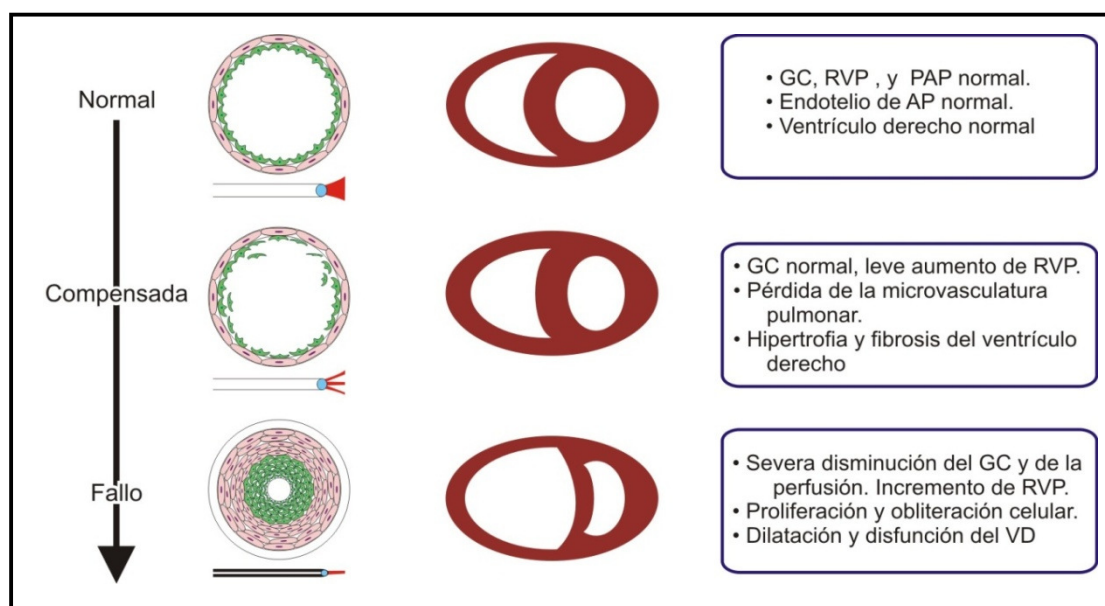


Figura 3. Esquema que muestra la progresión de la enfermedad vascular pulmonar y su efecto sobre la función de VD. Arriba se observan las condiciones fisiológicas normales con un VD de tamaño normal, sin cambios hemodinámicos. En la fase compensada, el VD se remodela con GC normal, y mínimos cambios hemodinámicos. En la fase descompensada, el VD se dilata, las RVP se incrementan y el GC se reduce. GC: gasto cardiaco; RVP: resistencia vascular pulmonar; AP: arteria pulmonar; PAP: presión de arteria pulmonar; VD: ventrículo derecho. Modificado de Hunter et al.

1.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN EL VIH

1.3.1. Patogénesis de la HAP en el VIH

La patogénesis y el mecanismo exacto de desarrollo de HAP en pacientes con VIH no están bien establecidos. Está claro que existe un papel muy importante del propio virus, pero también es necesaria la presencia de una base genética y de uno o más factores precipitantes.

En la HAP asociada a infección por VIH, los hallazgos histológicos más frecuentes son un importante remodelado de la vasculatura pulmonar con engrosamiento de la capa media y adventicia y la presencia de lesiones plexiformes: proliferación de células endoteliales y musculares lisas a nivel de la bifurcación de las pequeñas arterias musculares preacinarias e intracinarias. Algunos autores postulan que el VIH-1 desempeña su papel en la patogénesis de la HAP a través de la liberación de diferentes mediadores inflamatorios asociados con la infección retroviral, y no a través de la influencia directa del propio virus. En consonancia con esta hipótesis, se ha demostrado la presencia de PDGF, fibroblastos y células proliferativas.^{45,46}

Otros factores que podrían estar implicados en el desarrollo de HAP, son la acumulación de proteínas virales como GP120, Nef y Tat, que tienen un papel directo o indirecto sobre el endotelio vascular pulmonar y que pueden promover la apoptosis, el crecimiento y proliferación de una variedad de células en vitro.

- La GP120, es una proteína de superficie viral que facilita la unión del VIH a los linfocitos CD4, se la puede detectar en la sangre, líquido cefalorraquídeo y en el cerebro de los pacientes con VIH. En estudios en vitro se ha reportado que esta proteína, es un potente estimulador de la secreción de ET-1. Esta molécula segregada por células como los macrófagos, induce vasoconstricción y la proliferación de células musculares lisas del endotelio. En monocitos circulantes de pacientes VIH se ha observado un incremento importante de la ET-1 comparado con controles sanos.^{47,48}
- La proteína Nef pertenece a las proteínas conocidas como factor de virulencia. Su función es manipular la respuesta inmune del huésped permitiendo la infección, supervivencia y replicación del VIH. La proteína Nef es capaz de entrar en las células endoteliales e inducir su

apoptosis. La fagocitosis de estos cuerpos apoptóticos por las células vecinas podría iniciar la cascada inflamatoria que incluye una mayor producción de factores de crecimiento y de citoquinas. La hipótesis de que esta proteína juega un papel importante en el desarrollo de HAP se basa en que las lesiones vasculares presentes en los pacientes VIH+ con HAP es similar a la observada en macacos infectados con el virus quimérico nef viron que también contiene la proteína Nef.^{49,50}

- La proteína Tat (trans-activador de la transcripción), es indispensable para la replicación viral. Se considera que podría estar relacionada con la estimulación de las células endoteliales. A nivel genético se ha comprobado que la proteína Tat inhibe la expresión del gen BMPR-2 en macrófagos humanos, esto produciría un excesivo crecimiento y proliferación de las células endoteliales con su contribución en el desarrollo de HAP.^{42,51}

Existen también otros factores dependientes del hospedador que estarían implicados en la aparición de la enfermedad. La respuesta inflamatoria crónica inducida por el VIH con activación y alteración de la regulación inmunológica, induciría de forma indirecta la liberación de citocinas proinflamatorias, así como la Interleucina I β , Interleucina 6 y factores de necrosis tumoral alfa que están implicadas en la patogenia de la HAP.⁵²

La HAP en pacientes VIH+ también se ha relacionado con la presencia de determinados alelos del antígeno del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) clase II: DR 52 y DR6.⁵³

1.3.2. Co-infección con otros virus

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) se encuentra en un 30% de los pacientes infectados por VIH en general, y en un 60%-90% de los infectados por vía intravenosa.⁵⁴ La progresión clínica de la enfermedad hepática está acelerada en estos pacientes, con desarrollo más temprano de cirrosis hepática, mayor número de hospitalizaciones y mayor mortalidad.^{55,56}

Es controvertido el rol que juega el VHC en la patogenia de la HAP. Sin embargo se han observado anormalidades ecocardiográficas compatibles con HAP en más del 10% de pacientes con VHC, y la HAP severa se desarrolla en 1-5% de pacientes infectados por el VHC. El mecanismo de desarrollo de HAP en este grupo de pacientes no está claro, se cree que las lesiones pulmonares son secundarias a la producción incrementada de citoquinas inflamatorias, a la replicación viral directa o a la presencia de productos virales en el propio pulmón.⁵⁷ Sin embargo la mayoría de casos observados se han relacionado con la presencia de cirrosis e hipertensión portal (HTP),⁵⁸ sugiriendo que es la cirrosis y no el virus el responsable de la HAP.

El virus de hepatitis B (VHB) produce la proteína X. Esta proteína, necesaria para la infección del virus, induce la activación de la NO sintetasa, el TGF β , y el PDGF, que participan de forma activa en el proceso de remodelado vascular. La proteína X también actúa sobre los factores inducidos por hipoxia como el HIF-1 α que participa en el proceso proliferativo y de angiogénesis. En el contexto de todo este mecanismo se podría especular que la proteína del VHB no solo participa en el desarrollo de hepatocarcinoma celular, sino también en la angiogénesis pulmonar.⁵⁹

El virus herpes 8 (HHV8), conocido por su asociación con el sarcoma de Kaposi y la enfermedad de Castleman, está ligado a trastornos angioproliferativos, similares a los hallados en la HAP⁶⁰ (Figura 4).

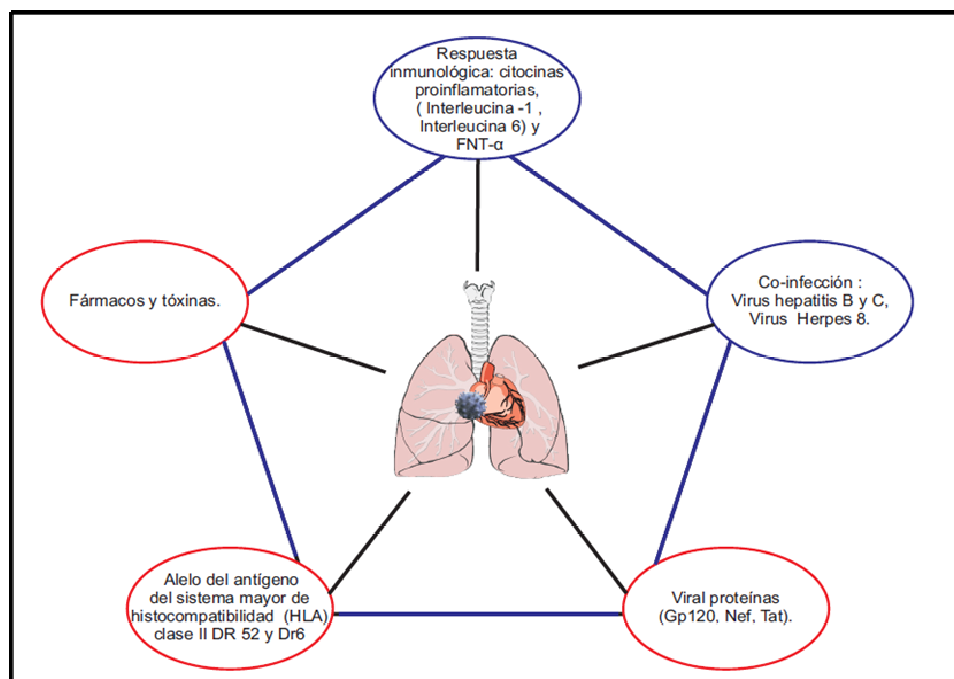


Figura 4. Patogénesis de la HAP en el VIH. Se muestran en los círculos los factores de riesgo establecidos para la HAP en el VIH. Las proteínas virales, los efectos secundarios producidos por los antirretrovirales, el uso de sustancias tóxicas, la respuesta inflamatoria del virus y otros factores adicionales como son las co-morbilidades. Modificado de Cicaline et al.

1.3.3. Mecanismo fisiopatológico de la endotelina en la HAP - VIH

La ET-1 es un péptido de 21 aminoácidos que desempeña un papel importante en la patogenia de la HAP, participa en una gran variedad de procesos celulares y tisulares como la vasoconstricción, hipertrofia, fibrosis, inflamación y activación neurohormonal. Hasta el momento se han identificado tres isoformas (ET-1, ET-2 y ET-3). La ET-1 es sintetizada principalmente en las células endoteliales, siendo el sitio de mayor producción en los pulmones. La ET-2 no es producida por las células endoteliales y juega un rol menos importante. La ET-3 es producida por diferentes tipos de células, incluidas las células

endoteliales y en múltiples órganos como el cerebro, el sistema digestivo y en menor proporción los pulmones.

Es importante recalcar que no todos los órganos contribuyen por igual a la síntesis y liberación plasmática de ET-1, los pulmones son considerados el sitio de mayor importancia para la producción, circulación y liberación de ET-1. La producción pulmonar de ET-1 es similar a su filtración (alrededor de 1pg/min), de tal forma que la diferencia en la difusión arteriovenosa es de cero, y se considera a los pulmones, como el más importante regulador de la ET-1 circulante. De esta manera los niveles plasmáticos de ET-1 son dependientes de los cambios fisiológicos y patofisiológicos pulmonares que se producen en la síntesis y depuración de ET-1.^{61,62}

Los niveles plasmáticos de ET-1 dependen de su filtrado a través de los receptores ET_B localizados en la pared alveolar y en las células endoteliales, de tal forma que cualquier variación que se produzca en los receptores ET_B, afecta a su concentración en el torrente circulatorio. El rol del receptor ET_B es muy complejo, y no está en la actualidad del todo estudiado, por un lado, participa en la depuración de la ET-1, además estimula la liberación de ON y prostaciclina que actúan en la vasodilatación y antiproliferación a nivel de las células musculares lisas, y por último, inhibe la síntesis de la ET-1.^{63,64} En conclusión el receptor ET_B posee doble efecto, vasoconstrictor y vasodilatador, y su función depende de las condiciones fisiopatológicas en las cuales se encuentra el endotelio. Sin embargo los receptores duales ET_A/ET_B que se encuentran localizados en las células del músculo liso (CML) cobran también importancia, ya que actúan en la proliferación, y vasoconstricción induciendo el remodelado del vaso.⁶⁵

En 1990 la ET-1 fue identificada como un importante mediador de HAP, se observó que los pacientes con HAP, presentaban niveles plasmáticos mayores de ET-1, y que estos se correlacionaba con el incremento de las RVP e

hipertrofia del ventrículo derecho (HVD). Además, se demostró que todos estos cambios anatómicos y hemodinámicos surgían como consecuencia del remodelado vascular pulmonar secundario a los cambios ocurridos en la íntima, media y adventicia de las arterias pulmonares.^{66,67} En otros estudios se evidenció que el VIH, a través de la Gp120 estimulaba la secreción de ET-1,⁶⁸ y que además se secretaba en los macrófagos, actuando de forma indirecta en el proceso de vasoconstricción y proliferación celular⁶⁹ (Figura 5).

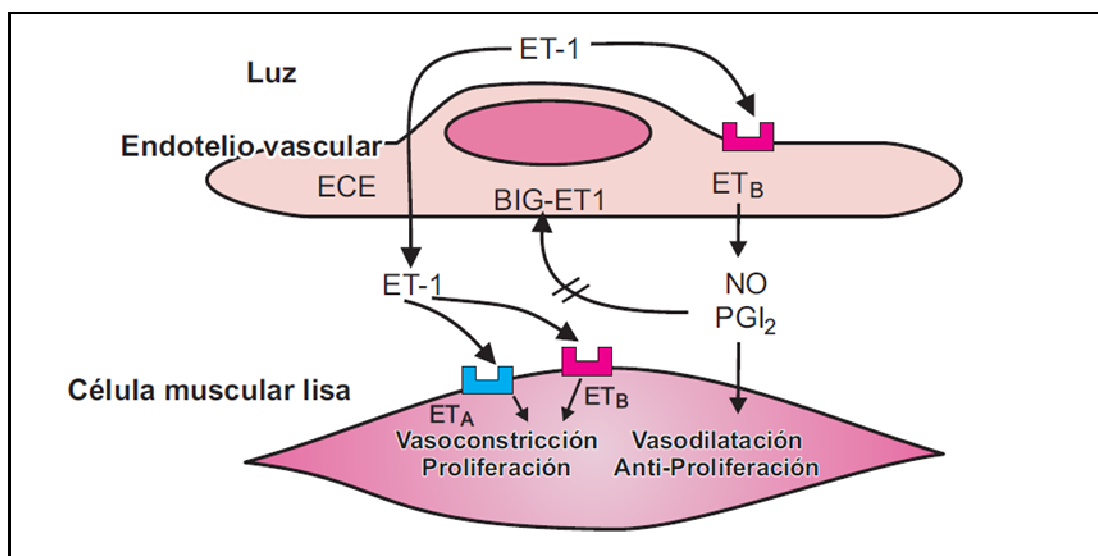


Figura 5. Mecanismo del sistema de la endotelina. Se forma a través del gen pre-pro ET-1 que se transforma en el péptido activo (Big ET-1) gracias a la enzima convertidora de endotelina (ECE), finalmente la ET-1 se filtra a través de los receptores ET_B localizados en las células endoteliales, que a su vez estimulan el NO y la prostaciclina (PGI) que actúan en la vasodilatación. Por otra parte cuando la ET-1 se une a los receptores duales ET_A/ ET_B localizados en CML se desencadena el fenómeno contrario, que es la vasoconstricción seguida de la proliferación celular. Modificado de Galie et al.

1.3.4. Historia natural de la HAP en el VIH en la nueva era antirretroviral

En 1987, Kim y Factor describieron el primer caso conocido de HAP en un paciente infectado por el VIH, desde aquella época un número incrementado de casos han sido descritos en la literatura.⁷⁰

En 1991 antes de la introducción del TARGA, la prevalencia de la HAP en pacientes infectados por el VIH fue calculada alrededor de un 6/1.200 pacientes, comparada con 5-15/10⁶ de pacientes sanos.⁷¹ En un estudio epidemiológico

que incluyó 7.648 pacientes en tratamiento con TARGA, Sitbon et al, detectaron que la prevalencia de HAP en la actualidad es similar a aquella que se observó durante los años 1990. Sin embargo, se cree que esta prevalencia podría estar infraestimada porque se excluyeron a pacientes asintomáticos. En la actualidad no queda claro, si con el mejor control de la infección del VIH se podría reducir la incidencia, o modificar la evolución de los pacientes ya diagnosticados de HAP.⁷²

La HAP en pacientes VIH se presenta más en varones que en mujeres (1,6 frente a 1 vs 1 hombre por 1,7 mujeres en la idiopática).⁷³ Ocurre tanto en los estadios iniciales como tardíos de la infección, y no se ha correlacionado con el grado de inmunodeficiencia. Aunque, sí se ha descrito un mayor grado de presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) en pacientes con SIDA.³⁹ El consumo de drogas IV también se ha asociado con el desarrollo de HAP.⁷⁰

El pronóstico de los pacientes VIH positivo se ve afectado en relación con individuos seronegativos al presentar otros factores de riesgo que pueden agravar el curso y pronóstico de la enfermedad. En pacientes no infectados por el VIH la supervivencia media estimada varía según la clase funcional: 6 años para clases I-II, 2,5 años para clase III y 6 meses para clase IV/IV de la NYHA (New York Heart Association).^{74,75} Desde la introducción de los nuevos tratamientos médicos el pronóstico de estos pacientes parece estar mejorando.⁷²

1.3.5. Diagnóstico de la HAP en pacientes VIH+

1.3.5.1. Cribado y detección precoz

El diagnóstico precoz de la HAP en todos los pacientes y también en los infectados por VIH es fundamental. Además de la posibilidad de instaurar un tratamiento temprano que podría mejorar el pronóstico de la enfermedad, podría ser una oportunidad para comprender mejor el mecanismo fisiopatológico de la misma. Hay que tener en cuenta que el hecho de estar infectado por el VIH ensombrece el pronóstico y la calidad de vida de pacientes con HAP⁷⁶ (Figura 6).

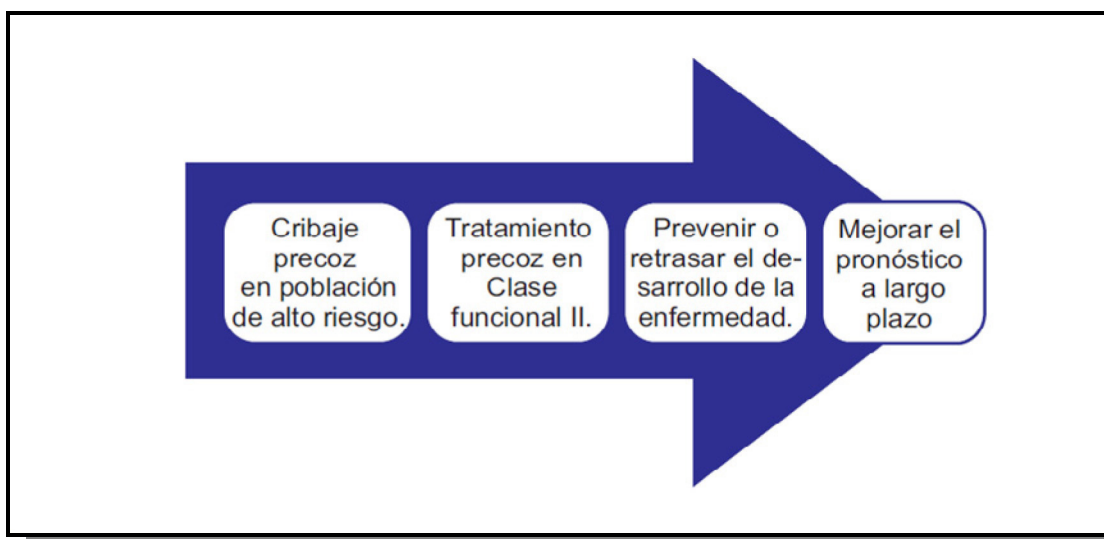


Figura 6. Esquema de resultados a largo plazo para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Para poder identificar casos de HAP es importante definir la población de riesgo, en estos pacientes sería posible realizar una prueba de screening. Estos programas de detección precoz juegan un rol importante en ciertas poblaciones o grupos de riesgo para HAP.⁷⁷ A pesar de las recomendaciones de los expertos, el cribado de HAP en determinados grupos de riesgo,⁷⁸ sigue provocando muchas incógnitas: ¿Qué poblaciones deben ser cribadas y con qué frecuencia?, ¿Qué

herramientas se deben utilizar?, y ¿Pueden estas herramientas ser combinadas para predecir mejor el riesgo?

La mayor duda es sobre qué prueba utilizar, si se usa una prueba de detección con una alta especificidad, la mayoría de los pacientes identificados tendrán HAP. Sin embargo, una alta especificidad a menudo se produce a expensas de una baja sensibilidad, lo que llevaría a infradiagnosticar muchos pacientes con HAP. Si la prueba de detección se recalibra a una menor especificidad, detectaremos más individuos con HAP, pero a expensas de un mayor número de falsos positivos. Por tanto, someteremos a más pacientes de manera innecesaria a un CCD.⁷⁹ Con el objetivo de mejorar una óptima sensibilidad y especificidad de los métodos corrientes utilizados para el cribado, los expertos proponen otros métodos complementarios como la ecocardiografía Doppler, las pruebas funcionales respiratorias, la valoración de la disnea, y la presencia de biomarcadores como BNP o NTP-pro-BNP.^{80,81}

En un estudio realizado en Francia en 7648 pacientes VIH positivo con disnea, se propuso un algoritmo de cribado de la enfermedad; se empleó como método diagnóstico la ECO. En este estudio se asumió la presencia de HAP cuando la velocidad de regurgitación tricúspide excedía los 2,8 m/s, valor equivalente a una PSAP > 36 mmHg, posteriormente solo los pacientes con diagnóstico inicial de HAP se les remitió CCD para confirmar el diagnóstico.⁸²

1.3.5.2. Presentación clínica y diagnóstico

El diagnóstico de HAP en pacientes VIH positivo requiere de un enfoque global, que en la práctica incluye algunos pasos a seguir: sospecha clínica, detección de HAP, exclusión de otras posibles causas y evaluación de la HAP.

El cuadro clínico de la HAP asociada a infección VIH es similar al descrito en los pacientes con HAP idiopática. El síntoma que aparece con más frecuencia es

la disnea de esfuerzo (85%), seguido de edema de miembros inferiores (30%), tos (19%), síncope o presíncope (12%) y dolor torácico (7%). Signos clínicos relevantes son el incremento del segundo tono pulmonar, latido cardíaco derecho, presencia de un soplo sistólico de insuficiencia tricúspide, y en los estadios avanzados de la enfermedad hepatomegalia y ascitis como consecuencia del fallo ventricular derecho. El retardo entre los primeros signos clínicos y el descubrimiento de la HAP en pacientes VIH positivos tienen una media de 9,9 meses ($DS\pm 13$), comparado con 21,4 meses ($DS\pm 26,4$) en pacientes con HAP de otra etiología. Esto refleja una vigilancia médica más estrecha en esta población.^{70,83}

1.3.5.3. Detección de hipertensión arterial pulmonar

Dentro de las pruebas diagnósticas incruentas de detección tenemos el electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax y ecocardiograma transtorácico (ETT):

- El ECG es una prueba poco sensible y específica para la detección de HAP, los hallazgos más comunes son desviación del eje a la derecha, signos HVD, bloqueo incompleto o completo de rama derecha (BRD).⁸⁴
- La Radiografía de tórax es una técnica que nos ayuda inicialmente a excluir otras enfermedades pulmonares como: enfermedad pulmonar obstructiva crónica o las enfermedades intersticiales. Los cambios que se pueden observar son: dilatación del tronco de la pulmonar, y de la arteria pulmonar lobar derecha. Estos cambios no pueden ser detectados en una fase temprana de la enfermedad.³⁹
- La ETT, es una técnica no invasiva, inocua, fácil y accesible que nos permite detectar inicialmente la presencia de HAP, y descartar como causa otro tipo de enfermedades cardíacas. El grado de HAP, se

cuantifica a través de la insuficiencia tricúspide (IT). Con el Doppler continuo (DC) se toma en cuenta el pico sistólico máximo de velocidad de regurgitación tricúspide y se añade el valor de la PAD, valorado a través del tamaño de la vena cava inferior (VCI) obteniendo la PSAP. También existen otros signos indirectos como el aplanamiento septal, la hipertrofia y dilatación del VD, la dilatación de aurícula derecha y de la VCI que denotan la elevación de la PAD⁸⁵ y el patrón alterado del flujo eyectivo del VD encontrándose un pico sistólico precoz y un tiempo de aceleración de la arteria pulmonar inferior a 60 milisegundos (Figuras 7-10).

El uso rutinario de esta técnica nos da información inicial como test de screening en pacientes con sospecha clínica de HAP, pero también nos permite hacer un seguimiento del paciente y una monitorización hemodinámica de las RVP, el GC, la PSAP, PAPm, PAD, y del estudio anatómico y funcional de las cavidades derechas.

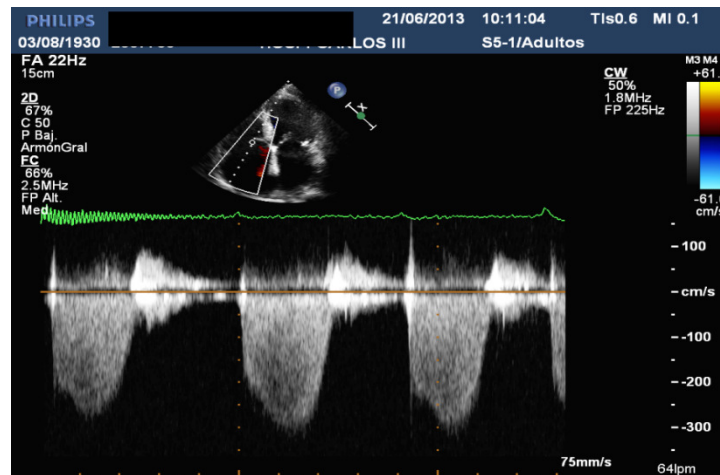


Figura 7. Cuantificación de la PSAP a través de la IT con el Doppler continuo.

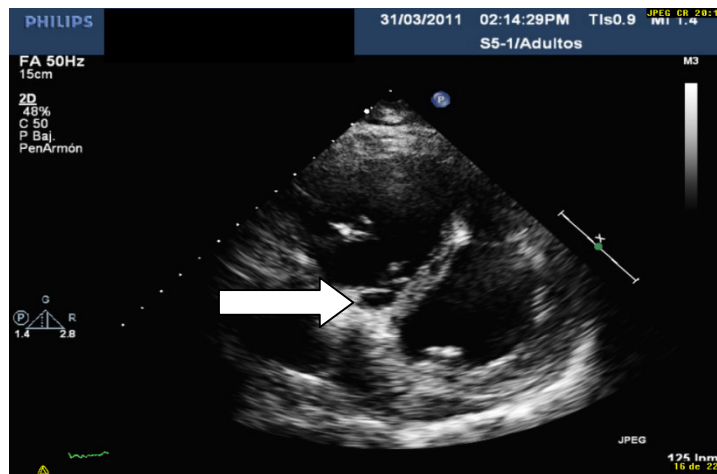


Figura 8. Aplanamiento septal del VI en un eje corto bidimensional como signo indirecto de sobrecarga sistólica por HAP.

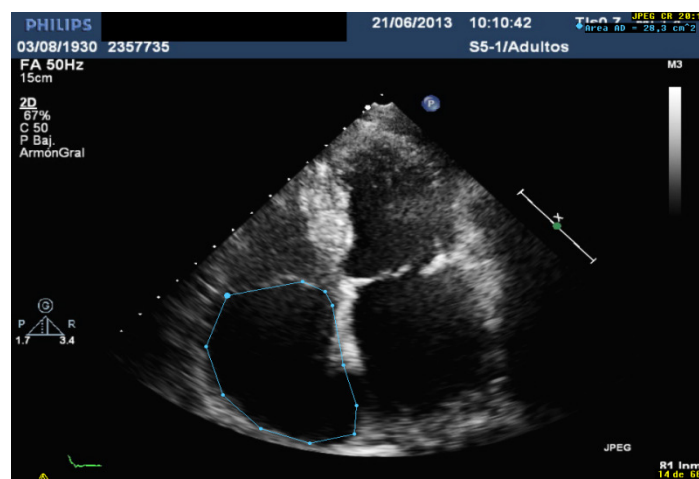


Figura 9. Dilatación de la AD, como signo de aumento de presión en AD en un eje 4 cámaras apical.

1.3.5.4. Exclusión de otras causas de hipertensión arterial pulmonar

Tras la detección de HAP, mediante ETT, los pacientes son sometidos habitualmente a pruebas de función pulmonar y tomografía axial computarizada torácica de alta resolución, para descartar otras enfermedades pulmonares. En pacientes VIH esto es especialmente importante, teniendo en cuenta el alto porcentaje de población ex ADVP, con antecedentes de tabaquismo y/o de

enfermedades pulmonares subyacentes.⁸³ Cuando en las pruebas realizadas no se evidencian datos de enfermedad pulmonar parenquimatosa, y si la HAP parece desproporcionada en relación a la enfermedad subyacente, se recomienda realizar una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión para excluir enfermedad tromboembólica crónica. En este grupo de pacientes, coinfectados con frecuencia por el VHC, se debe realizar una ecografía abdominal para descartar HTP.⁸⁵ A continuación se esquematiza el algoritmo a seguir ante la sospecha diagnóstica de HAP (Figura 10).

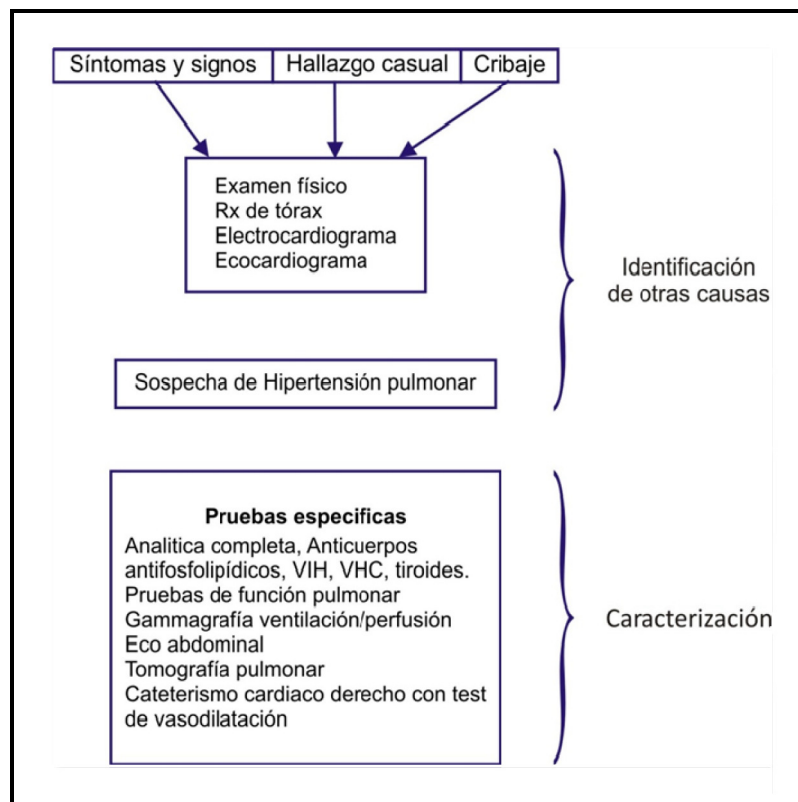


Figura 10. Esquema del algoritmo diagnóstico ante la sospecha de HAP, todas las pruebas específicas que caracterizan la HP.

1.3.5.5. Evaluación de la hipertensión arterial pulmonar

Para el diagnóstico definitivo de HAP en pacientes VIH positivo, se requiere la realización de un estudio hemodinámico, es decir un CCD. Esta prueba es en la actualidad el “*gold standard*” para el diagnóstico, además nos permite valorar la gravedad del deterioro hemodinámico y analizar el test vasoreactividad de la

circulación pulmonar.⁸⁵ En este estudio se registran variables como la PSAP, PAPm, PAPd, PAD, GC, RVP y presión capilar pulmonar (PCP). El CCD es aconsejable en todos los pacientes con HAP para confirmar el diagnóstico, evaluar la gravedad y cuando se plantee una terapia específica de fármaco para la HAP.

El test de vasodilatación con sustancias como el óxido nítrico, epoprostenol o la adenosina, se realiza con el objetivo de detectar a aquellos pacientes que se van a beneficiar en el tratamiento con antagonista de calcio. Sin embargo la utilidad de este test en los pacientes VIH positivo no está aún del todo clara.⁸⁶ (Figura 11).

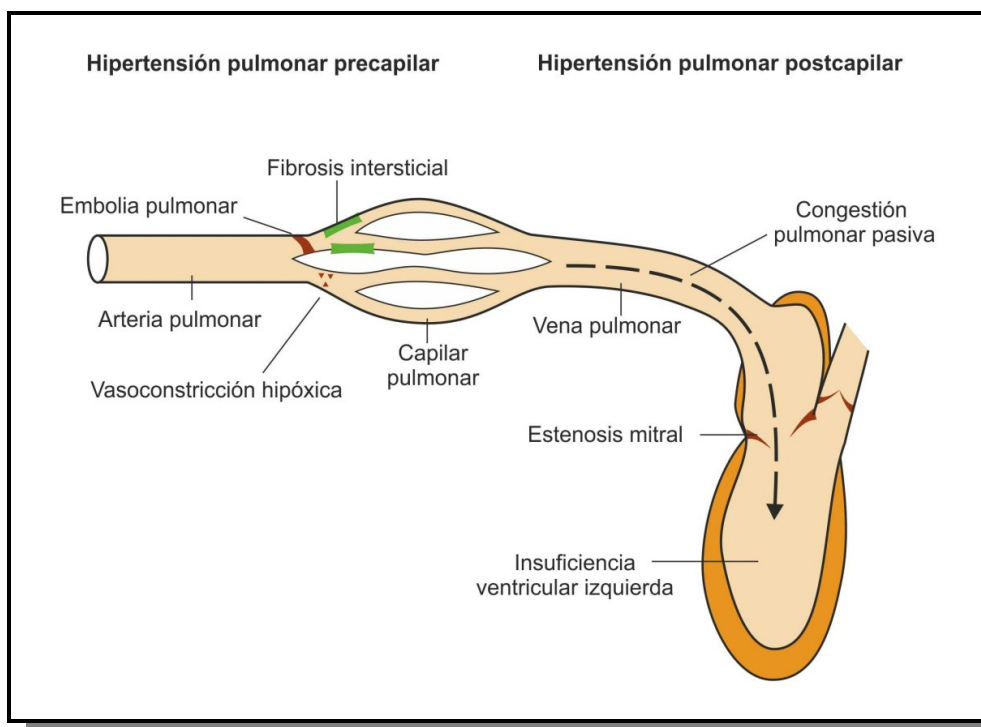


Figura 11. Esta figura ilustra los tipos de hipertensión pulmonar que existen después de la valoración hemodinámica por cateterismo cardiaco derecho (hipertensión pulmonar precapilar y postcapilar).

1.3.5.6. Evaluación de la capacidad de ejercicio

Tras el diagnóstico de HAP, se debe hacer una correcta evaluación de la capacidad de ejercicio. Para una valoración objetiva normalmente se utilizan la prueba de 6 min (PM6M) y la prueba de ejercicio cardio-pulmonar. El PM6M es

una prueba fácil, accesible, reproducible y está bien estandarizada.⁸⁷ Además de registrar las distancias recorridas, se registra la disnea del paciente según la escala de Borg, la tensión arterial, la saturación de Oxígeno y la frecuencia cardíaca antes y después de realizarse el test. Esta prueba está influida por la edad, el sexo, la estatura, la motivación y el peso corporal del paciente.

1.3.6. Tratamiento médico

El tratamiento de la HAP en el paciente VIH positivo no está del todo claro. En contra de lo que pasa con otras formas de HAP no existen estudios específicos. En cualquier caso, como pasa con el resto de pacientes con HAP el objetivo del manejo es mejorar la clase funcional y los parámetros hemodinámicos del paciente. Se trata, pues, de una estrategia compleja, que depende de la gravedad de cada caso e incluye medidas generales y de apoyo, la combinación de diferentes fármacos y el cálculo de la eficacia del tratamiento.

1.3.6.1. Tratamiento convencional

Existen en la actualidad controversias en relación a la incidencia de HAP en pacientes en tratamiento con TARGA.⁸⁸ Mientras en la cohorte Suiza se ha descrito una disminución de la incidencia desde la introducción del TARGA,⁸⁹ el estudio prospectivo de Pugliese, ha encontrado un aumento de casos de HAP.⁹⁰ Otros estudios, han demostrado mejoría en la supervivencia de pacientes en clase funcional III-IV que han sido tratados con epoprostenol y TARGA.⁷¹ En cualquier caso debido al conocimiento de la relación indirecta entre el virus y la HAP, se recomienda que los pacientes sean tratados con TARGA independientemente del número de CD4 que tengan.⁹¹

Es de gran importancia el conocimiento del tratamiento de base que tienen estos pacientes, por cuanto la mayoría de los antirretrovirales desencadenan

interacciones farmacológicas, a través de la inducción o inhibición del citocromo P450 hepático. Pueden por tanto causar más toxicidad o provocar la inhibición del fármaco antihipertensivo.

1.3.6.2. Tratamiento específico

Los agentes farmacológicos usados en el tratamiento de HAP incluyen 3 grandes grupos que van dirigidos a disminuir la vasoconstricción y proliferación de la célula vascular endotelial y la del músculo liso, son los prostanoides y análogos de la prostaciclina, los antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, todos estos agentes tienen efecto vasodilatador. También existen los antagonistas del calcio que tienen propiedades antiproliferativas. Sin embargo, en pacientes VIH positivo no está claro la utilidad del test de vasoreactividad ni su eficacia a largo plazo. Por tanto son menos utilizados.⁸⁶

Prostaciclina y análogos de la prostaciclina

Las prostaciclinas fueron descubiertas como un metabolito de las prostaglandinas con un potente efecto antiplaquetario y vasodilatador. En este grupo tenemos el epoprostenol intravenoso (IV), el iloprost inhalado (IH) o IV y el treprostinil subcutáneo o IV.

Epoprostenol (Flolan®), es el tratamiento de elección para los pacientes con HAP en fase avanzada (clase IV de la NYHA).⁹² La terapia con este agente mejora la capacidad del ejercicio en el PM6M, la hemodinámica pulmonar y la calidad de vida de los pacientes. Su eficacia ha sido evaluada en diferentes ensayos clínicos y existen evidencias sólidas en cuanto al incremento de la supervivencia.^{93,94,95}

Ríos et al,⁹⁶ estudiaron a 6 pacientes VIH positivo con HAP en clase funcional III-IV NYHA. Observaron que tras la infusión aguda de epoprostenol los

parámetros hemodinámicos, como RVP, PAPm y GC mejoraban, y que tras 2 años de seguimiento la clase funcional de estos pacientes también mejoraba. Otro estudio realizado en 20 pacientes con HAP comparó la tasa de supervivencia entre pacientes VIH positivo y pacientes con HAP primaria, y reportó que la tasa de supervivencia fueron similares en los dos grupos después de dos años de seguimiento (46% vs 53%).⁹⁷

Debido a la vida media corta que tiene el epoprostenol, se requiere que su administración sea a través de una bomba de infusión portátil continua y de forma permanente a través de un catéter venoso central, con las complicaciones que ello puede conllevar. La interrupción de la administración puede producir efecto de rebote y graves complicaciones, y por lo tanto debe reinstaurarse en el período más breve posible. Las principales complicaciones son la infección del catéter, sépsis y efectos tromboembólicos. Las dos primeras complicaciones podrían aparecer con más frecuencia en pacientes inmunodeprimidos.

La administración SC o análogos de la prostaciclina nebulizada pueden superar estas limitaciones, pero hay pocos datos sobre el uso de estos compuestos en pacientes VIH positivo.^{98,99}

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) actúan a través de la vía del óxido nítrico, inhibiendo la acción de la enzima responsable de la degradación del la guanosina monofosfato cíclica (GMPc). El aumento intracelular de GMPc produce vasodilatación pulmonar. Existen en el mercado tres tipos de fármacos, el sildenafil, tadalafil y el vardenafil. Se han descrito varios estudios que avalan los efectos favorables del sildenafil en la HAPI, en la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, cardiopatías congénitas y en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).^{100,101,102} El citrato de

sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5). La PDE-5 es el subtipo que mayoritariamente se encuentra en el lecho vascular pulmonar y es más abundante en el pulmón que en cualquier otro tejido. Esto permite que el sildenafil produzca una vasodilatación pulmonar selectiva con un mínimo efecto sistémico.

En un ensayo controlado y aleatorizado realizado en 278 pacientes con HAP tratados con 20, 40 u 80 mg de sildenafil tres veces al día se confirmaron los resultados favorables sobre la mejoría de la capacidad de ejercicio, los síntomas y la hemodinámica.¹⁰³

No existen ensayos controlados de sildenafil en pacientes VIH con HAP. La mayoría de datos que existen se derivan de estudios de casos.¹⁰⁴ Hay que tener en cuenta que fármacos como el indinavir, saquinavir y en particular el ritonavir aumentan la concentración del sildenafil, pudiendo aumentar su toxicidad.¹⁰⁵

El estudio PHIRST demostró que el tratamiento con tadalafilo una vez al día mejoraba la capacidad y calidad de vida de los pacientes con HAP, reduciendo los síntomas en quienes se encontraban en clase funcional III o III/IV NYHA.¹⁰⁶ Sin embargo no existen datos en la literatura en el grupo de pacientes HAP-VIH.

Antagonistas de los receptores de la endotelina

Los antagonistas de los receptores de la endotelina actúan a nivel de los receptores A y B de la ET-1. Se ha evidenciado que estos fármacos aumentan la capacidad de ejercicio, mejoran la clase funcional de los pacientes, reducen la disnea y mejoran las variables hemodinámicas pulmonares en pacientes con HAP.¹⁰⁷ En la actualidad existen tres representantes de este grupo que son el bosentan, sitaxentan y ambrisentan. Sin embargo los efectos secundarios asociados a insuficiencia hepática irreversible causada por el sitaxentan han obligado su retirada del mercado.

El bosentan antagonista dual no selectivo de los receptores de la endotelina ET-A Y ET-B ha sido bien estudiado en dos grandes estudios randomizados en pacientes en clase funcional III y IV con HAPI y HAP asociada a esclerodermia.¹⁰⁸ Por otro lado, el estudio EARLY demostró los beneficios del tratamiento con bosentan en pacientes en estadios más precoces (clase funcional II de la NYHA).¹⁰⁹ En pacientes infectados por el VIH, Degano et al demostraron los beneficios clínicos y hemodinámicos, y el impacto sobre la supervivencia del tratamiento con bosentan asociado a TARGA en comparación con los prostanoides intravenosos.¹¹⁰ Por último, un estudio pequeño, de 16 pacientes, el estudio BREATHE-4,¹¹¹ evidenció mejoría en la prueba PM6M y en la clase funcional en pacientes con enfermedad avanzada. Los efectos secundarios más frecuentes están asociados con el aumento de las aminotransferasas hepáticas, que se produjo en un 10% de los pacientes, por lo tanto el control de la función hepática en pacientes VIH positivo deberá ser muy estricto, teniendo en cuenta que un 33% de esta población están co-infectada por el VHC y podrían desarrollar enfermedad hepática. La suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis hacen reversibles los efectos secundarios. Aunque la evidencia aún es escasa, todos estos estudios apuntan al bosentán como fármaco importante en el manejo de los pacientes VIH positivo con HAP.

El otro inhibidor de la ET-1 aprobado, es el ambrisentan, que tiene un efecto selectivo en el receptor ET-A. Ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes en clase funcional II de la NYHA en una dosis de 5 mg 1 vez al día y puede aumentarse a 10 mg una vez al día, los efectos secundarios asociados a anomalías hepáticas oscila entre 0,8 y 3%.¹¹²

1.4. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

En los pacientes con HAP, el VD está sometido a una sobrecarga de presión con posterior dilatación de la cavidad ventricular y disfunción progresiva de la función contráctil. Por tanto el conocimiento de la situación funcional del VD en la HAP es determinante para el tratamiento, seguimiento y pronóstico de la enfermedad.¹¹³ Durante mucho tiempo el estudio de la función del VD fue limitado, y ello se debió principalmente a dos hechos; a) la geometría y al patrón de contracción complejo del VD; b) el conocimiento de las escasas consecuencias fisiopatológicas sobre la hemodinámica cardíaca cuando la pared libre es destruida y sustituida.¹¹⁴ Sin embargo gracias a los avances de la tecnología y al desarrollo de las técnicas de imágenes como la ETT, resonancia magnética cardíaca (RM) y el ST se han creado nuevas oportunidades para el estudio del VD.^{115,116,117}

1.4.1. Ventrículo derecho y circulación pulmonar

La función primordial de la circulación pulmonar es el intercambio gaseoso y para ello se requiere un adecuado acoplamiento entre la ventilación y la perfusión.¹¹⁸ Para que se produzca el intercambio gaseoso, se requiere un sistema de circulación de alto flujo y baja presión con unas resistencias vasculares pulmonares débiles, con gran distensibilidad y escaso control vasomotor. Este sistema de alto flujo y baja presión someten al ventrículo derecho a exigencias completamente distintas en comparación a la circulación sistémica del ventrículo izquierdo.^{119,120}

La circulación pulmonar del adulto sano difiere de la sistémica en varios aspectos. En primer lugar, el flujo sanguíneo sistémico, es regulado por sistema nervioso central, quien controla la respuesta vasodilatadora y vasoconstrictora a

través de los baroreceptores carotídeos y cardíacos.¹²¹ Por el contrario el flujo pulmonar carece de control a nivel central, su presión se mantiene estable ante estímulos como el aumento del flujo causado por el ejercicio gracias a la vasodilatación activa y pasiva, que depende de la distensibilidad de los vasos pulmonares.^{122,123} Por otro lado las arteriolas pulmonares carecen de la gran capa muscular lisa presente en las sistémicas. Por ello, presentan muy baja resistencia al flujo en reposo, que puede reducirse aún más si el flujo aumenta (ejercicio). Por último mientras que la hipoxia causa vasodilatación sistémica, en el lecho pulmonar produce un reflejo vasoconstrictor localizado e inicialmente reversible (reflejo de Euler-Lijstrand) que contribuye a adecuar la perfusión a la ventilación.¹²⁴

Es importante destacar que el lecho vascular pulmonar tiene características muy especiales que lo hacen diferente de otros territorios circulatorios del organismo. Este recibe todo el aporte del GC y a su vez conserva presiones más bajas, lo que en principio se traduce en menor resistencia vascular. Además cuenta con otros factores como la impedancia de la arteria pulmonar y las propiedades elásticas de la circulación pulmonar/aurícula izquierda, que participan también en la circulación pulmonar.¹²⁵

1.4.2. Anatomía del ventrículo derecho

1.4.2.1. Localización

EL VD está situado anterior inmediatamente detrás del esternón, y tiene una compleja geometría. Su forma es aparentemente triangular cuando se ve desde la parte delantera y se curva sobre el ventrículo izquierdo. Cuando se ve desde el ápice, el borde derecho es afilado formando el margen agudo del corazón. En un corte transversal este presenta una forma en semiluna.¹²⁶ En condiciones normales tanto hemodinámicas como eléctricas el septo es cóncavo hacia el ventrículo izquierdo tanto en diástole como en sístole.¹²⁷

El VD se divide en 3 componentes: a) tracto de entrada, el cual incluye la válvula tricúspide, cuerdas tendinosas y los músculos papilares b) miocardio trabeculado apical: incluye el cuerpo y el ápex del VD y se caracteriza por marcadas trabeculaciones, y c) el infundíbulo o segmento de salida, que es muscular y alargado, y se extiende hasta la válvula pulmonar.¹²⁸ El VD se divide también en paredes anterior, inferior y lateral. Otra característica importante, es el pliegue ventrículo infundibular, que separa las válvulas tricúspide y pulmonar, a diferencia de la continuidad fibrosa de las válvulas mitral y aórtica (Figura 12).

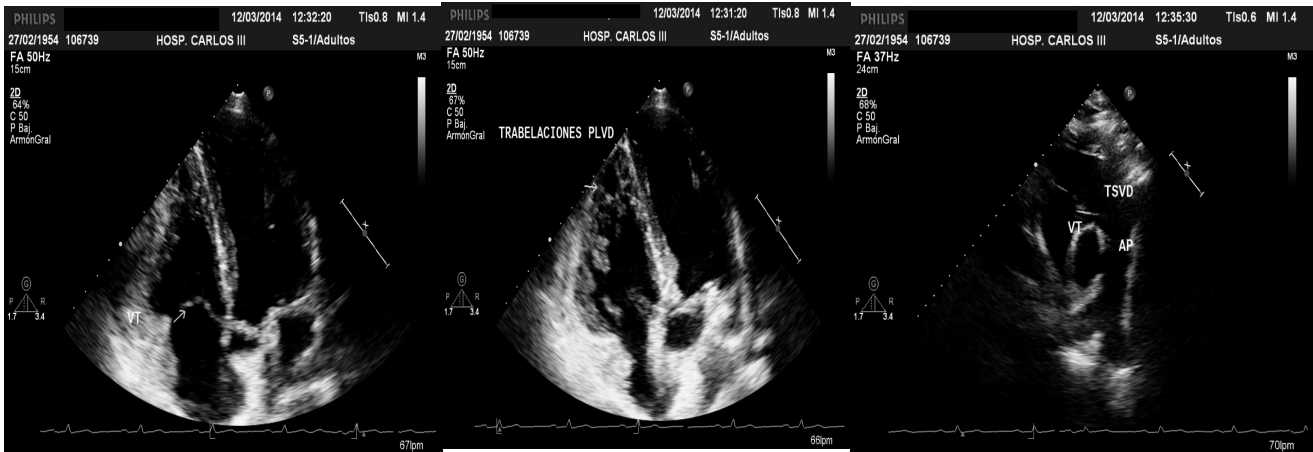


Figura 12. Estructura anatómica del VD a) tracto de entrada con la válvula tricúspide, las cuerdas tendinosas y sus tres músculos papilares, b) porción apical que se caracteriza por marcadas trabéculas y c) tracto de salida o infundíbulo.

1.4.2.2. Características musculares del ventrículo derecho

En un corazón sano la pared del VD está compuesta por capas superficiales o subepicárdicas y profundas o subendocárdicas. Las miofibras superficiales están dispuestas de forma circunferencial en forma paralela a la ranura auriculoventricular y rodean el infundíbulo subpulmonar. Estas fibras posteriormente se dirigen de forma oblicua hacia el ápex para continuar con las fibras superficiales del VI. Las miofibras profundas están dispuestas

preferentemente en forma longitudinal y pasan a través del vértice cursando en tres direcciones diferentes, desde los músculos papilares, pasando por el nodo auriculoventricular hasta los orificios arteriales.

El ventrículo izquierdo se diferencia del VD, en cuanto que la orientación de sus fibras es diferente. En la capa superficial presentan una disposición oblicua, en el subendocardio se orientan de forma longitudinal y en el miocardio de forma circunferencial^{129,130} (Figura 13).

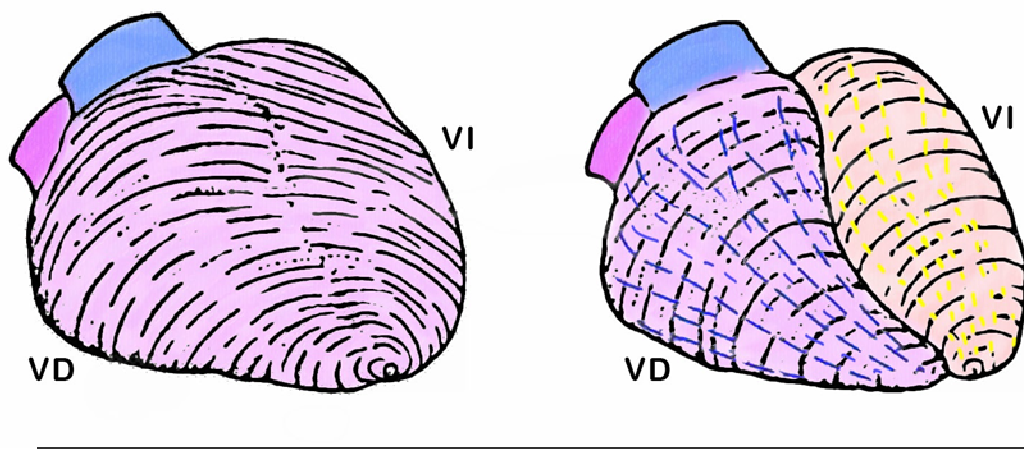


Figura 13. Orientación de las fibras miocárdicas del VD: a) La imagen de un corazón normal, en donde muestra la orientación circunferencial y oblicua de las fibras miocárdicas subepicárdicas. b) Orientación circunferencial de las miofibras del VD en el subepicárdico, para luego presentar una orientación oblicua en el VI c) Corte del subendocardio del VD, en donde muestra la orientación longitudinal de sus miofibras. Modificado de S Y Ho.

1.4.2.3. Fisiología del ventrículo derecho

La contracción del ventrículo derecho es secuencial, peristáltica y asíncrona. Comienza en el tracto de entrada, sigue hacia la porción trabeculada y finaliza con la contracción del infundíbulo, siendo la contracción del infundíbulo más retrasada en relación al tracto de entrada. El volumen de eyección del VD está compuesto por el aporte del 85% de la cavidad y del 15 % del infundíbulo. Se considera a la cavidad como una cámara “generadora de flujo” y al infundíbulo como una cámara “reguladora de presión.”¹³¹

La contracción del VD se produce gracias a tres mecanismos: 1) tracción de la pared libre del ventrículo derecho por contracción del VI, 2) contracción de las fibras longitudinales con acortamiento del eje longitudinal del VD y tracción del anillo tricúspide hacia el ápex, 3) movimiento hacia el interior de la pared libre del VD.¹³² En condiciones normales el VD trabaja con presiones más bajas que la del ventrículo izquierdo (VI), está acoplado a un circuito pulmonar altamente distensible y tiene menor resistencia vascular y mayor distensibilidad arterial (Figura 14).

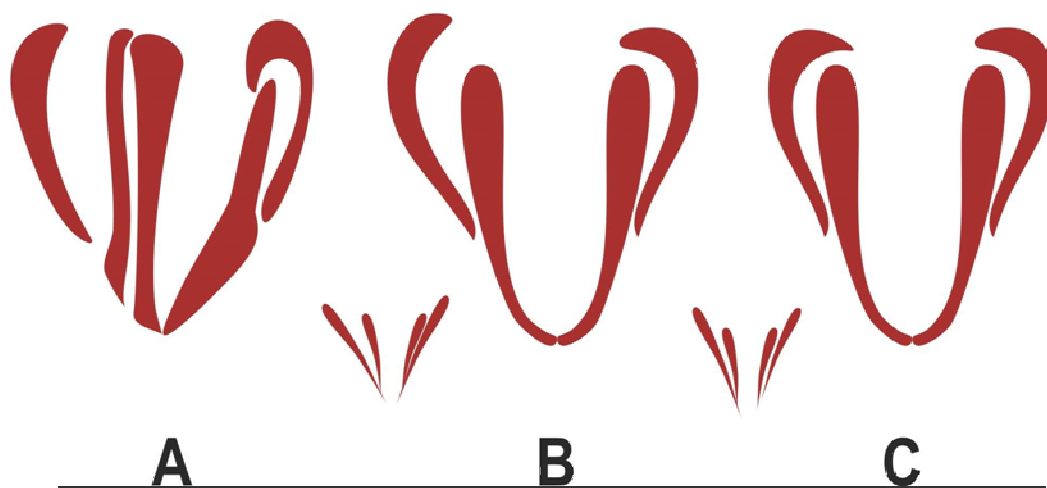


Figura 14. Mecanismo fisiológico de contracción del VD, movimiento de la pared libre del VD hacia el interior, y el acortamiento longitudinal de las fibras subendocárdicas. Modificado de Zarco.

1.4.3. Evaluación ecocardiográfica del ventrículo derecho

La valoración de la función sistólica del VD es de gran importancia, tanto en la valoración inicial de un paciente, como en el seguimiento, control de tratamiento y pronóstico. Tradicionalmente la valoración de la función sistólica del VD ha recibido escasa atención. Sin embargo a día de hoy podemos afirmar que es un elemento de primer orden en la evaluación de todo paciente con HAP. La función sistólica del VD es compleja, muy dependiente de su estructura muscular, Al igual que sucede con el VI, su función está determinada por varios

factores: a) contractilidad, b) precarga y c) postcarga. Además está influenciada por el ritmo cardíaco, la interdependencia ventricular, la morfología de la pared libre y la sincronía de la contracción ventricular.

Actualmente no existen medidas individuales que describan de forma adecuada la función del VD. Existan múltiples medidas de función del VD pero ninguna aislada resulta perfecta. Aunque se han producido mejoras significativas en imagen cardíaca, sigue siendo un reto la evaluación del VD: su compleja geometría, la definición limitada de la superficie endocárdica de la pared lateral, la posición retroesternal del VD que limita la ventana ecocardiográfica o su marcada dependencia de la precarga que dificulta la valoración de los índices de la función ventricular.

A pesar de sus limitaciones, la ecocardiografía convencional se ha convertido en la base inicial de la evaluación de la estructura y función sistólica del VD en la HAP.¹³³ Esta técnica nos permite tener una rápida valoración y seguimiento en pacientes con riesgo incrementado de HAP, como los pacientes VIH positivo, evitando de esta forma el uso de técnicas invasivas en este grupo de pacientes. La técnica ST, que analiza el movimiento de puntos ecocrefringentes situados en dos puntos diferentes del miocardio, ha emergido como alternativa para la valoración de la función sistólica, varios estudios han validado esta técnica y la consideran factible, exacta y reproducible en la práctica clínica.^{134,135}

1.4.4. Evaluación del ventrículo derecho por ecocardiografía convencional

1.4.4.1. Fracción de eyección y volúmenes del VD por 2D

La complejidad de la estimación de la función sistólica del VD a través del volumen mediante la ECO 2D, ha sido bien documentada en varias series.^{136,137} Numerosos estudios han considerado al VD como una sola unidad anatómica y funcional y han tratado de evaluar su función como una sola cámara,

olvidándose de que el VD está compuesto por dos segmentos anatómicos que participan de forma diferente en la función de eyección. Los resultados del estudio de Geva et al¹³⁸ han demostrado diferencias regionales significativas entre el seno y el infundíbulo del VD, participando como dos componentes diferentes en la contribución al volumen del VD.

La valoración de la función sistólica del VD a través del método biplano y de Simpson no se recomienda debido a las numerosas asunciones geométricas, a su falta de estandarización y a la tendencia a infravalorar los volúmenes.¹³⁹

1.4.4.2. Cambio de área fraccional del ventrículo derecho

El cambio de área fraccional (CAF) mediante planimetría, es un método simple y sencillo, que sirve para valorar la función sistólica del VD, y que se correlaciona bien con la RM cardíaca¹⁴⁰ El CAF ha demostrado ser un predictor independiente de fallo cardíaco y mortalidad cardiovascular.¹⁴¹ Los resultados del estudio de Anavekar NS et al,¹⁴² confirman la importancia de la valoración de la función sistólica del VD, mediante este método. Aunque la cuantificación del CAF es un método sencillo, la mala definición de la pared lateral del VD limita su reproducibilidad y exactitud. Además es importante recordar que el CAF no valora el tracto de salida del VD. El CAF se calcula de la siguiente forma: $CAF = (\text{área telediastólica} - \text{área telesistólica}) / \text{área telediastólica} \times 100$. El límite inferior de normalidad del CAF es 35% (Figura 15).

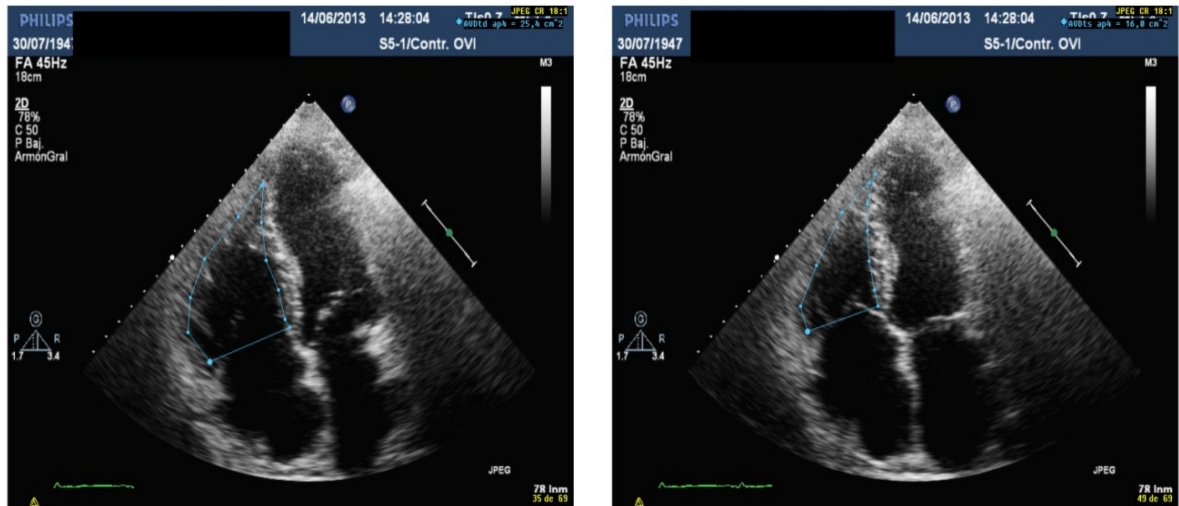


Figura 15. Cuantificación del CAF a través del eco bidimensional en un eje apical 4 cámaras a) área en telediástole b) área en telesístole.

1.4.4.3. Desplazamiento longitudinal del anillo tricúspide

El desplazamiento longitudinal del anillo tricúspide (TAPSE), es un parámetro fácil de obtener y altamente reproducible, se obtiene desde el eje apical en 4 cámaras empleando el modo M y mide la distancia que se desplaza el anillo tricúspide durante la sístole. Valora el componente longitudinal de la contracción del VD. Son varios los estudios que han correlacionado el TAPSE con otros métodos diagnósticos de valoración del VD,¹⁴³ y con otras técnicas diagnósticas,¹⁴⁴ certificando su alta especificidad, y su valor predictivo negativo para estimar las anomalías del VD. Por otro lado el estudio de Forfia¹⁴⁵ et al, estableció que el TAPSE es un potente predictor de mal pronóstico en pacientes con HAP, y que existe una estrecha correlación con la función del VD. También en el estudio de Ghio¹⁴⁵ se demostró que los pacientes con TAPSE > 15 cm tenían mayor supervivencia, frente a aquellos con TAPSE <15 cm. (Figura 16). Los valores normales se encuentran entre 19-20 cm.

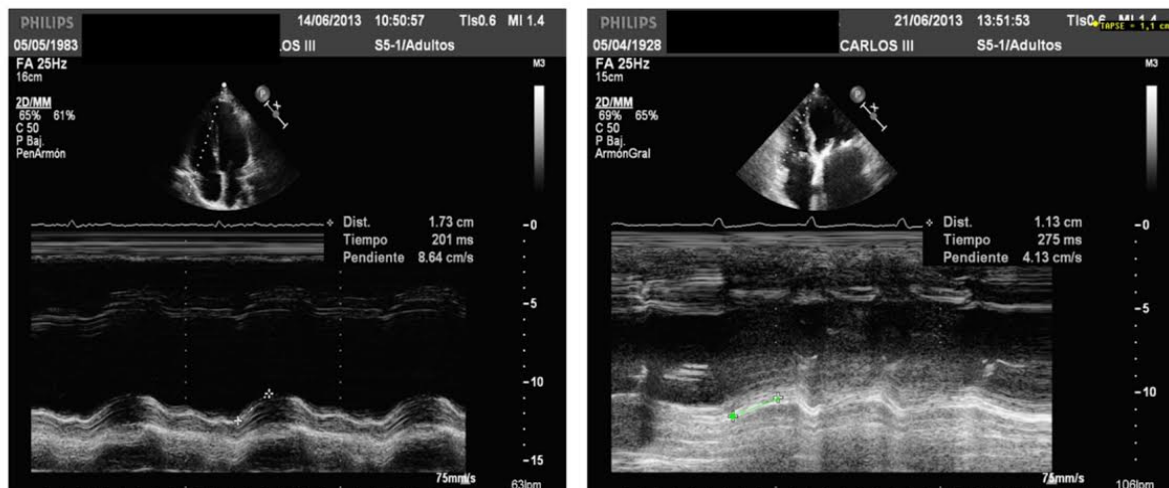


Figura 16. Cuantificación del desplazamiento sistólica del anillo tricúspide, valorado mediante modo M. a) TAPSE de un paciente sin HAP b) TAPSE de un paciente con HAP, obsérvese la baja velocidad de excursión sistólica del anillo tricúspide.

1.4.4.4. Doppler Tisular del Anillo tricúspide

El análisis de la función sistólica del VD mediante Doppler pulsado tisular del anillo tricúspideo (DTI), se obtiene al determinar la velocidad de contracción sistólica del anillo tricúspide de la pared lateral.¹⁴⁶

Este método ha sido validado y se considera un método relativamente simple, exacto y no invasivo que se correlaciona con la función sistólica del VD comparada por gammagrafía nuclear con isótopos. El valor de corte de 11 cm/s tiene una sensibilidad del 90% y especificidad 85%,¹⁴⁷ y un valor de $S < 9,7$ cm/s puede detectar fases iniciales de disfunción sistólica del VD.

Esta técnica tiene sus desventajas, es menos reproducible para los segmentos basales, es ángulo dependiente, la propia movilidad del anillo tricúspide puede hacer quedar fuera la muestra del volumen de la pared lateral, y además estaría limitada en casos como infarto del VD y embolia pulmonar (Figura 17).

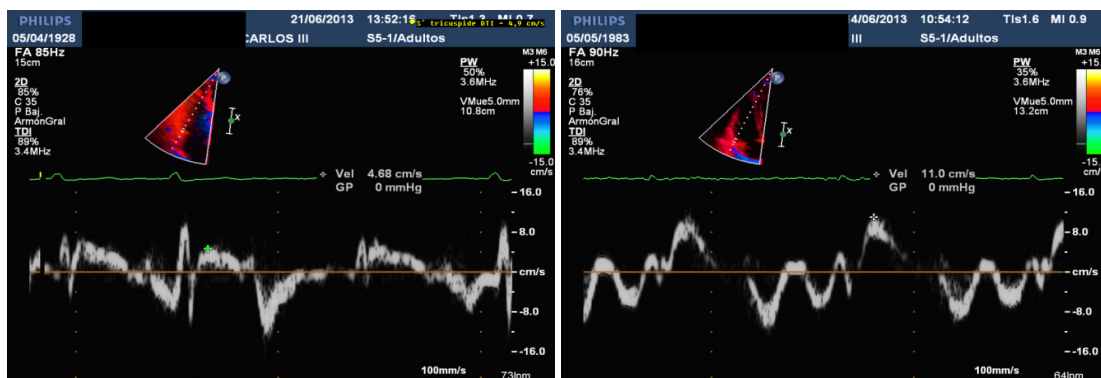


Figura 17. El ejemplo a) ilustra la onda S de un paciente con HAP, obsérvese la reducción de la velocidad de la misma y el ejemplo b) ilustra el registro de la onda S sistólica del anillo tricúspide medida a través del DTI de una persona sana.

1.4.5. Evaluación del ventrículo derecho por speckle-tracking

1.4.5.1. Principios de speckle-tracking

Speckle-tracking es un método relativamente nuevo, que permite la evaluación cuantitativa de la función contráctil tanto regional como global del VD, es independiente del ángulo del haz de ultrasonido y de los movimientos de traslación cardíaca. Este método está basado en el seguimiento del movimiento de los “puntos brillantes” visibles por eco 2D (como resultado del análisis de la escala de grises), que sirven como “marcadores acústicos naturales”¹⁴⁸ (Figura 18). El análisis del S y SR miocárdico a través del ST ha sido validado usando sonomicrometría, RMC, y DTI.^{149,150,151} Esta técnica es altamente reproducible y mínimamente afectada por la variabilidad intraobservador e interobservador, su aplicación clínica ha sido bien estudiada en la valoración del VI, extendiéndose e incluyendo al VD.¹⁵² El mayor inconveniente del ST es la susceptibilidad a verse afectado por artefactos cuando la imagen no es de suficiente calidad. Esto dificulta el análisis en segmentos pobremente visualizados y en pacientes con mala ventana acústica.¹⁵³

Desarrollos recientes en esta técnica han permitido crear dos parámetros que reflejan las propiedades de deformación miocárdica: S o deformación regional (ϵ) que representa una medida dada en porcentaje, y que evalúa el

grado de deformación del segmento analizado en relación a su forma original durante el ciclo cardíaco. El SR, es la velocidad de deformación miocárdica expresada en segundos⁻¹, es menos dependiente de las variaciones de carga que el S, sin embargo en la práctica clínica el SR es menos reproducible.^{154,155}

En condiciones normales, el S de las fibras longitudinales del VD es negativo (Figuras 19 y 20); es decir existe una contracción activa (acortamiento y adelgazamiento). La deformación longitudinal de la pared lateral del VD empieza en la base y se propaga hacia la punta. Los valores normales de la deformación miocárdica longitudinal del VD se encuentran entre los -20 a los -25%. El pico sistólico del S se correlaciona mejor con los índices de contractilidad y nos ofrece información sobre la función contráctil segmentaria y global del VD.¹³⁴ (Figura 21).

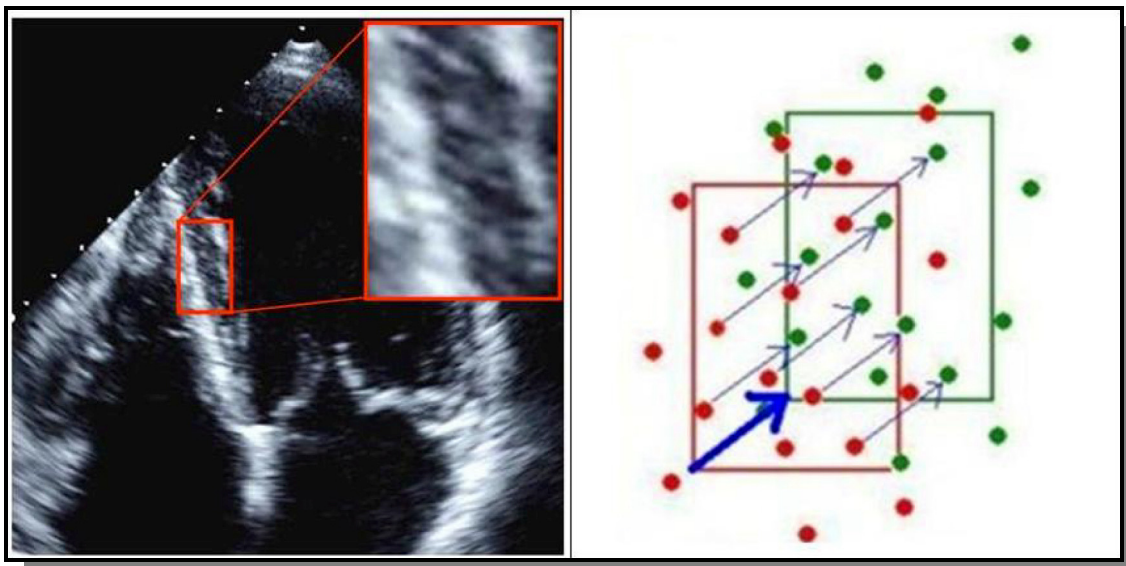


Figura 18. Seguimiento de los puntos brillantes a lo largo del ciclo cardíaco, fundamento del Speckle-tracking.

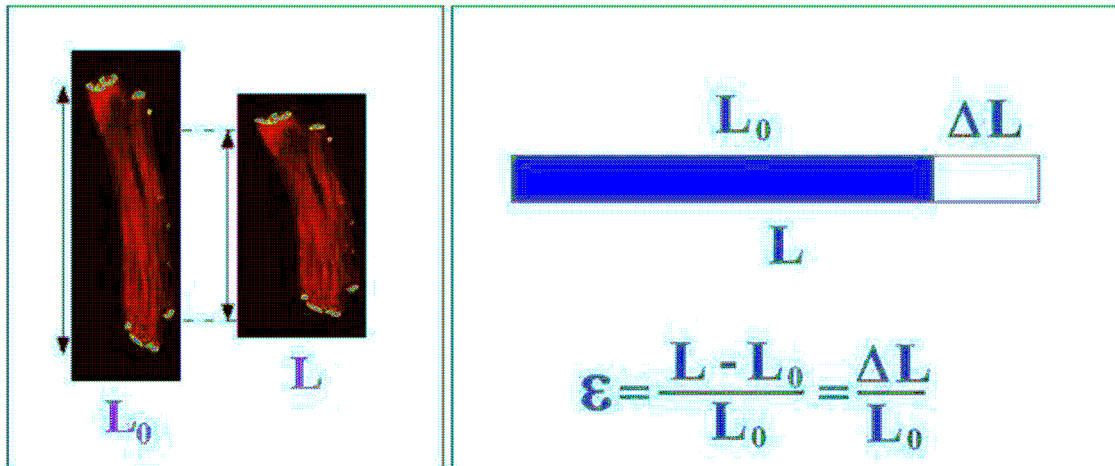


Figura 19. El strain representa el máximo acortamiento o engrosamiento de la fibra miocárdica en sístole.

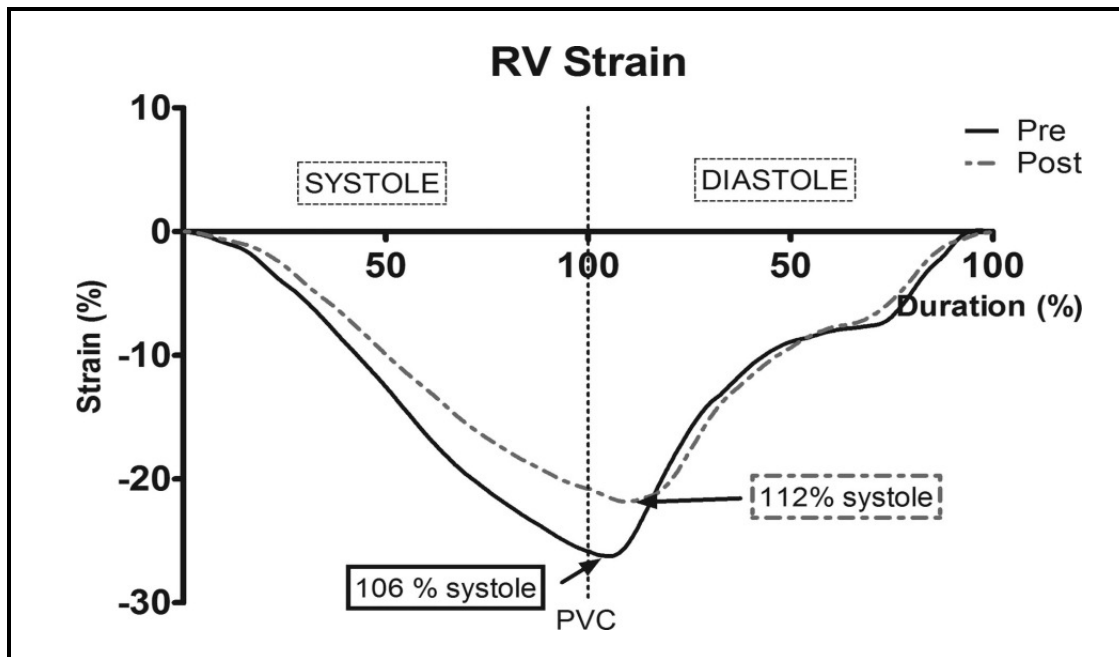


Figura 20. Curva de deformación longitudinal del VD, obsérvese como el pico sistólico de strain coincide con el cierre de la válvula pulmonar y se representa en una curva negativa.

1.4.5.2. Utilidad del speckle-tracking en la valoración del ventrículo derecho

El desarrollo de disfunción del VD en pacientes con HAP se ha asociado con resultados adversos sin tener en cuenta la entidad clínica subyacente. Diversos artículos han hecho referencia a la utilidad del ST en la identificación de afectación precoz de disfunción del VD en cierto de grupo de enfermedades como la

esclerodermia^{156,157} y de la importancia de la valoración del pico sistólico del SL y SR del segmento basal de la pared libre del VD en enfermedades como ICC, infarto agudo del miocardio, TEP, displasia arritmogénica del VD y cardiopatías congénitas.^{158,159,160} Este parámetro es considerado como uno de los mejores índices de función sistólica en pacientes con HAP.

El estudio de la deformación miocárdica proporciona un análisis de la función sistólica más preciso y menos dependiente de la carga que los métodos tradicionales. Sin embargo hay que reseñar que los valores del SL no son homogéneos en todos los segmentos de la pared libre del VD, de tal manera que los valores medios de S y SR longitudinal fueron más bajos en los segmentos basales y aumentaron hacia los segmentos apicales (Tabla2).

Tabla 2. Valores normales de referencia del strain longitudinal del VD

Segmentos	Velocidad (cm/s)	SR (s ⁻¹)	€(%)
Basal	9.72 ± 2.26†	1.50 ± 0.41†	19 ± 6*
Medial	8.65 ± 2.31	1.72 ± 0.27	27 ± 6
Apical	6.60 ± 2.05	2.04 ± 0.41	32 ± 6

Tabla 2. Parámetros obtenidos de la velocidad en cm/s, Strain rate (SR (S⁻¹)) y el strain (€) en %, de la pared libre del VD en sujetos sanos.

p _ 0.01 bas vs.mid- vs. api (ANOVA); † p _ 0.01 bas vs. api; ‡ p _ 0.001 LV basal vs. RV basal and respectively, mid-, apical.

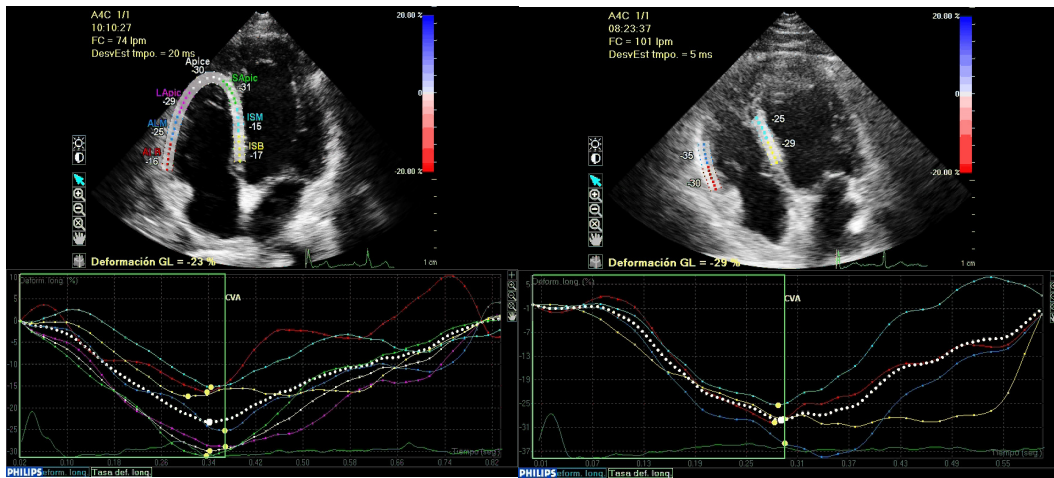


Figura 21. En la primera imagen se representa las curvas del strain longitudinal de la pared libre del VD en un plano apical 4 cámaras de un paciente con HAP. Se muestra los 6 segmentos marcados en la pared lateral y septal. El retraso del pico sistólico del SL del segmento basal de la pared lateral del VD. En la segunda imagen se representa las curvas del SL de un paciente sano.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

1. Pueden los pacientes VIH positivo tener HAP, y es detectable de forma precoz mediante ecocardiografía.
2. Los pacientes infectados por VIH tienen niveles elevados de ET-1.
3. El análisis de deformación miocárdica mediante speckle-tracking es una técnica capaz de predecir los cambios de disfunción sistólica del VD en pacientes infectados por VIH.

2.2. OBJETIVOS

1. Estudiar la prevalencia de HAP en pacientes con infección por VIH en seguimiento en consultas externas, así como examinar los factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de HAP.
2. Comparar los niveles de ET-1 en tres grupos de sujetos: VIH+ con HAP; VIH+ sin HAP y controles sanos.
3. Evaluar si el análisis de deformación miocárdica mediante speckle-tracking es útil para el estudio de función sistólica del VD y los cambios inducidos por la HAP.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La siguiente tesis se desarrolló en dos fases.

En la primera fase se realizó un estudio transversal para determinar la prevalencia de HAP en pacientes VIH+ en seguimiento regular. Se incluyeron 392 pacientes, elegidos al azar, que acudieron a una consulta rutinaria en el servicio de Infecciosas del Hospital Carlos III y aceptaron participar. El periodo de estudio fue entre Octubre del 2009 y Abril 2011. A cada paciente se le realizó un ETT y se le revisó la historia clínica, recogiendo los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos que se describen más adelante.

La segunda fase del estudio se llevo a efecto entre mayo del 2011 y junio del 2012. Los objetivos eran comparar los resultados de SL del VD obtenido por ST con los obtenidos mediante las medida clásicas ecocardiográficas y comparar los niveles de ET-1 entre grupos. Se diseñó un estudio de casos controles, en el que los casos eran los pacientes VIH+ con HAP encontrados en el primer estudio, y el grupo control se formó por sujetos VIH+ sin HAP en relación 2:1. Los controles se parearon por edad, sexo, grupo de riesgo y carga viral VIH. De los 39 pacientes VIH+ con HAP diagnosticados en la primera fase del estudio accedieron a participar 23. Por tanto, se seleccionaron 46 controles VIH+ sin HAP. Uno de los controles retiró el consentimiento, por lo que finalmente se incluyeron 45 controles. Además se seleccionó a 11 voluntarios sanos pareados por edad con los casos.

Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes VIH+ y del grupo control. En detalle, la información recogida fue:

- Datos epidemiológicos: sexo, edad, grupo de riesgo para contraer la infección por VIH, consumo activo de drogas.

- Antecedentes personales: enfermedades previas o concomitantes, con especial atención a enfermedades diagnosticadas de SIDA y hepatitis víricas. Se consideró que el paciente tenía una hepatitis B crónica si era portador del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) durante al menos 6 meses. La hepatitis crónica C se consideró por la presencia de anticuerpos frente al VHC y ARN positivo de dicho virus actualmente o previo a un tratamiento frente al virus
- Datos analíticos: determinación de parámetros básicos de hematología y bioquímica sanguíneas (perfil hepático, renal y lipídico), procesadas en los laboratorios de hematología y bioquímica del Hospital Carlos III. Evaluación de la cifra absoluta y porcentaje de linfocitos CD4+ en sangre periférica, mediante citometría de flujo (Coulter, Barcelona, España). La carga viral plasmática (CVP) del VIH se determinó usando PCR en tiempo real con un límite de detección entre 37 y 50 copias/ml.
- Tratamiento antirretroviral: se recogió la medicación antirretroviral, tanto el tiempo de exposición como el tratamiento previo.
- Datos ecocardiográficos.

3.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Carlos III. Todos los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito de las técnicas a las que iban a ser sometidos y dieron su consentimiento.

3.3. ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO CONVENCIONAL BIDIMENSIONAL

Un mismo ecocardiografista realizó las ETT utilizando un ecógrafo IE33 (Phillips, Bothell, Washington, USA) con transductor S5 MHz e imagen de segundo armónico. Se realizó un estudio completo ecocardiográfico en modo

M, bidimensional, Doppler pulsado y continuo. Todos los pacientes se mantenían en ritmo sinusal y se obtuvieron 3 ciclos cardíacos, todas las imágenes fueron grabadas en un disco magneto-óptico.

El estudio ecocardiográfico comprendió:

1. Valoración no invasiva de la PSAP: fue calculada a través del pico de velocidad de insuficiencia tricúspide con DC usando la fórmula de Bernoulli y añadiendo el valor de la PAD según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE).¹⁶¹ Se considero HAP cuando la velocidad máxima de regurgitación tricúspide fue mayor de 2,8 m/s y la PSAP fue mayor de 35 mmHg. La HAP se clasificó en leve (35-40mmHg), moderada (41–65 mmHg) y grave (mayor de 65 mmHg).¹⁶²
2. Análisis de la función morfológica, funcional y hemodinámica del VD.¹³⁶
 - El diámetro diastólico del VD, se adquirió en un plano apical 4 cámaras. Se midieron sus diámetros basal, medio y longitudinal.
 - El área de la AD se obtuvo en un plano apical 4 cámaras en telesístole (cm²).
 - El CAF, se trazó el endocardio del VD considerando el área telediastólica y telesistólica (Área diastólica- Área sistólica) x 100/Área diastólica %.
 - El TAPSE, se adquirió en modo M anatómico, en una imagen en 4 cámaras apical. Se orientó el cursor del Modo M por el anillo tricúspide lateral y se midió el pico de máxima excursión sistólica en mm.
 - La onda S mediante DTI, se midió en un plano 4 cámaras apical, para lo cual, se situó el volumen de muestra a 4-5 mm del Doppler pulsado en

el anillo lateral del VD y se obtuvo el pico máximo de la onda sistólica en cm/s.

- La función sistólica del ventrículo izquierdo se obtuvo a través del modo M en un eje longitudinal largo usando la fórmula de Teichholz.
- El TRIV fue valorado por TDI en el anillo tricúspide. Se definió como el intervalo de tiempo entre el final de la onda sistólica y el inicio de la onda diastólica.
- La RVP se cuantificó a través de la insuficiencia tricúspide y la integral de velocidad-tiempo del tracto de salida del ventrículo derecho (IVT tsvd) aplicando la fórmula de Abbas.

3.4. ESTUDIO DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA (STRAIN Y STRAIN RATE)

Con ST se obtuvo el SL del segmento basal de la pared lateral de VD (SLPLVD), desde el plano apical en 4 cámaras con un frame rate de 85 Hz en tres ciclos cardiacos, se alineó lo mejor posible el haz de ultrasonidos con la pared lateral.¹⁶³ Se anotó el punto de cierre de la válvula pulmonar respecto de la onda Q del ECG. Los bordes endocárdicos se detectaron de manera automática en telediástole y se ajustaron de forma manual en quien fue necesario, a fin de mejorar el seguimiento. La pared libre del VD se dividió en tres segmentos: basal, medio y apical; aunque sólo se tuvo en cuenta el SL del segmento basal. (Figura 22). La cuantificación del SLPLVD se realizó usando el software Q-lab, se excluyó todos aquellos segmentos que no tenían una ventana acústica adecuada. Se utilizó un equipo IE33 con una sonda S5 (Philips, Andover, Massachusetts) y las imágenes fueron grabadas en un disco magneto-óptico o en un compact disk y fueron transferidas para hacer el análisis “off-line” usando el software Q-lab (Philips, Andover, Massachusetts).

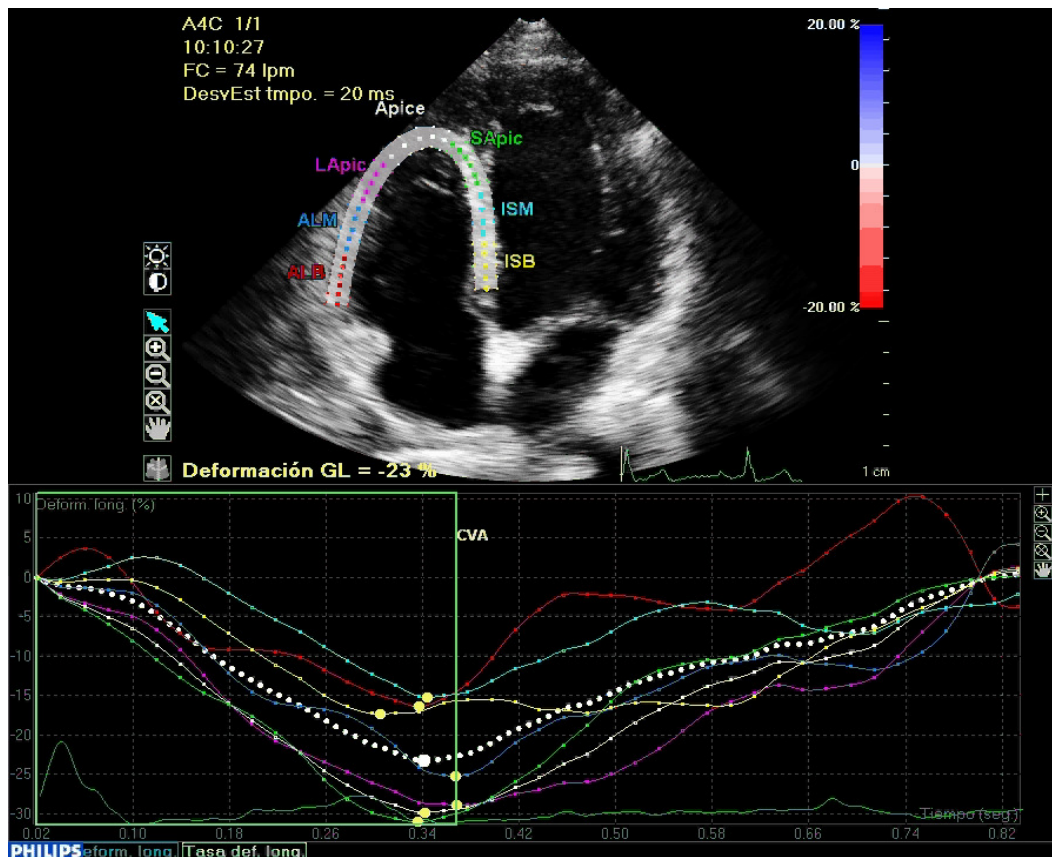


Figura 22. Se observan los segmentos basales, medio y apical de la pared libre del VD. Las curvas del SL del ventrículo derecho.

3.5. DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE ET-1 EN PLASMA

A los sujetos incluidos en este estudio se les extrajo una muestra de 10mL de sangre en un tubo con EDTA. Esta muestra se centrifugó a 1000 g durante 15 min. Se obtuvieron muestras de 2 mL de plasma que fueron almacenadas a -80°C hasta el día del ensayo.

La determinación de los niveles de ET-1 en plasma fueron realizados mediante un kit comercial de ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*; Quantikine^R Human Endothelin-1, R&D Systems Europe Ltd; UK). Brevemente, en primer lugar, se realizaron las diluciones correspondientes a los 7 estándares y el control negativo para obtener una curva de calibración con un rango de concentraciones de ET-1 conocidas desde 0,39 pg/mL hasta 25 pg/mL. Posteriormente, 150 μL del diluyente del ensayo RD1-105 fueron añadidos a

cada pocillo correspondiente para cada uno de los estándares, control negativo y muestras (por duplicado). A continuación, 75 μL de cada estándar fueron añadidos a los pocillos correspondientes, 75 μL de diluyente del calibrador RDS-48 a los pocillos control y 75 μL de las muestras de plasmas de los sujetos en los pocillos correspondientes para cada una de ellas. La placa se incubó a temperatura ambiente y en la oscuridad en un agitador de placas a 500 rpm durante 1h. Posteriormente, se realizaron 4 lavados con el tampón de lavado del kit en un lavador de placas. A continuación, se añadieron 200 μL /pocillo del conjugado de ET-1 y se incubó la placa durante 3h en el agitador a temperatura ambiente y en la oscuridad. Se procedió de nuevo a 4 lavados con el tampón de lavado del kit y se añadieron 200 μL de sustrato/pocillo (tetrametilbencidina (TMB) y H_2O_2). Se incubó 30 min a temperatura ambiente en oscuridad. Pasado este tiempo se añadieron 50 μL /pocillo de la disolución de parada de la reacción (H_2SO_4 2N).

Finalmente se determinó la densidad óptica de cada pocillo en un lector de microplacas o espectrofotómetro a una longitud de onda $\lambda=450$ nm y $\lambda_{\text{corrección}}=540$ nm.

Para crear la curva estándar, se realizó una regresión logística de 4 parámetros utilizando el software www.myassays.com, calculando las concentraciones de ET-1 de cada muestra desde la curva estándar.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recogidos se informatizaron en una base de datos Excel y se exportaron para el análisis estadístico al programa SPSS versión 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences; Inc. Chicago, Illinois, EE.UU.).

Las variables categóricas o cualitativas se resumen mediante frecuencias absolutas y porcentuales. Las variables cuantitativas se expresan como medianas y rango intercuartil (RIQ).

La comparación entre las variables cualitativas se hizo mediante la prueba chi-cuadrado de "Pearson", con corrección de Yates o test exacto de "Fisher" cuando fue necesario. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba t de student. Para estudiar la posible asociación entre las diferentes variables independientes y la variable dependiente (HAP) se realizó un análisis univariante mediante regresión logística. Aquellas variables que se consideraron relevantes desde el punto de vista clínico o en el análisis univariante ($p < 0.1$), se introdujeron en un análisis multivariante de regresión logística según el método *backward*. Para todas ellas se calculó el Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

En la segunda fase del estudio las diferencias entre grupos se analizaron con el test del chi-cuadrado para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba no paramétrica Kruskal Wallis, al ser la muestra menor y no seguir una distribución normal. Para estudiar la asociación entre las variables independientes y la variable dependiente ET-1, se realizó un primer análisis mediante regresión lineal. Aquellas variables que obtuvieron una $p < 0,1$ en el análisis univariante se introdujeron posteriormente en un análisis multivariante según el método *backward*. Para todas ellas se calculó el índice beta (β) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). β representa el aumento de ET-1 (pg/ml) por cada aumento de la unidad de la variable independiente. Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

Para la comparación de las variables cuantitativas ecocardiográficas de más de dos grupos se utilizó el test de Anova de 1 factor con contraste post-hoc de Bonferroni. La asociación entre la disminución del SL en la pared lateral del VD

y otros parámetros ecocardiográficos, se realizó mediante un análisis de regresión lineal uni y multivariante. Las correlaciones entre dos variables cuantitativas se estudiaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Se estudió también la correlación de la ET-1 con los métodos ecocardiográficos tradicionales y el ST usando el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HAP EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

4.1.1. Características de la población estudiada

Un total de 392 pacientes (83,4% hombres) fueron seleccionadas para este estudio. La mayoría de ellos se habían infectado por vía sexual (53,4% homosexual vs 16,2% heterosexual) y un 30,1% por el uso de drogas por vía IV. La edad mediana en el momento del ETT fue de 46,9 años (RIQ 41,3-51,7). El tiempo de la enfermedad fue de 13 años (6-19). En cuanto a las características de la enfermedad por VIH: la mediana de linfocitos CD4 fue 577 células/mm³ (405-779), y de CD nadir fue de 277 (161-400). Un 84,1% de los pacientes recibían TARGA y un 76,2% tenían la CVP indetectable. De los pacientes que recibieron tratamiento con TARGA, un 47,1% recibían inhibidores de transcriptasa inversa no nucleótidos (ITINN), un 29,7% recibían inhibidores de la proteasa (IP) y 27,6% inhibidores de la integrasa (II). En cuanto a los análogos de nucleósidos (ITIN): Un 20,9% recibían abacavir (ABC) y un 66,5% tenofovir (TDF). Todos los pacientes recibían un tercer fármaco consistente en lamivudina (3TC) o emtricitabina (ETC).

Un total de 113 pacientes (30,4%) tenían anticuerpos frente al VHC: En 7 la infección se curó de forma espontánea, 28 se curaron con tratamiento médico y 78 tenían RNA del VHC detectable. Solo 17 (4,8%) estaban co-infectados por el VHB. En relación a la presencia de FRCV: 50% eran fumadores, la dislipemia se presentó en 35,6% de los pacientes, 16,1% tenían HTA y 9% DM tipo 2. La tabla 3 recoge las principales características de la población.

Tabla 3. Características basales de la población VIH+

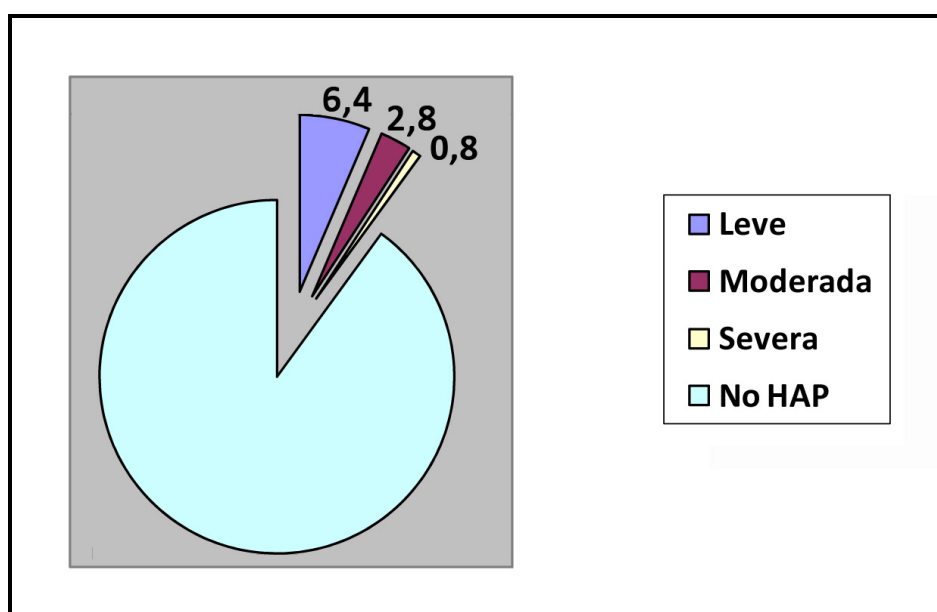
Características basales	Total de pacientes N=392	VIH+/sin HAP N=353	VIH+/con HAP N=39	P
Hombres	327(83,4)	301 (85,2)	26 (66,6)	0,03
Vía de Trasmisión				
ADVP	104 (30,1)	87 (27,4)	17 (58,6)	<0,01
Homosexual	184 (53,4)	174 (54,9)	10 (34,5)	
Heterosexual	56 (16,2)	54 (17)	2 (6,9)	
Edad	46,9 [41,3-51,7]	46,3 [39,3-52,3]	46,9 [41,6-51,7]	0,9
Tiempo de la enfermedad en años	13 [6-19]	16,5 [6,5-2,1]	13 [6-18]	0,1
Carga viral VIH detectable	81 (24%)	66 (18,6)	15 (38,4)	<0,01
CD4+ células/mm ³	577 [405-779]	466 [247-791]	582 [415-777]	0,2
CD+ nadir	277 [161- 400]	254 [60-375]	277 [164-408]	0,1
TARGA	329 (84)	296 (84)	33 (85)	0,9
Tiempo del tratamiento en años	10,1 [3,6-13,3]	8,1 [2,5-13,2]	10,2 [3,7 -13,3]	0,49
HCC	106 (28,5)	91 (28,8)	15 (45,5)	0,04
HCB	17 (4,8)	14 (4,4)	3 (8,3)	0,3
Tabaquismo	186 (49,7)	170 (49,7)	16 (50)	0,9
Dislipemia	135 (35,6)	127 (37)	8 (22,2)	0,08
HTA	61 (16,1)	54 (15,7)	7 (19,4)	0,6
DM tipo II	34 (9)	31 (9)	3 (8)	0,9

Variables cualitativas: total (%); Variables cuantitativas: mediana (rango intercuartil).
HAP: Hipertensión arterial pulmonar; ADVP: adictos o ex-adictos a drogas por vía parenteral; ITINN: inhibidores de transcriptasa reversa no nucleótidos; IP: inhibidores de la proteasa; II inhibidores de la integrasa; HCC: hepatitis crónica C; HCB: hepatitis crónica B; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

4.1.2. Prevalencia de hipertensión arterial pulmonar

En total 39 (9,9%) pacientes fueron diagnosticados de HAP mediante ETT. Solo en 3 de ellos se realizó el CCD y se confirmó el diagnóstico. En total 25 (6,4%) tenían HAP leve 11 (2,8%) moderada y 3 (0,8%) severa. La figura 23 expone los datos.

Figura 23. Prevalencia de HAP en pacientes VIH + seguidos en consultas y clasificación según gravedad



4.1.3. Factores asociados a hipertensión arterial pulmonar

Al comparar los dos grupos de pacientes con y sin HAP (tabla 3), se evidenció que no existía diferencia en cuanto a la edad mediana (46,9 vs. 46,3 años), la duración mediana desde el inicio de la enfermedad por VIH (13 vs 16,5 años) y el tiempo de tratamiento con TARGA (10,2 vs 8,1 años). La mediana de linfocitos CD4 (582 vs 466 células/mm³) y de CD4 nadir (277 vs 254) fueron también similares entre los dos grupos, como lo fue también el porcentaje de pacientes con HTA, DM, tabaquismo y co-infección por VHB. Entre los pacientes con HAP

había más mujeres (33,3% vs 14,8%) $p=0,03$, más pacientes con HCC (45,5 vs 28,8) y más pacientes con CVP detectable (38,4 vs 18,6) $p= <0,01$.

En el análisis univariante de regresión logística (tabla 4) los factores relacionados con HAP fueron: el sexo femenino, la CVP detectable del VIH, el ser ex-ADVP y el tener HCC. Los factores de riesgo CV tradicionales no se relacionaron con la presencia de HAP.

En el análisis multivariante de regresión logística solo tres variables se relacionaron de forma independiente con presentar HAP: el género femenino (OR 2,9 95%IC 1,04-8,3), la CVP del VIH detectable (OR 3,3 95%IC 1,04-10) y tener HCC (OR 3,1 95% IC 1,2-8,2).

Tabla 4. Factores que incrementan el riesgo de HAP en pacientes VIH+
ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

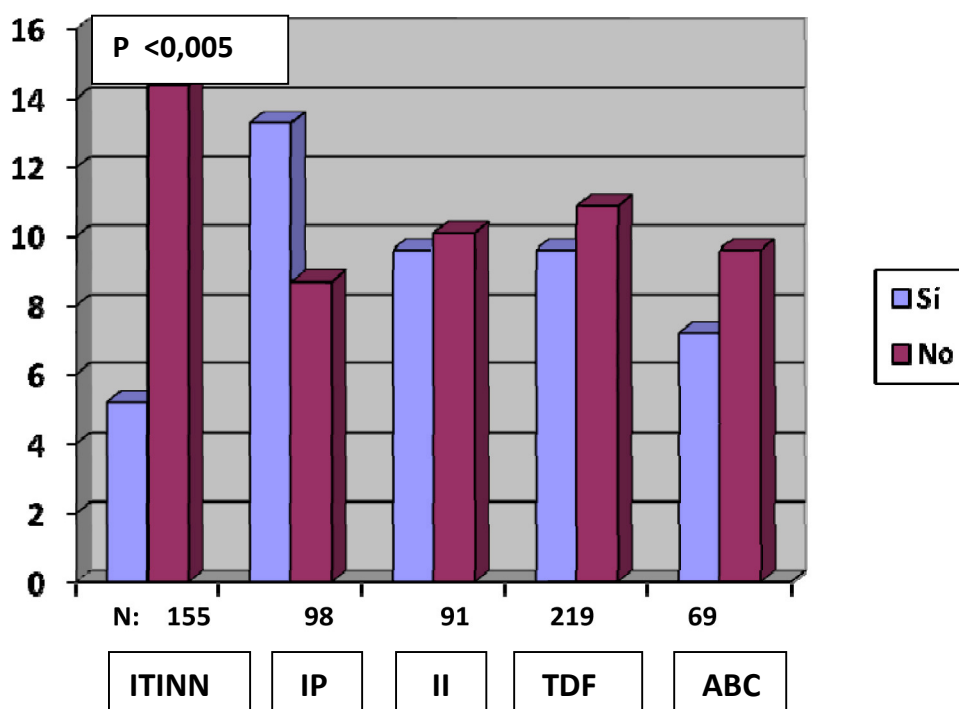
VARIABLES	UNIVARIANTE ANÁLISIS			MULTIVARIANTE		
	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P
Edad	1	0,96-1,03	0,9			-
Sexo femenino	3,3	1,4-2,5	0,04	2,9	1,04-8,3	0,04
Vía de transmisión (ADVP)	3,7	1,71-8,16	< 0,01	1,4	0,3-5,5	0,7
Duración estimada de la infección años	0,97	0,91-1,04	0,4	-	-	-
CD4+ nadir	0,98	0,99-1	0,2	-	-	-
Linfocitos CD4 + <500 células/mm ³	0,99	0,99-1,0	0,2	-	-	-
Carga viral VIH detectable	34	1,6-10	< 0,01	3,3	1,04-0,96	0,04
TARGA	1	0,4-2,6	0,93	-	-	-
HCC	2,4	1,2-4,9	< 0,01	3,01	1,2-8,2	0,02
HCB	1,9	0,5-7,2	0,3	-	-	-

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; ex ADVP: adictos o ex-adictos a drogas por vía parenteral; TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad; HCC: Hepatitis crónica C; HCB: Hepatitis crónica B.

4.1.4. Influencia del tratamiento antirretroviral

En total 329 pacientes recibían TARGA. Respecto a los diferentes tipos de fármacos antirretrovirales, el uso de TDF, ABC, IP e II no se asoció con la presencia de HAP (Figura 24). Los pacientes que se encontraban en tratamiento con ITINN presentaron menor frecuencia de HAP que aquellos que no recibían este tratamiento (5,2% vs 14,4%; $p=0.01$). Sin embargo después de ajustar por edad, años de tratamiento TARGA, CVP detectable y HCC, el uso de ITINN no se asoció con HAP (Tabla 5).

Figura 24. Prevalencia de HAP según los diferentes fármacos antirretrovirales.



ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; II: Inhibidores de la integrasa; TDF: tenofovir; ABC: abacavir.

Tabla 5. Factores asociados con HAP en pacientes que han recibido tratamiento con TARGA (efecto de ITINN).

Variable	OR	95% IC	P
Sexo masculino	0,44	0,17-1,15	0,09
Edad	1,02	0,97-1,08	0,26
Años de tratamiento	0,94	0,87-1,03	0,94
ITINN	0,58	0,23-1,46	0,25
HCC	2,0	0,8-4,8	0,1
Carga viral VIH detectable	5	14,3-25	<0,01

ITINN: Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleótidos; OR: Odds Ratio; CI: Intervalo de confianza; HCC: Hepatitis crónica C.

4.2. NIVELES PLASMÁTICOS DE ET-1 EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES VIH POSITIVO

4.2.1. Características de la población estudiada

La muestra estuvo formada por 23 pacientes VIH positivo con HAP, 45 pacientes VIH positivo sin HAP y 11 sujetos sanos (tabla 6). La edad mediana fue de 49 años (RIQ 46-54,3) con un 67,1% de varones. La vía de contagio más frecuente fue por el uso de drogas por vía IV, 50,7%. De los 79 pacientes, 38 (49,4 %) estaban co-infectados por el VHC. En cuanto a las características de la enfermedad por VIH, la mediana de linfocitos CD4 y CD4 nadir fue de 545 y 229, respectivamente. El 12 % de los pacientes tenían la CVP del VIH detectable.

Cuando se compararon los tres grupos de pacientes, no se observaron diferencias en relación con el sexo, edad mediana, DLP, DM e IMC. En cuanto a las variables relacionadas con la infección entre los pacientes VIH+ con y sin HAP tampoco hubo diferencias en los CD4 actuales, CD4 nadir, o el porcentaje de CVP indetectable. Entre los pacientes VIH+ se observó mayor índice de

tabaquismo, HTA y menor IMC. Sin embargo, probablemente por el corto tamaño de la muestra, la diferencia no resultó estadísticamente significativa. Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar pacientes VIH positivo y negativo en porcentaje de pacientes con co-infección por el VHC y antecedentes de ADVP.

Tabla 6. Características basales de la población y diferencia entre grupos

Variable	Todos N=79	VIH+/ HAP N= 23	VIH+/ control N=45	Control N=11	P
Sexo masculino	53 (67,1)	17 (73,9)	30 (66,7)	6 (54,5)	0,52
Vía de transmisión ADVP	36 (50,7)	12 (52,2)	24 (64,9)	-	< 0,01
Edad mediana (años)	49	49 [46-54,4]	47 [40,7-54,1]	42 [38 -54]	0,18
Carga viral VIH detectable	8 (12)	4 (18,2)	4 (9,1)	-	0,24
CD4 + células/mm ³	525	529,50 [282,7-744]	562 [429,5-822,5]	-	0,21
CD4 + nadir	229	205 [169-322,7]	249,5 [140-354]	-	0,42
HCC	38 (49,4)	14 (60,9)	24 (55,8)	0	0,02
Tabaquismo	41 (53,9)	12 (54,3)	26 (60,5)	3 (27,3)	0,14
DLP	27 (36)	8 (34,8)	17 (41,5)	2 (18,2)	0,35
HTA	16 (20,8)	8 (34,8)	8 (18, 6)	0	0,05
IMC		22,56 [20,6-4,7]	22,31 [20,9-25,9]	25 [23-25,8]	0,18
DM tipo 2	7 (9,2)	4 (17,4)	3 (17,1)		0,20

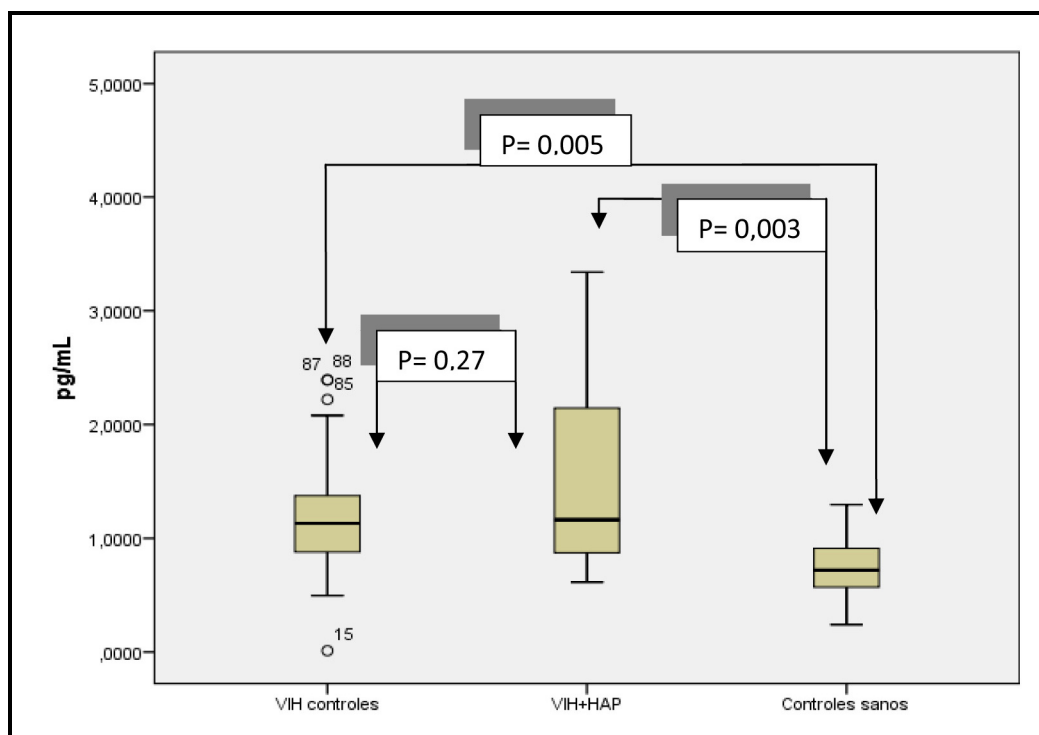
Variables cualitativas: total (%); Variables cuantitativas: mediana (rango intercuartil).

ADVP: adictos o ex-adictos a drogas por vía parenteral; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; HCC: hepatitis crónica C; DLP: dislipemia; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal DM tipo II: Diabetes mellitus tipo II.

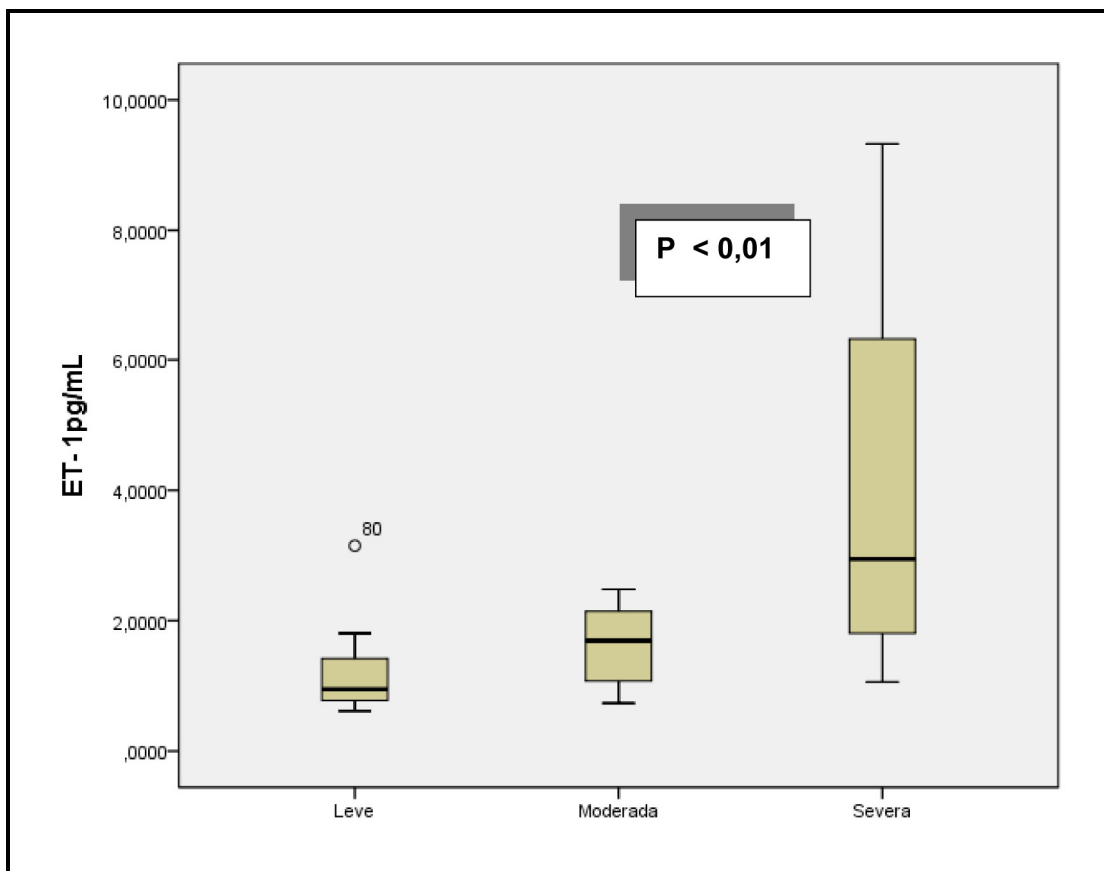
4.2.2. Comparación de los niveles ET-1 entre los diferentes grupos de pacientes según la severidad de HAP

Los niveles de ET-1 estuvieron comprendidos entre 0,01 y 9,3 pg/ml, con una mediana de 1,08 pg/ml. Observamos niveles menores de ET-1 en pacientes VIH negativo: 0,71pg/ml (RIQ 0,54-0,94), comparado con el grupo control de VIH+ sin HAP: 1,13 (RIQ 0,87-1,38); $p=0,005$ y los pacientes VIH+ con HAP 1,16 (RIQ 0,86-2,37); $p=0,003$. Dentro de los pacientes infectados por VIH, observamos una tendencia a valores más altos de ET-1 en pacientes con HAP. Sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativo ($p=0,27$). La figura 25 expone la diferencia entre los grupos.

Figura 25. Niveles de ET-1 entre los diferentes grupos analizados



Al estratificar a los pacientes según la severidad de la HAP. Observamos que los pacientes con HAP leve tenían una mediana de ET-1 0,94 pg/ml (RIQ 0,78-1,42), aquellos con HAP moderada de 1,69 pg/ml (RIQ 1,08-2,14) y severa de 2,94 pg/ml (RIQ 1,81-6,33) (Figura 26).

Figura 26. Comparación de los niveles de ET-1 según el grado de HAP

4.2.3. Factores asociados al incremento de la endotelina-1

En el análisis univariante los niveles de ET-1 se relacionaron con la edad, y con el modo de contagio de la enfermedad (ADVP). En cuanto a los factores de riesgo cardiovasculares sólo la HTA se relacionó con el aumento de la ET-1. La infección por VIH y la co-infección por VHC también se relacionaron con el incremento de los niveles de ET-1. Otra de las variables que se correlacionó con el incremento de los niveles de ET-1 fue la presencia de HAP (tabla 7).

En el análisis multivariante (tabla 8) mediante regresión lineal se incluyeron todas aquellas variables que tuvieron una $p < 0,1$ en el análisis univariante. Se excluyeron los CD4 por no estar registrado en pacientes VIH negativo y la forma de contagio por estar presente sólo en pacientes infectados por el VIH. Solo dos variables se relacionaron de forma independiente con los niveles de ET-1. La

presencia de HAP (β 0,67 95% IC 0,11 a 1,23) $p=0,01$ y la co-infección por VHC (β 0,55 95% IC 0,05 a 1,06) $p=0,03$. Los pacientes con HTA presentaron una mayor tendencia a niveles elevados de ET-1 que aquellos que no eran hipertensos, aunque no fue estadísticamente significativo (β 0,88 95% IC 0,29 a 1,47) $p=0,06$.

Tabla 7. Factores asociados con el incremento de ET-1

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Variable	β (diferencia de ET-1 entre grupos pg/ml)	IC 95%	p
Sexo	0,39	-0,13 a 0,91	0,13
Edad	0,03	-0,001 a - 0,05	0,05
ADVP	0,47	-0,06 a 1,01	0,08
VIH	0,64	-0,07 a 1,34	0,07
HAP	0,06	0,02 a 0,1	0,01
HCC	0,69	0,21 a 1,1	< 0,01
Carga viral VIH detectable	0,03	-0,85 a 0,92	0,94
CD4 células/mm ³	-0,07	-0,15 a 0,01	0,07
Tabaquismo	0,39	-0,12 a 0,89	0,13
DLP	-0,01	-0,53 a 0,54	0,9
HTA	0,88	0,29 a 1,47	0,04
IMC	-0,03	-0,11 a 0,05	0,45
DM tipo II	0,01	-0,88 a 0,89	0,99

ADVP: adictos o ex-adictos a drogas por vía parenteral; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCC: hepatitis crónica C; DLP: dislipemia; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; DM tipo II: diabetes mellitus tipo II; IC: intervalo de confianza.

Tabla 8. Factores relacionados con el incremento de ET-1**ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

Variable	β (diferencia de ET-1 entre grupos pg/ml)	IC 95%	p
Edad	0,01	-0,02 a 0,04	0,53
VIH	0,08	-0,91 a 0,76	0,86
HAP	0,67	0,11 a 1,23	0,01
HCC	0,55	0,05 a 1,06	0,03
HTA	0,60	-0,03 a 1,24	0,06

VIH: virus de inmunodeficiencia humana; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCC: hepatitis crónica C; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza

4.3. RESULTADO DEL ANÁLISIS DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA OBTENIDO A PARTIR DE SPECKLE-TRACKING Y DE LAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS TRADICIONALES

4.3.1. Características basales de la población estudiada

Del total de 79 pacientes. La mediana del diámetro basal del VD fue de 30 mm (RIQ 26-34), del diámetro medio de 31 mm (RIQ 28-35) y el del longitudinal de 66 mm (RIQ 28-35). El valor del área de la AD se encontraba dentro de los rangos normales en todos los pacientes con una mediana de 13 cm². La función sistólica del VI expresada en fracción de eyección (FEVI) estaba normal en todos los pacientes, con una mediana de 63%. En cuanto a la función diastólica del VD, solamente se cuantificó el TRIV mediante DTI, la mediana fue de 81 mm (RIQ 65-101). De los parámetros hemodinámicos se valoró la mediana de RVP que fue de de 1,9 UW.

En cuanto a las características funcionales del VD, se tomaron en cuenta los tres parámetros más utilizados en la rutina diaria. De todos los pacientes la

mediana de CAF fue de 38% (RIQ 35-48) y la Onda S del anillo tricúspide mediante DTI fue de 12 cm (RIQ 10-13). Estos dos parámetros fueron normales en todos los pacientes. La mediana del TAPSE fue 19 mm (RIQ 17-21).

Cuando se compararon los tres grupos de pacientes observamos que el grupo de pacientes VIH+ con HAP presentaba mayores dimensiones de los diámetros basal, medio y longitudinal que el grupo VIH+ sin HAP y que el grupo control sano (tabla 8). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al área de la AD, el CAF, la onda S del anillo tricúspide por DTI y la FEVI. Los pacientes con HAP presentaban una tendencia a una función ventricular izquierda menor que el grupo control. Entre los pacientes VIH + se evidenció mayor RVP en el grupo con HAP. Así mismo el TRIV fue más prolongado en estos pacientes al comparar con los otros dos grupos. El TAPSE fue estadísticamente significativa más alto en el grupo control sano que en el grupo de pacientes VIH positivo con HAP. La tabla 9 expone las características ecocardiográficas basales y la diferencia entre los diferentes grupos.

Tabla 9. Características ecocardiográficas basales de toda la población estudiada y diferencia entre los grupos

Variables	Todos N=79	VIH+/ HAP N= 23	VIH/control N=45	Control N=11	P
DDBVD (mm)	30 (26-34)	32 (30-35)	26 (24-29)	28 (26-29)	< 0,01
DDMVD (mm)	31 (28-35)	34 (31-36)	29 (26-31)	27 (26-29)	< 0,01
DDLVD (mm)	66 (28-35)	70 (60-70)	59 (54-66)	59 (54-64)	0,01
AAD (cm ²)	13 (11-15)	13 (11-15)	13 (11-16)	13 (10-14)	0,52
TRIV (ms)	81 (65-101)	90 (60-100)	80 (60-100)	70 (60-80)	0,01
CAF (%)	38 (35-48)	37 (35-43)	41 (36-48)	38 (36-42)	0,19
TAPSE (cm)	19 (17-21)	17 (16-22)	19 (18-21)	22 (20-24)	0,02
S DTI (cm/s)	12 (10-13)	11 (10-13)	11,5 (10-13)	12 (11-15)	0,78
RVP UW	1,9 (1,5-2,3)	2,2 (1,7-2,9)	1,5 (1,4-1,9)		<0,01
FEVI%	63 (60-70)	65 (61-71)	69 (66-71)	67 (65-71)	0,09
SLPLVD %	-20% (-16 a - 24)	-19% (- 16 a -22)	-21%(-17 a-25)	-26% (-23 a -29)	0,01

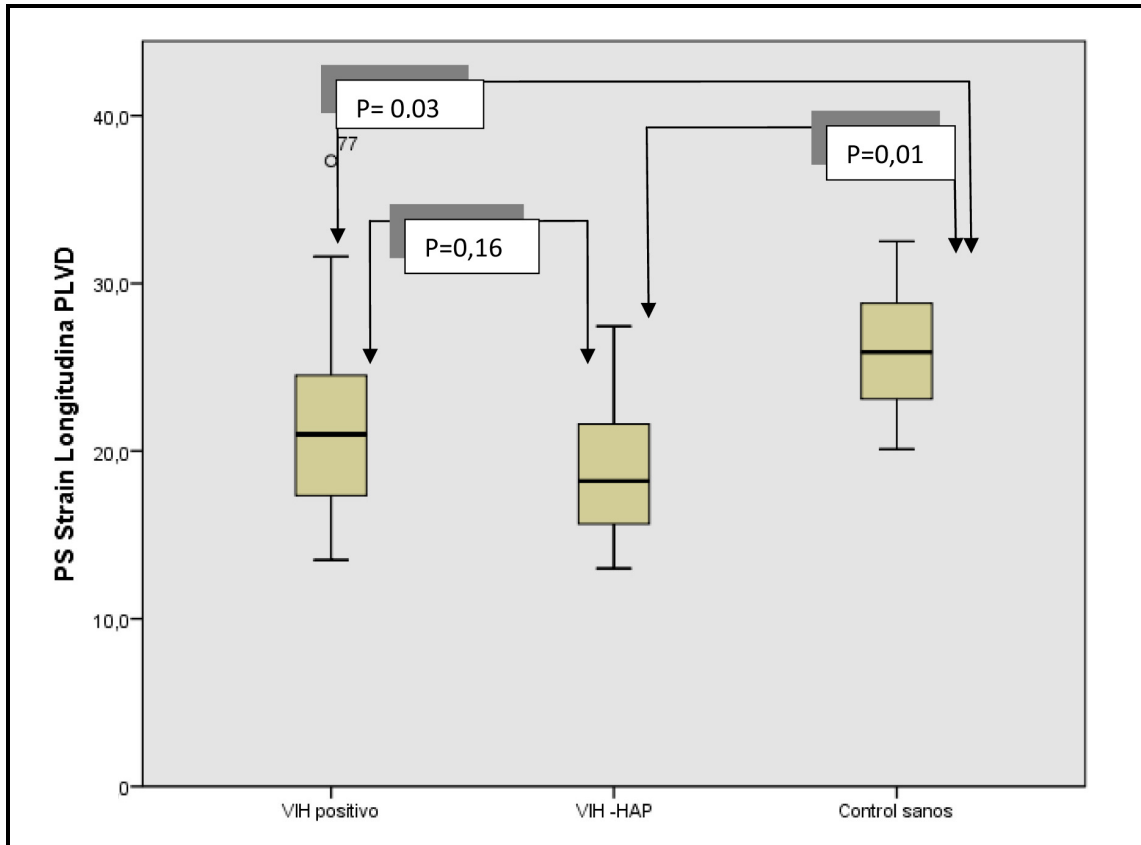
Variables cualitativas: total (%); Variables cuantitativas: mediana (rango intercuartil). DDB: diámetro diastólico basal del VD; DDM: diámetro diastólico medio del VD; DL: diámetro longitudinal del VD; AAD: área de aurícula derecha; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; CAF: cambio de área fraccional; TAPSE: tricúspide anular plane systolic excursión; S DTI: onda S del Doppler tisular; RVP: resistencia vascular pulmonar; FEVI fracción de eyección del VI; SLPLVD: strain longitudinal de la pared lateral del VD

4.3.2. Comparación del strain longitudinal entre los diferentes grupos de pacientes

El valor del pico sistólico del SLPLVD estuvo comprendido entre -13 y -37% con una mediana de -20% (RIQ -16 a - 24). Observamos que el SL fue mayor en pacientes VIH negativo: -26% (RIQ -23 a -29) comparado con el grupo de paciente VIH sin HAP: -21% (RIQ -17 a -25); p= 0,03 y los pacientes VIH+ con HAP -19% (RIQ - 16 a -22); p= 0,01. Entre los pacientes VIH positivo no se evidenció

diferencias ES cuando se compararon estos dos grupos $p=0,16$. La figura 27 expone la diferencia entre los grupos.

Figura 27. Diferencia del SLPLVD entre grupos



SLPLVD: strain longitudinal de la pared lateral del ventrículo derecho; PS: Pico sistólico

4.3.3. Predictores ecocardiográficos como expresión de disminución de la SLPLV

En el análisis univariante, las variables asociadas con disfunción del VD (medido por SLPLVD) fueron el DDB, DDM y las RVP. En el análisis multivariante el DDB y las RVP continuaron resultando significativas (ver tabla 10). El TRIV, aunque en el análisis univariante no se asoció con SLPLVD se incluyó en el multivariante por presentar una $P < 0,01$. En este último análisis se asoció de forma significativa con la disfunción del VD.

Tabla 10. Predictores ecocardiográficos como expresión de disfunción del VD asociados a la disminución del SLPLVD

ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

VARIABLES	UNIVARIANTE ANALISIS			MULTIVARIANTE		
	B	95% IC	P	β	95% IC	P
DDBVD(mm)	-0,30	-0,54 a -0,06	0,01			
DDMVD(mm)	-0,31	-0,55 a -0,06	0,01	-0,09	-0,76 a -0,22	< 0,01
RVP (UW)	-2,85	-5,28 a -0,45	0,02	-3,08	-5,38 a - 0.76	0.01
TRIV(ms)	0,01	-0,06 a -0,07	0,90	0,09	0,02 a 0,18	0,02
FEVI (%)	-0,03	-0,2 a 0,13	0,69			

DDB: diámetro diastólico basal del VD; DDM: diámetro diastólico medio del VD; RVP: resistencia vascular pulmonar; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; FEVI: fracción de eyección del VI; IC: intervalo de confianza.

4.3.4. Correlación de los valores obtenidos por speckle-tracking y los métodos tradicionales en la evaluación de la función sistólica del ventrículo derecho

La correlación entre las variables de función sistólica del VD mediante técnicas tradicionales ecocardiográficas y el SL por ST se expresa en la tabla 11. Tan sólo encontramos correlación estadísticamente significativo entre ST y TAPSE: $r= 0,32$ $p < 0,01$ $IC=(0,91$ a $0.50)$.

Por otro lado cuando se analizan los parámetros hemodinámicos, vemos que la PSAP y las RVP no se correlacionan con el SLPLVD.

Tabla 11. Correlación entre el SLPLVD y otros parámetros ecocardiográficos.

Parámetros ecocardiográficos	R	P	IC 95%
TAPSE (cm)	0,32	<0,01	0,91 a 0.50
S DTI (cm/s)	0,13	0,27	-0,11 a 0.40
CAF (%)	0,12	0,31	-0,15 a 0.35
PSAP (mmHg)	0,11	0,61	-0,53 a 0.29
TRIV (ms)	0,02	0,87	-0,19 a 0,23
RVP (UW)	-0,24	0,12	-0,54 a 0.07

TAPSE: desplazamiento longitudinal del anillo tricúspide; S DTI: onda S del Doppler tisular; CAF: cambio de área fraccional; PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; RVP: resistencia vascular pulmonar; ET-1: endotelina-1; IC: intervalo de confianza.

4.3.5. Correlación de los biomarcadores ET-1 y los diferentes métodos de evaluación de la función sistólica del ventrículo derecho

Cuando correlacionamos el biomarcador ET-1 con los diferentes parámetros ecocardiográficos (tabla 11), observamos correlación inversa tanto con los parámetros tradicionales: TAPSE ($r = -0,31$; $p = <0,01$) IC = (-0,51 a -0.07)] y CAF ($r = -0,23$; $p = 0,03$) IC = (-0,45 a -0.17)], como con el SLPLVD valorado a través del ST ($r = -0,38$; $p = <0,01$) IC = (-0,58 a -0.14)]. Además se observa una correlación significativa con parámetros de función diastólica como el TRIV ($r = 0,25$; $p = 0,02$) IC = (0,03 a 0.44) (ver tabla 12).

Tabla 12. Correlación de la ET-1 y parámetros ecocardiográficos

Parámetros ecocardiográficos	R	P	IC 95%
TAPSE (cm)	-0,31	<0,01	-0,51 a -0,07
S DTI (cm/s)	-0,10	0,38	-0,32 a 0,12
CAF (%)	-0,23	0,03	-0,45 a -0,17
SLPLVD (%)	-0,38	<0,01	-0,58 a -0,14
TRIV (ms)	0,25	0,02	0,03 a 0,44

TAPSE: desplazamiento longitudinal del anillo tricúspide; S DTI: onda S del Doppler tisular; CAF: cambio de área fraccional; SLPLVD: strain longitudinal de la pared lateral del ventrículo derecho; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

1. Prevalencia y factores de riesgo asociado a HAP en pacientes infectados por VIH.
2. Niveles plasmáticos de ET-1 en pacientes VIH + con HAP
3. Análisis de las correlaciones de la deformación longitudinal del VD entre las diferentes variables obtenidas a través de técnicas ecocardiográficas tradicionales y biomarcadores.

5.1. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HAP EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

Nuestro trabajo encuentra una prevalencia de HAP en pacientes VIH+ en torno al 10%. Esto es claramente superior a lo descrito en algunos trabajos previos,^{71,72} pero no en todos.¹⁶⁴

Esto puede estar justificado por varios motivos. En primer lugar, los estudios previos incluyeron en el screening de HAP únicamente pacientes sintomáticos, por el contrario, nuestra cohorte está constituida por pacientes que venían de forma rutinaria a la consulta, y que estaban en su mayoría asintomáticos. Por otro lado, los estudios que dan prevalencias más bajas han utilizado el CCD como método diagnóstico. En base a que la ETT puede sobreestimar los casos de HAP (por ejemplo Mondy et al¹⁶⁵ determinaron una prevalencia mayor del 50% de HAP en pacientes VIH+) asumimos que nuestra serie puede tener un número indeterminado de falsos positivos. Por último, en los estudios clásicos,^{72,76} se excluyeron pacientes con HAP secundaria (EPOC, infección previa por PCP, citomegalovirus, enfermedad del ventrículo izquierdo, anemia, etc). En este trabajo la recogida de los datos clínicos del paciente, fue

retrospectiva, por tanto no podemos descartar que algunos de nuestros pacientes no tuviesen una causa diferente del propio VIH que justificase la HAP.

Aunque la ETT pueda dar algún falso positivo, estimamos que debe considerarse como prueba de elección para el cribaje de HAP. Es una técnica inocua, de fácil realización, que nos permite un seguimiento estrecho de los pacientes y una determinación de aquellos a los que sería necesario ampliar el estudio con CCD. Además, no sólo aporta información sobre la posible existencia o no de HAP, sino que además nos brinda conocimiento sobre la anatomía y función del ventrículo derecho. Por último, es capaz de detectar casos precoces y asintomáticos de HAP, lo cual es fundamental porque permite iniciar un tratamiento antes de que los cambios anatómicos y funcionales del VD sean irreversibles.

Respecto a los factores de riesgo asociados a HAP, no encontramos ninguna relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad, el tiempo de TARGA, la media de linfocitos CD4, ni CD4 nadir. Si bien destacan, una mayor prevalencia de HAP en mujeres (20% vs 7.9%), en IDUS (16.3% vs 5%), en infectados por el VHC (14,4% vs 6,5%) y en pacientes con CVP-VIH detectable (18,5% vs 6,2%). En el análisis multivariante la co-infección por el VHC y la presencia de CVP detectable se relacionó con HAP. La HAP idiopática es más frecuente en mujeres, sin embargo en pacientes VIH+ los datos son contradictorios,^{71,79,166} como en el nuestro, en varios trabajos se destaca la HAP asociada a IDUS.^{167,168,169} Si bien, es verdad que esta relación se pierde en el análisis multivariante.

En nuestro estudio también se observa una asociación entre estar infectado por el VHC y tener HAP. Está bien establecido que el VHC es un factor promotor de HAP, especialmente en pacientes con HTP.¹⁷⁰ De hecho, en un estudio de pacientes VIH positivo con HAP presentado por Degano et al,¹⁷¹ la principal causa de muerte en este grupo fueron las complicaciones por infecciones y

sangrado en el contexto de HTP. Varios estudios han demostrado que la asociación de HAP y HTP se presenta en 4-16% de pacientes con cirrosis hepática siendo el VHC una de las etiologías más frecuentes.^{172,173} Es por ello que, debido a la alta prevalencia de co-infección por el VHC y al aumento en la edad media de nuestros pacientes, es esperable que la HAP continúe aumentando en los próximos años.

Por último, observamos una asociación entre tener viremia VIH detectable y tener HAP, aunque los datos obtenidos en nuestra cohorte se deberían confirmar con estudios adicionales. Estudios recientes han observado mayor HAP en pacientes con SIDA. El tener el VIH no controlado se relaciona con niveles más elevados de citoquinas que pueden provocar cambios en los pequeños vasos pulmonares favoreciendo el aumento de la resistencia vascular pulmonar.¹⁷⁴ En esta línea, en el estudio realizado por Degano,¹⁷⁵ donde se analizaron a 59 pacientes para evaluar el efecto del tratamiento con bosentan se observó que los pacientes con CVP indetectable tenían un mejor pronóstico. En la actualidad no está claro, si la acción directa del propio virus es el agente causal de HAP, pero sí se sabe que la acción *per se* del virus puede inducir la secreción de determinadas citoquinas pro-inflamatorias y de otros factores de crecimiento que pueden promover el desarrollo de HAP.

Las guías actuales de HAP recomiendan hacer un screening para descartar su presencia en los familiares de primer grado con HAP, en pacientes con esclerodermia y pretrasplante hepático. En los pacientes infectados por el VIH la actitud a seguir es controvertida. Debido a la mayor prevalencia encontrada y la peor supervivencia en este grupo quizás este *screening* debería ampliarse a esta población. Especialmente en pacientes coinfectados por el VHC y/o con mal control de la infección por VIH. La ecocardiografía, en manos expertas, es una técnica no invasiva con buena correlación que podría identificar precozmente a esta población.

5.2. NIVELES PLASMÁTICOS DE ET-1 EN LA HAP-VIH Y ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO QUE INCREMENTAN LOS NIVELES DE ET-1

La ET-1 es un potente vasoconstrictor que actúa a través de los receptores de ET-A localizados en las células musculares, y de los receptores de ET-B localizados en las células endoteliales y musculares, manteniendo la homeostasis entre vasodilatación y vasoconstricción. El metabolismo de la ET-1 está mediado por los receptores de ET-B localizados en la circulación pulmonar. Se considera que la ET-1 juega un rol muy importante como mediador de la patogénesis de la HAP.¹⁷⁶ No existe un conocimiento amplio sobre la homeostasis de la ET-1 en el sistema circulatorio pulmonar. De tal forma que los niveles plasmáticos de ET-1 pueden estar alterados como consecuencia de su exceso de producción, liberación y eliminación, particularmente en el sitio donde existe un remodelado microvascular con pérdida del área de superficie.

Varios estudios han demostrado el efecto deletéreo de la ET-1 en los pacientes con HP asociado a cardiopatía congénitas y enfermedades que afectan a las cavidades izquierdas.^{177,178,179} Por el contrario, en los pacientes con HAPI o TEP no queda claro cuál es el mecanismo que conduce a una reducción de la depuración de la ET-1.¹⁸⁰ Por otro lado, son pocas las evidencias que existen en la literatura sobre la influencia del VIH en el incremento de las concentraciones plasmáticas de ET-1 en esta población y su repercusión clínica.

En nuestra cohorte, los niveles plasmáticos medios de ET-1 se comprendían entre 0,01 y 9,3 pg/ml, con una mediana de 1,08 pg/ml. Los pacientes VIH positivo independientemente de que tuviesen HAP, tenían más elevados los niveles de ET-1. Nuestros hallazgos se corroboran con otros estudios.^{79,181} El mecanismo que conlleva al incremento de ET-1 en esta población se desconoce. En primer lugar, se cree que la inflamación crónica producida por el virus conduciría al daño endotelial, responsable de la liberación de ET-1. Tanto el

aumento de ET-1 como las lesiones inflamatorias promoverían la apoptosis, crecimiento y proliferación endotelial responsable de la HAP.¹⁸² En segundo lugar algunas proteínas virales como la GP120, se han propuesto como agentes directos del daño vascular pulmonar. Kagmone⁶⁸ et al, demostraron que la exposición de la GP120 a células endoteliales microvasculares producía un incremento significativo de ET-1 y apoptosis. Por otro lado, Ehreinreich¹⁸³ et al, demostraron que la GP120 actúa sobre los monocitos estimulando la secreción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral y la IL6, además se ha demostrado que esta GP120 estimula la secreción de ET-1. En este estudio se demostró que los monocitos circulantes de los pacientes VIH positivo presentaban una sobreexpresión del gen de ET-1 no detectable en los controles sanos. Otra proteína también implicada en la disfunción endotelial ha sido la proteína transactivadora de transcripción Tat, que genera estrés oxidativo y estados pro-apoptosicos en los cardiomiocitos.¹⁸⁴ Adicionalmente, ha demostrado que es un potente inductor de ET-1 en astrocitos y que conlleva al desarrollo de demencia en pacientes con SIDA1.¹⁸⁵

Existen además otros factores que pueden justificar el aumento de ET-1 en la población de VIH positivo, como el consumo de sustancias tóxicas y el uso de fármacos antirretrovirales.^{186,187}

Aunque al comparar los niveles de ET-1 de manera global en los pacientes VIH con y sin HAP, no observamos diferencias estadísticamente significativas, sí observamos una clara relación entre la severidad de la HAP y los niveles de ET-1. El no encontrar diferencias entre los dos grupos primeros, puede deberse al pequeño tamaño de la muestra o a la prevalencia de casos leve de HAP. Los niveles altos de ET-1 se han relacionado con HAP en pacientes con HAPI y/o secundaria.^{188,189} En casi todas las series estudiadas los niveles de ET-1 (entre 2,2 - 3,5) son más altos que en nuestra serie.¹⁹⁰ Esto se explica porque el número de casos con HAP severa era mayor en los otros estudios.

Respecto a la relación entre los diferentes grados de severidad de la HAP y los niveles plasmáticos de ET-1 destaca que los pacientes con HAP severa presentan niveles más elevados (2,9 pg/ml) comparado con los que tenían HAP moderada (1,69 p/ml) y leve (0,94 pg/ml). Así, a medida que aumenta la severidad de la HAP, la concentración plasmática de ET-1, se incrementa, reflejando un daño endotelial más importante en los pacientes con HAP severa. Consecuentemente estos presentan un peor pronóstico y evolución clínica de la enfermedad. Montani et al,¹⁹¹ incluyeron 33 pacientes con HAP, de los cuales 3 tenían una PAP media superior a 59 mmHg, y la mayoría de pacientes se encontraban en clase funcional III-IV/IV. Los niveles de ET-1 eran más elevados a medida que empeoraba la clase funcional de los pacientes.

Aunque los niveles de ET-1 se relacionan con la severidad de la HAP, no se consideran actualmente un biomarcador de rutina para el estudio del paciente con HAP, a diferencia de marcadores como el BNP, a pesar de que existen estudios que demuestra la excelente correlación entre los niveles de ET-1 y los péptidos natriuréticos.¹⁹² Esto se puede justificar por la inaccesibilidad y por los costes que implican su uso. No obstante, hemos demostrado la importancia y el valor añadido que proporciona este biomarcador en este grupo de pacientes HAP-VIH, permitiéndonos un diagnóstico precoz de aquellos pacientes con riesgo de desarrollar HAP.

Además de la HAP el aumento de ET-1 se relacionó con la co-infección por el VHC. La co-infección por VHC es común entre pacientes infectados por VIH.¹⁹³ Un reciente estudio demostró que los pacientes infectados por VHC tienen mayor riesgo de mortalidad CV que aquellos no infectados.¹⁹⁴ Además se conoce que la asociación de ambos virus, incrementa el riesgo de desarrollar HAP.⁴⁹ Así mismo, la asociación de estos dos virus induce a que la enfermedad hepática sea más acelerada y como consecuencia se desarrolle precozmente cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular.¹⁹⁵ Aunque es poca la información presente

en la literatura con respecto a la correlación existente entre el VHC y el incremento de ET-1 en la población VIH, los resultados obtenidos en nuestro estudio nos brindan un valor añadido sobre la importancia de la cuantificación de la ET-1 en este subgrupo de pacientes. Otros estudio han demostrado daño endotelial en pacientes co-infectados. Por ejemplo De Castro et al,¹⁹⁶ encuentran un incremento ICAM 1 y VCAM 1 en pacientes con estadios avanzados de la infección por VHC. Estos pacientes presentaban mayor signos de daño endotelial que el control. También se ha publicado el incremento de ET-1 en pacientes con cirrosis hepática o hepatocarcinoma secundario al VIH.^{197, 198, 199}

5.3. RESULTADO DEL ANÁLISIS DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA OBTENIDO A PARTIR DE SPECKLE-TRACKING Y DE LAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS TRADICIONALES

En los últimos años el estudio de la anatomía y función del VD ha cobrado relevancia en el ámbito clínico, y su propósito incluye: diagnóstico, pronóstico y respuesta a los cambios producidos por el tratamiento médico en pacientes con HP. Durante muchos años el análisis del VD ha sido relegado a un segundo plano en la valoración ecocardiográfica rutinaria. En la actualidad, gracias a los avances en el conocimiento, tratamiento de la HP, y al desarrollo de las nuevas técnicas de imagen esta área ha ido ganando espacio, lo cual nos permite un mayor acercamiento en el conocimiento de su anatomía, hemodinámica y función. No obstante su valoración a través de estas técnicas es más complicada que la valoración del VI. A pesar de ello, en la actualidad la suma de todas estas técnicas diagnósticas nos permiten una aproximación más certera de su caracterización.

Cuando comparamos los diferentes grupos de pacientes, se destaca que en nuestra cohorte, los casos de HAP-VIH+ presentaban diámetros mayores del VD, a nivel basal, medio y longitudinal respecto al grupo control y al grupo VIH

positivo sin HAP. Estos datos son comparables a los obtenidos por Sitbon et al,⁷² en donde los diámetros diastólicos del VD fueron mayores en los pacientes con HAP-VIH comparado con el grupo sin HAP.

La función sistólica del VI, fue similar en todos los grupos. Si bien, los casos con HAP presentaban una tendencia a una FEVI menor frente a la de los controles. Ello se justifica porque en la HAP crónica el tabique interventricular se abomba hacia el VI de tal forma que altera la geometría y función del VI. Algunos estudios,^{200, 201} han demostrado que este incremento de presión y dilatación del VD conllevan a un aumento de presión transeptal como resultado del espacio compartido en el saco pericárdico.

Respecto a la función diastólica del VD de estos pacientes, valorada por DTI, la presencia de un TRIV más prolongado en los pacientes VIH+ con HAP, respecto al grupo control sanos concuerdan con otros estudios^{202, 203} en los cuales el TRIV fue descrito como una herramienta predictora de la PSAP. En el estudio de Brechót et al,²⁰⁴ se incluyeron 26 pacientes con HAP con media de PSAP de 37 mmHg, comparado con el grupo control, concluyendo que un TRIV < 40 ms predice una PSAP normal con un valor predictivo negativo del 100%. Así mismo, en el trabajo de Zimbarra et al,²⁰⁵ la media del TRIV de los casos fue de 113 ± 28.5 vs 45 ± 12.5 ms destacándose una correlación significativa entre el TRIV prolongado y la PSAP. Este estudio determina que el corte del TRIV de 75 ms proporciona una alta sensibilidad y especificidad para discriminar a los pacientes con incremento de la PSAP.

Adicionalmente los pacientes VIH positivo con HAP presentaron un TAPSE reducido comparado con el grupo control sano. Así mismo, las RVP, eran superior en los pacientes VIH+ con HAP en relación al grupo VIH sin HAP.

Comparación del strain longitudinal entre los diferentes grupos de pacientes

Recientemente ha surgido el análisis de la deformación miocárdica, como método cuantitativo para estimar la contractilidad miocárdica, atribuyendo gran valor pronóstico acerca de la función ventricular derecha. La principal ventaja de este método con respecto a los tradicionales es la capacidad de diferenciar la contracción activa del movimiento pasivo consecuencia del movimiento global del corazón. Este es el primer estudio que caracteriza la función sistólica del VD en la población VIH positivo en tratamiento con TARGA. El ST es una técnica no dependiente de la carga y reproducible en la práctica diaria, y se presenta como opción a las técnicas tradicionales para cuantificar la contractilidad miocárdica del VD, y puede ser usado como un índice de función del VD en pacientes con HAP.

En nuestro grupo de trabajo, los pacientes VIH + con HAP presentaron un SL menor comparado con el grupo control sanos. Los resultados obtenidos se justifican porque el VD presenta una pared delgada, complaciente, y bombea el mismo volumen de sangre que el VI. El VD es altamente sensible a los cambios ocurridos en la postcarga. Como vimos en los resultados anteriores nuestros pacientes con HAP presentaban un incremento de las RVP, parámetro utilizado como índice de postcarga. Este incremento de la postcarga conlleva a una HVD seguido de la dilatación de sus cavidades y finalmente una disminución de la contracción de las fibras longitudinales, llegando al fallo del VD. De acuerdo con estudios previos, este trabajo demuestra la utilidad de la valoración del SLPLVD.^{206,156} Resultados similares a los nuestros han sido publicados, si bien no en el contexto de VIH. Pirat et al,²⁰⁷ confirman que el S y SR de la pared lateral y del SIV fueron menores en el grupo de pacientes con HAP. Igualmente, el valor del SLPLVD fue diferente cuando la HAP se clasificó en leve, moderada y severa, presentando peores valores el SL en los pacientes con HAP severa. Es destacable, la diferencia estadísticamente significativa de los valores de SL de

aquellos pacientes VIH positivo sin HAP frente a los controles sanos. Estos valores, en los pacientes que se encuentran asintomáticos con PSAP normal y valores reducidos en el SLPLVD, aportan una información adicional acerca de la población VIH positivo que puede estar en riesgo de desarrollar HAP. Como se mostró previamente los pacientes VIH + sin HAP presentaban niveles de ET-1 elevados comparado con el grupo control sanos. Lo que nos sugiere que nos encontramos ante una población con lesión endotelial ya pre-existente por varias causas como puede ser la presencia del virus, el uso de sustancias tóxicas y el propio tratamiento antirretroviral. Estos pacientes tienen una mínima IT y valores de PSAP que no superan los normales (para ocasionar un incremento significativo de la postcarga del VD). En ellos la fibra subendocárdica longitudinal ya presenta cambios precoces al incremento de las RVP, reflejándose en valores menores de ST comparado con el grupo control. El mecanismo de la IT está justificado por el asincronismo en la contracción de ambas cámaras, unido a las características anatómicas de la válvula y de sus músculos papilares.

Entre los factores de riesgo que influyen en la disminución del SLPLVD destacan la dilatación del VD a expensas de su diámetro diastólico medio, la prolongación del TRIV y el incremento de las RVP. Estos resultados obtenidos nos permiten interpretar mejor los cambios fisiopatológicos que se desarrollan en la anatomía y hemodinámica del VD en relación con HAP. Así, el VD tiene menor reserva contráctil que el VI, y es mucho más sensible al incremento de la postcarga como ya hemos comentado. La contracción del VD es peristáltica y se desarrolla gracias al acortamiento de las fibras superficiales circunferenciales y de las fibras profundas longitudinales. Su fase de eyección es diferente a la del VI. El VD tiene una eyección más prolongada, con un fin de eyección tardío y el acortamiento o contracción del tracto de entrada que comienza de 25 a 50 mls antes que la del infundíbulo, se mantiene, aún después de haber descendido hasta cero la presión ventricular derecha, hasta la eyección tardía y se acorta

después del segundo ruido. En la práctica clínica, esta asincronía de contracción dificulta la cuantificación de la fracción de eyección a través de los volúmenes, de tal forma que la disponibilidad de otros parámetros no dependientes de los mecanismos de carga como el SL y el TRIV nos aportan una información más veraz sobre la función del VD.

Por otro lado, el VD no tiene fases isovolumétricas ni sistólica ni diastólica. La fase de relajación del VD es diferente a la del VI. Esta se produce por el "estrangulamiento" o intervalo de Hangout, que es el intervalo de tiempo en el cual cae la PSVD antes del cierre de la válvula pulmonar. El 60% del volumen del VD sigue eyectándose en presencia de una caída del pico de presión. Según la teoría de Pouler²⁰⁸ la eyección del VD continúa cuando se está relajando la pared libre seguido de la contracción tardía de su TSVD. En este estudio se ha barajado la posibilidad de que la baja impedancia del árbol pulmonar no necesita fase de succión, ya que el VD se llena por simple diferencia de presión aurículo-ventricular, continuándose la eyección hasta el inicio de su llenado rápido que se refleja con la onda E del llenado tricúspide. Cuando el VI está en la fase de relajación isovolumétrica y llenado rápido, el VD continúa su fase de eyección. Todo ello confirma que una elevada postcarga exige una fase de relajación isovolumétrica para originar el mecanismo de succión. El mecanismo inicial de compensación del VD, que le permite mantener una función sistólica en situación de postcarga aumentada, es el incremento del TRIV. De esta manera, los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran la importancia de la valoración del TRIV como predictor de disfunción sistólica del VD cuantificado a través del acortamiento longitudinal de la pared libre del VD.

Correlación de los valores obtenidos por speckle-tracking y los métodos tradicionales en la evaluación de la función sistólica del ventrículo derecho

Las medidas obtenidas por ST para valorar la función sistólica del VD se correlaciona significativamente con las obtenidas a través de las técnicas tradicionales, en particular el TAPSE. Este es el primer estudio en este grupo de pacientes que correlaciona las variables de función sistólica del VD mediante técnicas tradicionales con el SL mediante ST.

Estos resultados son similares a los obtenidos en otros, que han puesto de manifiesto que el ST, es un método accesible, reproducible y exacto.^{209, 210} Nuestros hallazgos confirman lo que previamente se ha publicado sobre los cambios existentes en la estructura y función del VD en los diferentes grupos de pacientes con HAP, como pueden ser: un cambio de su forma cónica a una más esférica, una pérdida de la función peristáltica y de sus propiedades intrínsecas con posterior deterioro de su pico de eyección.²¹¹ En línea con nuestra hipótesis de trabajo, en el estudio de Fukuda et al,²¹² se valoró la utilidad del ST en la caracterización de la función sistólica y hemodinámica del VD en pacientes con HAP comparándolo con las técnicas convencionales. En este trabajo se demuestra, al igual que en nuestro estudio, valores bajos de SL en los pacientes con HAP cuando se comparan con el grupo control. La presencia de un SL < -19 fue considerado como un predictor ecocardiográfico de eventos cardiovasculares en pacientes con HAP. Además, en el análisis multivariante el SLPLVD demostró ser un potente predictor ecocardiográfico de las variables hemodinámicas como la PAPm y RVP obtenidas mediante CCD. En otro estudio Motoji et al,²¹³ demuestra en su trabajo que SLPLVD cuantificada a través del ST es un predictor independiente de eventos cardiovasculares en pacientes con HAP, y que la combinación con el TAPSE puede ser más efectiva para predecir estos eventos cardiovasculares a largo plazo. Por otro lado, los pacientes con HAP-VIH+ presentaron valores más elevados de RVP cuando se comparan con el

grupo VIH positivo sin HAP, sin embargo cuando se los correlacionó con el SLPLVD, no se evidenció ningún tipo de asociación. Para la estimación de este parámetro hemodinámico no invasivo se aplicó la fórmula de Abbas.²¹⁴ El TAPSE es altamente reproducible y es un parámetro robusto de valoración de función del VD¹⁴⁸ y de acuerdo a las recomendaciones de las guías Americanas y Europeas de ecocardiografía¹³⁹ debería ser utilizado de forma rutinaria para la cuantificación de función sistólica. En la actualidad las guías no recomiendan el uso rutinario del SLPLVD en la valoración de la función del VD. En función de los resultados obtenidos este método podría ser útil y complementario a las técnicas tradicionales para detectar cambios sutiles en la contractilidad miocárdica en pacientes VIH positivo con HAP con el fin de prevenir así el desarrollo de daño irreversible del VD.

Correlación de la ET-1 y los diferentes métodos de evaluación de la función sistólica del ventrículo derecho

En este estudio, nosotros demostramos que la HAP está caracterizada por una alteración de las concentraciones de ET-1 plasmática en pacientes VIH positivo con HAP y sin HAP en comparación con sujetos sanos, y que la presencia de un incremento de ET-1 se asocia con mayor grado de HAP. La ET-1 ha sido bien establecida como un marcador de HAP. Aunque, en la actualidad los biomarcadores no reemplazan ninguna forma de valorar la función sistólica del VD, estos podrían ser considerados como parámetros que incrementan el score para la valoración de HAP.²¹⁵ Las investigaciones de los doctores Cracowsky and Leuchte²¹⁶ ponen de manifiesto la utilidad de la valoración del BNP/ NT pro BNP como marcadores potenciales de HAP y disfunción del VD. Este parámetro se incrementa como consecuencia de la sobrecarga de volumen y de presión del VD. Si bien es conocido que la ET-1, es un potente vasoconstrictor, jugando un rol importante en la patogénesis de la HAP y es un predictor precoz de enfermedad,¹⁷⁹ este no ha sido considerado como un

biomarcador en la actividad clínica diaria a la hora de valorar la función sistólica del VD. Por otro lado, Degano et al,¹¹³ demostraron un beneficio a largo tiempo en la de PM6M, calidad de vida y en los parámetros hemodinámicos en aquellos pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la ET-1, poniendo de manifiesto la importancia de la vía de la ET-1 en el tratamiento de la HAP. En otros trabajos se ha utilizado los niveles de ET-1 para monitorizar el tratamiento con bosentan, como marcador de respuesta al tratamiento médico.^{217,218}

Esta es la primera serie de pacientes VIH positivo con HAP asintomáticos en tratamiento con TARGA en la que se describen correlaciones entre los niveles de ET-1, los métodos ecocardiográficos tradicionales y ST para caracterizar la función del VD. En primer lugar, destaca que las más fuertes correlaciones se obtuvieron con los parámetros ecocardiograficos tradicionales como el TAPSE y el CAF, variables relacionadas con la función contráctil del VD. En segundo lugar, se subrayan el TRIV, variable relacionada con la función diastólica del VD.

Los trabajos que se han publicado siguiendo esta línea de investigación, se han realizado en pacientes con esclerosis sistémica.^{219,220} En el trabajo de Ciurzynski et al,²²¹ se estudió a 111 pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica comparado con el grupo control. Estos autores observaron una estrecha correlación entre los biomarcadores como el NT-pro BNP y la ET-1 con el TAPSE. Sin embargo, no existen en la literatura ningún trabajo que describa las correlaciones existentes entre el SLPLVD y los niveles plasmáticos de ET-1, por ello nuestro grupo de trabajo correlacionó previamente esta técnica no rutinaria en la valoración de la función sistólica del VD con las técnicas estándar. Así, se pone de manifiesto la importancia de la valoración del SLPLVD, como un parámetro sensible a los cambios ocurridos en la circulación pulmonar tanto en pacientes VIH positivo con HAP y en aquella población VIH positivo con niveles de ET-1 elevados sin HAP que podrían estar en riesgo de desarrollar HAP. Sin duda, a la luz de los resultados de este trabajo, el seguimiento estrecho y

control de estos pacientes se convertirá en una práctica habitual, aunque la realización de estudios posteriores en series más amplias son necesarios.

En otro sentido, la función diastólica del VD, no ha sido ampliamente estudiada a través de la ecocardiografía. La valoración de parámetros de distensibilidad y relajación son pocos utilizados en la rutina diaria. En la actualidad, el índice de Tei,²²² es uno de los parámetros que combina elementos de la diástole y sístole, y permite caracterizar la función sistólica y diastólica del VD. Tanto, la función sistólica como diastólica alteran el tiempo de relajación isovolumétrica, lo que prolonga TRIV. El TRIV obtenido a través del DTI, es un método simple y reproducible que se correlaciona bien con la PSAP,²²³ aunque muy poco utilizado. Como ya se describió previamente, en nuestro estudio los pacientes HAP-VIH+ presentaron un TRIV más prolongado que el grupo control y se ha evidenciado una estrecha correlación entre la ET-1 y el TRIV. Las series de la literatura en donde se correlacionen el TRIV y la ET-1 son prácticamente inexistentes. Datos similares se presentan en el trabajo de Elnoamany et al,²²⁴ que estudió a 53 pacientes con HAP comparado con un grupo control. Se demostró una estrecha correlación del TRIV y la PSAP cuantificada a través de CCD y una correlación estrecha entre el TRIV y los niveles de ET-1. En este sentido, se han publicado otras series en donde se documenta el incremento de la concentración de ET-1 en las diferentes fases evolutivas de la HAP en pacientes con distress respiratorio. Ante nuestros resultados obtenidos, el DTI puede erigirse como herramienta diagnóstica no invasiva para pacientes VIH positivos con HAP asintomáticos que nos permite identificar de forma precoz la disfunción diastólica previa a la disfunción sistólica del VD.

5.4. LIMITACIONES

Uno de los obstáculos de esta tesis fue la recogida de los datos clínicos del paciente, por tanto no podemos descartar que algunos de nuestros pacientes no tuviesen una causa diferente del propio VIH que justificase la HAP. Aún con esta limitación, esta tesis cuenta una serie larga de pacientes VIH+ con HAP sometidos a ecocardiograma con técnicas tradicionales, estudio de la deformación miocárdica a través del ST y determinación de biomarcadores. Por otro lado, el valor de la coinfección por VHC se estudió solamente en base a las serologías frente al virus. Es necesario saber cuáles de estas hepatitis eran crónicas y cuáles se habían curado, así como relacionar la HAP con los grados de HTP.

Otra de la limitación de este estudio es la ausencia de estudio hemodinámico en todos los pacientes. No obstante el estudio ecocardiográfico proporcionó información sobre la presencia de HAP y de datos hemodinámicos indirectos, al estar la mayoría de los pacientes en clase funcional I/IV NYHA, no se consideró necesario someter a los pacientes a pruebas invasivas.

En la segunda fase de la tesis durante la evaluación de los niveles de ET-1, el número de pacientes se vió limitado porque varios de ellos fallecieron y otros se perdieron en el tiempo. No obstante este es el primer estudio en esta población que compara los niveles plasmáticos de ET-1 y parámetros de función sistólica del VD mediante varias técnicas.

5.5. IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los resultados de este trabajo tienen importantes implicaciones clínicas

La alta prevalencia de HAP en pacientes asintomáticos infectados por VIH positivo, y la presencia de factores predictores de HAP como la co-infección por VHC y el mal control de la viremia determinan una población en riesgo de desarrollar HAP.

La ecocardiografía transtorácica es una herramienta que nos permite de forma rápida, sencilla y fiable identificar a aquellos pacientes con sospecha de HAP y que se pueden beneficiar de un cribaje precoz.

La presencia ET-1 plasmática podría resultar de utilidad a la hora de realizar un score de función del VD.

El ST es una técnica sólida que se correlaciona con otros parámetros robustos de función sistólica del VD y nos permite identificar aquellos pacientes asintomáticos con PSAP normal con cambios precoces en la fibra longitudinal miocárdica.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de HAP en nuestra cohorte que incluye pacientes asintomáticos fue superior a la estimada en otras series.
2. El grupo de pacientes VIH+ co-infectados por el VHC y que presentan un control subóptimo de la infección con CVP detectable, tienen un riesgo mayor de desarrollar HAP.
3. Los pacientes infectados por el VIH presentaron niveles plasmáticos elevados de ET-1 respecto al grupo control.
4. Los niveles de ET-1 aumentaban con la severidad de la HAP. El subgrupo de pacientes co-infectados por el VHC, tienen un riesgo mayor de incremento de la ET-1.
5. Los pacientes VIH positivo con HAP asintomáticos y los VIH sin HAP mostraron valores reducidos de SLPLVD comparados con el grupo control.
6. El ST es una herramienta de utilidad para predecir aquellos pacientes VIH positivo con riesgo de desarrollar HAP. La valoración del TAPSE conjuntamente con SLPLVD, nos permite una mejor caracterización de la función sistólica del VD
7. Existen otros parámetros ecocardiográficos como expresión de disfunción sistólica del VD que pueden ser utilizados en la práctica diaria como el TRIV, el diámetro diastólico medio del VD, y las RVP.
8. La ET-1 es un biomarcador que se correlaciona significativamente con los parámetros de función sistólica (TAPSE, CAF y SLPLVD), y sirve como predictor de daño miocárdico del VD.

9. La valoración integral de la función sistólica y hemodinámica del VD, a través de técnicas ecocardiográficas tradicionales, ST y el uso biomarcadores debería ser incorporada como rutina a todo paciente hipertenso pulmonar infectado por el VIH co-infectado con mal control de la infección.


BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. www.who.int/hiv/data/en/index.html (último acceso Mayo 2013).
2. <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm> (último acceso Mayo 2013).
3. Fauci A, Pantaleo G, Stanley S, et al. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124:654-63.
4. Kahn J and Walker B. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339:33-9.
5. Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infections Study Group. *AIDS* 2000; 14:2333-9.
6. Mellors J, Muñoz A, Giorgi J, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946-954.
7. Palella FJ, Baker R, Moorma A, et al. Mortality in the highly active antirretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:27-34.
8. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146:87-95.
9. Deeks S. HIV infection, inflammation, immunosenescence and aging. *Annu Rev Med* 2011; 62:141-55.

10. Grinspoon S. Diabetes mellitus, cardiovascular risk and HIV disease. *Circulation* 2009; 119:770-2.
11. Arnsten J, Freeman R, Howard A, et al. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS* 2007; 21:785-6.
12. Phair J, Palella F. Renal disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6:285-9.
13. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166:1632-41.
14. Jahanshad N, Valcour V, Nir M, et al. Disrupted brain networks in the aging HIV+ population. *Brain Connect* 2012; 2:335-44.
15. Miro JM, Del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:273-295.
16. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, et al. Pericardial effusion in AIDS: incidence and survival. *Circulation* 1995; 92:3229-3234.
17. Sudano I, Spieker LE, Noll G, et al. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J* 2006; 151:1147-1155.
18. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia, and diabetes mellitus: A cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-9.

-
19. Bernardirno de La Serna J, Zamora F, Montes M, et al. Hipertensión arterial, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 8:32-7.
 20. Esser S, Gelbrich G, Brockmeyer N, et al. Prevalence of cardiovascular disease in HIV-infected outpatients, results from a prospective, multicentre cohort study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102:203-13.
 21. Islam FM, Wu J, Jansson J, et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV med* 2012; 13:453-468.
 22. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17:1179-93.
 23. Peters B, Post F, Wierzbicki A, et al. Screening for chronic comorbid diseases in people with HIV: The need for a strategic approach. *HIV Med J* 2013; 14 1:1-11.
 24. Galie N, Palazzini M, Manes A, et al. Pulmonary arterial hipertensión: From the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080-2086.
 25. Van Wolferen S.A, Grunberg A, Noordegraaf V, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension over the past 100 years. *Respir Med* 2007; 101:389-398.
 26. Richards DW. Right heart catheterization: its contributions to physiology and medicine. *Science* 1957; 125:1231-5.
 27. Simonneau G, Galie N, Rubi LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:5S-12S.

28. Rich S, Rubin LJ, Abenhail L, et al. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. The World Health Organization publication via the Internet. Available at: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html> 
29. Barst R, Rubin LJ. 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. February 11-14, 2008. Dana Point, California.
30. Klob J. Endarteritis pulmonalis deformans. Short pathological-anatomical statement from the pathology department of Rudolph- Spitale Wochenblat. Journal of KK association of Doctors in Vienna Year XXI; 8.1165: 357-361.
31. Ronberg E. Ueber sklerose der lungen arterie. Dsch Arch Klin Med 1981; 48:197-206.
32. Dresdale DT, Shultz, Mitthom RJ. Primary pulmonary hipertensión: Clinical and hemodynamic study. Am J Med 1951; 11: 686-705.
33. Agenvoort CA, Wagenvoort H. Primary pulmonary hipertensión: a pathological study of the lung vassels in 156 classically, diagnosed cases. Circulation 1970; 42:1163-85.
34. Caraballo Fonseca JC, Martínez Balzanoa CD, Sánchez de Leóna R. Disfunción endotelial en la hipertensión pulmonar. Arch bronconeumol 2005; 41:389-92.
35. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995; 128:730-734.

-
36. Yuan XJ, Juhaszova M, Gaine SP, et al. Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2008; 351:726-1980.
 37. Gerber HG, Voelkel N, Nies AS, et al. Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI₂. *J Appl Physiol* 1980; 49:107-12.
 38. Chirstman BW, Mcpherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of tromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N England Med* 1992; 327:7-5.
 39. Molossi S, Clausell N, Sett S, et al. ICAM-1 and VCAM expression in accelerated cardiac allograft arteriopathy and myocardial rejection are influenced differently by cyclosporine A and tumour necrosis factor blockade. *J Pathol* 1995; 176: 175-82.
 40. Bautista E, Santos E, Hernández L. Biopatología de la hipertensión arterial pulmonar idiopática. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2006; 26: S6-S18.
 41. Humber M, Morrel N, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 13S-24S.
 42. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T, The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur respire J* 1996; 9:356.
 43. MacLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:78S-92S.
 44. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, Part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008; 117:1717-1731.

-
45. Limsukun A, Imran A, Ramasamy V, et al. HIV-Related Pulmonary hypertension. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2006; 73:7.
 46. Galie N, Alessandra M, Uguccioni F, et al. Primary pulmonary hypertension: Insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998; 114:184S-194S.
 47. Lederman MM, Sereni D, Simonneau G, et al. Pulmonary arterial hypertension and its association with HIV infection: an overview. *AIDS* 2008; 3:S1-6.
 48. Humbert M. Mediators involved in HIV-related pulmonary arterial hypertension. *AIDS* 2008; 3:S41-7.
 49. Voelkel N, Cool C, Flores S. From viral infection to pulmonary arterial hypertension: a role for viral proteins. *AIDS* 2008; 3: S49- S 53.
 50. Almodovar S, Simonneau G, Humbert M at al. Association between HIV-1 nef signature sequences and HIV-related pulmonary hypertension. *Am J Respir Clin Care Med* 2008; 77 A440.
 51. Calwell RL, Gadiparti R, Lane KB et al. HIV-1 TAT represses transcription of the bone morphogenetic protein receptor-2 in U937 monocytic cells. *J Leukoc Biol* 2006; 79:192-201.
 52. Humbert M, Monti G, Brenot F, et al. Increased interleukin -1 and inteleukin -6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1628-1631.
 53. Morse JH, Barst RJ, Itseu S, et al. Primary pulmonary hipertensión in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1299-1301.

-
54. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, et al. Hepatitis C prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34:831-7.
 55. Torre D, Tambini R, Cadario F, et al. Evolution of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1579-85.
 56. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman A, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus Infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1605-15.
 57. Moorman J, Saad M, Koseif M, et al. Hepatitis C virus and the lung: Implications for therapy. *Chest* 2005; 128:2882-2892.
 58. Kcomt W, Nahavandi AA, Myaing M, et al. Hepatitis C and the Heart; to beat or not to beat. *Int J Cardiol*. 2004; 96:147-49.
 59. Cool C, Voelkel N and Bull Todd. Viral infection and pulmonary hypertension: is there an association? *Expert Rev. Resp Med*. 2011; 5: 207-216.
 60. Montani D, Marcelin AG, Sitbon O, et al. Human herpes virus 8 in HIV and non-HIV infected patients with pulmonary arterial hypertension in France. *AIDS* 2005; 19:1239-40.
 61. Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, et al. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 1996; 94: 1578-84.

-
62. Rimar S, Gillis CN, Differential uptake of endothelin-1 by the coronary and pulmonary circulations. *J Appl Physiol* 1992; 73:557-62.
 63. Hirata Y, Emori T, Eguchi S, et al. Endothelin-A receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 91:1367-73.
 64. Lal H, Woodward B, Williams KL. Investigation of the contributions of nitric oxide and prostaglandins to the actions of endothelins and sarafotoxin 6c in rat isolated perfused lungs. *Br J Pharmacol* 1996; 118:1931-8.
 65. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, et al. ET (A) and ET (B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 398-405.
 66. Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 173-202.
 67. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114:464-9.
 68. Kanmogne G, Primeaux CH, Grammas P. Induction of apoptosis and endothelin-1 secretion in primary human lung endothelial cells by HIV-1 gp120 proteins. *Biochemical and Biophysical research communications*. 2005; 1107-1115.
 69. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 1998; 11:554-9.

-
70. Kim KK, Factor SM. Membrano proliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Human Pathol* 1987; 18:1293-1296.
 71. Speich R, Jenni R, Opravil M, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991; 100:1268-1271.
 72. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respi Crit Care Med* 2008; 177:108-113.
 73. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, et al. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension. Two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:37-45.
 74. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Critic Care Med* 2003; 167:1433-1439.
 75. McLaughlin V, MGoon M. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2006; 114:1147-1431.
 76. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
 77. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthirtis Rheuma* 2005; 52:3792-3800.
 78. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCFF/AHA 2009 expert consensus documents on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert

Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and the pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1573-1619.

79. Humbert M, Coghlan G, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21:306-312.
80. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening test for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461-466.
81. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al. High N-Terminal pro- brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbón monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:284-291.
82. Sitbon O, Jais X, Le Pavec J, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with common diseases: connective-tissue diseases, HIV infection and portal hypertension. *Rev Prat* 2008; 58:2011-8.
83. Savale L, Lador F, Jais X, Montani D, et al. L'hypertension artérielle pulmonaire associée au VIH. *Revue des Maladies Respiratoires* 2012; 29:491-500.
84. Cicalini S, Almodovar S, Grilli E, Flores S. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical approach. *Clin Microbiol infect* 2011; 17:25-33.
85. Galié N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task Force on Diagnosis and

-
- Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
86. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111:3105-3111.
 87. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-1489.
 88. Cicalini S, Chinello S, Grilli E, et al. Treatment and outcome of pulmonary arterial hypertension in HIV infected patients: A review of the literature *Current HIV Research* 2009; 7: 589-596.
 89. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. The Swiss HIV Cohort Study Group. Pulmonary Arterial Hypertension Related to HIV Infection: Improved Hemodynamics and Survival Associated with Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1178–85.
 90. Pugliese A, Isnardi D, Saini A, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Infect* 2000; 40:282–4.
 91. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353:863–8.
 92. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*. 2003; 2:123-37.

-
93. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477–82.
 94. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780–8.
 95. Barst R. How has epoprostenol changed the outcome for patients with pulmonary arterial hypertension? A review of the literature. *Int J Clin Pract Suppl* 2010; 64: 23–32.
 96. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) Therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am j Respir Care Med* 2000; 78:143-153.
 97. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, Parent F, Rain B, Herve P, Simonneau. G. Pulmonary hypertension in patients human immunodeficiency virus infection: comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89:2722–2727.
 98. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:158-64.
 99. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212-7.
 100. Bathia S, Frantz RP, Severson CJ, et al. Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary

arterial hypertension receiving vasodilatador therapy. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1207-13.

101. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108:2066-9.
102. Ghofrani HA, Shermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1139-41.
103. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. The sildenafil use in pulmonary arterial hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-57.
104. Schumacher YO, Zdebik A, Huonker M, et al. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001; 15:1747-8.
105. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:99-107.
106. Galiè N, Brundage LJ, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 119:2894-2903.
107. Hoeper M, Rubin LJ. Update in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 173:499-505.
108. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin – recepto antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:119-23.

109. Galié N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371:2093-2100.
110. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33:92–98.
111. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1212-1217.
112. Galié N, Olschewski H, Oudiz R, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117:3010-3019.
113. Howard LS. Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: assessing the course of the disease. *Eur Respir Rev* 2011; 122: 236-242.
114. Grignola J, Ginés F. Mecánica del Ventrículo derecho. *Actas de fisiología*; 2000; 6:131-163.
115. Nesser HJ, Tkalec W, Patel AR, et al. Quantitation of right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography in patients: comparison with magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography. *Echocardiography* 2006; 23:666-80.

-
116. Espinosa RA, Yong R, Enciso R, et al. Caracterización de la fracción de eyección del ventrículo derecho mediante ecocardiografía. Arch Inst Cardiol Mex 1991; 61:157-61.
 117. Pellerin D, Sharma R, Elliot P, et al. Tissue Doppler, strain and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. Heart 2003; 89:9-17.
 118. Comtor JH Jr. Harvey's 1651 perfusion of the pulmonary circulation of man. Circulation. 1982; 65:1-3.
 119. Uflacker R, ed. Atlas of vascular anatomy: an angiographic approach. 2 ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins;2007.
 120. Johnson AT, Lausted CG, Bronzino JD. Respiratory System. En: Bronzino JD, ed. The biomedical engineering Handbook. 2 ed. Boca Raton: CRC Press LLC;2000.
 121. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11 ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2006.
 122. Olschewski H, Seeger W. Pulmonary hypertension pathophysiology, diagnosis, treatment, and development of pulmonary-selective therapy. Bremen: Uni-Med Science; 2002.
 123. Greyson C. Ventrículo derecho y circulación pulmonar conceptos básico. Rev Esp Cardiol 2010; 63(1):81-95.
 124. Sommer A, Dietrich R.T, Schermuly H.A, et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. Eur Respir J 2008; 32:1639–1651.

-
125. Brimioulle S, Maggiorine M, Stephanazzi J, Vermeulen F, Lejeune P, Naeije R. Effects of low flow on pulmonary vascular impedance. *Cardiovasc Res* 1999; 42:183-92.
 126. S Y Ho, P Nihoyannopoulos. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart* 2006; 92 (Suppl 1) i2–i13.
 127. Haddad F, Hunt SH, Rosenthal D, et al. Right Ventricular function in cardiovascular disease, Part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of right ventricle. *Circulation* 2008; 117: 1436-1448.
 128. Goor DA, Lillehei CW. *Congenital malformations of the heart*, 1st ed. New York: Grune and Stratton, 1975: 1–37.
 129. Sánchez-Quintana D, Anderson RH, HO SY. Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot. *Heart* 1996; 76:280-286.
 130. Dell, Italia LJ. The right ventricle: anatomy and physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 1991; 16:653-720.
 131. Zarco P, Diferencias hemodinámicas entre el ventrículo derecho e izquierdo. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52: 43-46.
 132. Badano L, Ginchina C, Easaw J, et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 27-37.
 133. López- Caudales A, Rajagopalan N, Saxena N, et al. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion. *Am J Cardiol* 2006; 98:973-977.

-
134. Kowalsky M, Kukulski T, D`Hooge J, et al. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? a study in healthy subjects. *Ultrasound in Med Biolo* 2001; 27:1087-1097.
 135. Schattke S, Knebel F, Grohmann, et al. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardio-vascular Ultrasound* 2010; 8:3-9.
 136. Rudski L, Lai W, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685-713.
 137. Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, et al. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24:691-8.
 138. Geva T, Powell AJ, Crawford EC, et al. Evaluation of regional differences in rightventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998; 98:339-45.
 139. Nesser HJ, Tkalec W, Patel AR, et al. Quantitation of right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography in patients: comparison with magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography. *Echocardiography* 2006; 23:666-80.
 140. Espinosa RA, Yong R, Enciso R, et al. Caracterización de la fracción de eyección del ventrículo derecho mediante ecocardiografía. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991; 61:157-61.

-
141. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1450-5.
 142. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, et al. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography* 2007; 24:452-6.
 143. Miller D, Farah MG, Liner A, et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:443-447.
 144. Kaul S, Tei Hopkins JM. Assessment of right ventricular function using two – dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984; 107:526-531.
 145. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Care Med* 2006; 174:1034-41.
 145. Ghio S, Klersy C, Magrini G, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int Cardiol* 2010; 140-272.
 146. Almeria C, Rodrigo L, Mataix L, Herrera D, Zamorano JL. Doppler tisular. *Monocardio* 2001; 2:62-80.
 147. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricúspide anular systolic motion. A new, rapid, and non-invasive method of evaluation right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001; 22:340-348.

-
148. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using Speckle Tracking echocardiography: Fundamentals and clinical applications. *JASE* 2010; 23: 351-366.
 149. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyasaki C, et al. Two-dimensional strain a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1247-53.
 150. Cho GY, Chan J, Leano R, et al. Comparison of two –dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006; 97:1661-6.
 151. Toyoda T, Baba H, Akasaka T, et al. Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:1234-8.
 152. Reali M, Regional right ventricular myocardial strain by echocardiographic speckle tracking distinguishes clinical and hemodynamic RV dysfunction in pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2008;14: S18-25.
 153. Stefani L, Toncelli L, Gianassi M, et al. Two-dimensional tracking and TDI are consistent methods for evaluating myocardial longitudinal peak strain in left and right ventricle basal segments in athletes. *Cardiovascular Ultrasound* 2007, 120:5-7.
 154. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle – Tracking echocardiography. A New technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 71-83.
 155. Teske A, De Boeck B, Melman P, et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image

-
- acquisition and analysis using tissue Doppler speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound* 2007; 120:5-27.
156. Matías C, Pérez de Isla L, Vasconcelos M. Speckle –tracking-derivad strain and strain –rate analysis: a technique for the evaluation of early alteracions in risght ventricle systolic funtion in patiens with systemic sclerosis and normal pulmonarty artery pressure. *J Cardiovasc Med* 2008;9:1-1.
157. Li Y, Xie M, Wang X, Lu Q, Fu M. Right ventricular regional and global systolic function is diminished in patients with pulmonary arterial hypertension: a 2-dimensional ultrasound speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar; 29:545-51.
158. Puwanant S, Priester T, Mookadam F, et al. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Echocardiograp* 2009; 10:733-737.
159. Sugiura E, Dhoi K, Onishi K, et al. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-traking strain imaging in patients with acute pulmonary tromboembolism. *J Am Soc Echocardiogra* 2009,22:1353-9.
- 160 Solarz DE, Witt SA, Glascock BJ, et al .Right ventricular strain rate and strain analysis in patients with repaired tetralogy of Fallot: possible interventricular septal compensation. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:338 –344.
161. Horton K, Meece RW, Hill BS. Assessment of the right ventricle by echocardiography: A primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22 (7):776-792.

-
162. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA; Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-56
163. Chow PC, Liang XC, Cheung EW, Lam WW, Cheung YF. New two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for assessment of systemic right ventricular function. *Heart* 2008;94:855-9.
164. Byers J, Nayak G, Ferguson M, Tribble D, Porter Ch, Decker C. Prevalence of pulmonary hypertension in asymptomatic HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. Paper presented at: 48th Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); October 25-28, 2008 Washington DC. [\[Abstract \]](#).
165. Mondy K, Gottdiener J, Overton T, Henry K, Bush T, Conley L, et al. High prevalence of echocardiographic abnormalities among HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2011; 52:378-86.
166. Petureau F, Escamilla R, Hermant C, et al. Pulmonary artery hypertension in HIV seropositive drug addicts. A propos of 10 cases. *Rev Mal Respire* 1998; 15:97-102.
167. Petipretz P, Brenot F, Azarian R, Parent F, Rain B, Herve P et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89:2722-27.
168. Martinez MA, Pavón R, Corzo J, Pastor L. Hipertensión pulmonar asociada a infección por VIH: revisión de 4 casos. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55: 673-7.

169. Valencia E, Ortega M, Guinea J, Laguna F, Moreno V, González J. Hipertensión pulmonar en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia.
170. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA, Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443-450.
171. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jaïs X, Azzedine Y, Le Pavec J, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010; 24:67-75.
172. Hemmes A, Robbins I. Sildenafil Monotherapy in portopulmonary hypertension can facilitate liver transplantation. *Liver transpl* 2009; 15:15-19.
173. Grander W, Eller P, Fuschelberger R, Tilg H. Bosentan treatment of portopulmonary hypertension related to liver cirrhosis to hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 2006: sep; 36 Suppl 3: 67-70.
174. Pelliceli AM, Barbaro G, Palmieri F, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV patients: a systematic review. *Angiology*. 2001; 52:31-41.
175. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, et al. Long term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33:92-98.
176. Fagan K, Mc Murtry and Rodman D. Role or Endothelin in lung disease. *Respir res* 2001; 2:90-101.
177. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, Saito Y, Mstsumura M, Ueda T, Temma S, Shirakami G, Imura H, Mikawa H. Plasma endothelin

-
- concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increases production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation* 1991 84: 2280-2285.
178. Von lueder T, Kjekshus H, Edvardsen T, Oie E, Urheim S, Vinge L, Skalil Ahmed M, Smiseth O, Attramadal H. Mechanisms of elevated plasma endothelin-1 in CHF: Congestion increases pulmonary synthesis and secretion of endothelin-1. *Cardiovascular research* 2004; 41-50.
179. Lerman A, Kubo SH, Tschumperlin LK, et al. Plasma endothelin concentrations in humans with end-stage heart failure and after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:849-53.
180. Staniloae C, Dupuis J, White M, et al. Reduced pulmonary clearance of endothelin in congestive heart failure: a marker of secondary pulmonary hypertension. *J Cardiac failure* 2004; 10: 427-432.
181. Bauer M, Wilkens H, Langer F, Scheider S, Lausberg H, Schaofen HJ. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105:1034-1036
182. Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1196-1200.
183. Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, Weih KA, Arthur LO, Goebel FD, et al. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J Immunol* 1993;150:4601- 4609.
184. Fiala M, Polpik W, Qiao JH et al. HIV-1 induces cardiomyopathy by cardiomyocyte invasion and gp 120, Tat and cytokine apoptotic signaling. *Cardiovasc Toxicol* 2004; 4: 97-107.

-
185. Chauhan A, Hahn S, Gartner S, Pardo C, Netesan S, McArthur J, Nath A. Molecular programming of endothelin -1 in HIV infected brain: role of Tat in up-regulation of ET-1 and its inhibition by statins. *FASEB J* 2007; 21:777-789.
 186. Hebert V, Crenshaw B, Romanoff R, Ekshyyan V, and Dugas T. Effects of HIV drug combinations on endothelin-1 and vascular cell proliferation. *Cardiovascular toxicology* 2004;4_117.131.
 187. Dhillon N, Li F, Xue B, Tawfik O, Morgello S, Busch S, and Lander A. Effect of cocaine on human immunodeficiency virus- mediated pulmonary endothelial and smooth muscle disfunction *Am J Respir Cell Mol Bio* 2011; 45: 40-52.
 188. Langleben D, Dupuis J, Langleben I, Hirsch A, Baron M, Senécal JL, Giovinazzo M. Etiology-specific endothelin-1 clearance in human precapillary pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129:689-695.
 189. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Micheal RP, Levy R, et al. 1993. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engle. J Med.* 328:1732-39.
 190. Chang H, Wu GJ, Wang SM, et al. Plasma endothelin levels and surgically correctable pulmonary hypertension . *Ann Thorac Surg* 1993; 55:450-458.
 191. Montani D, Souza R, Binkert CH, Fischli W, Simonneau G, Clozel M, Humbert. Endothelin-1/Endothelin-3 Ratio. A potential prognosis factor of pulmonary arterial hypertension. *CHEST* 2007; 131:101-108.
 192. Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Igawa O, Hisatome I , et al. Plasma endothelin-1 levels and clinical correlates in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2003;9:318-24.

-
193. Pol S, Soriano V. Management of chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008;47:94-101.
194. Guiltinan AM, Kaidorova Z, Custer B, Orland J, Strollo A, Cyrus S et al. Increased all-cause, liver, and cardiac mortality among hepatitis C virus-seropositive blood donors. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 743-750.
195. Pérez-Latorre L, Sánchez-Conde M, Rincón D, Miralles P, Aldámiz-Echevarría T, Carrero A, Tejerina F, Díez C, Bellón JM, Bañares R, Berenguer J. Prediction of Liver Complications in Patients With Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis With and Without HIV Coinfection: Comparison of Hepatic Dec 19. Venous Pressure Gradient and Transient Elastography *Clin Infect Dis*. 2013; 2.
196. De Castro I, Micheloud D, Berenguer J, Gúzman- Fulgencio M, Catalán P, Miraller P, Alvarez E, López JC, Cosín J, Lorente R, Muñoz- Fernández A, Resino S. Hepatitis C virus infection is associated with endothelial dysfunction in HVI/ hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2010, 24:2059-2067.
197. G Notas, Xidakis G, Valatas V, Kouroumalis A, and E Kouromalis. Levels of circulating endothelin-1 and nitrates/nitrites in patients with virus-related hepatocellular carcinoma. *Journal of Viral Hepatitis* 2001; 8: 63-69.
198. Isobe H, Satoh M, Sakai H. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with cirrhosis and esophageal varices. *J Clin Gastroenterol* 1993; 23:681-688.
199. Moller S, Emmeluth C, Henriksen JH. Elevated circulating plasma endothelin-1 concentrations in cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 19: 285-290.

-
200. Raymond RJ, Hinderliter AI, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, De Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-1219.
201. Olivari MT, Fiorentini C, Guazzi P. Pulmonary hemodynamics and right ventricular function in hypertension. *Circulation* 1978; 57:1185-1190.
202. Caso P, Galderisi M, Cicala S, Cioppa C, D'Andrea A, Lagioia G et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:970-7.
203. Lindqvist P, Waldenström A, Wikström G, Kazzam E. Right ventricular myocardial isovolumic relaxation time and pulmonary pressure. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006; 26:1-8.
204. Brechet N, Gambotti L, Lafitte S, Roudaut R. Usefulness of right ventricular isovolumic relaxation time in predicting systolic pulmonary artery pressure. *European Journal of Echocardiography* 2008; 9: 547-554.
205. Zimbarra Cabrit I, Ruísánchez C, Grapsa J, Dawson D, North B, Pinto F, Gibbs Simon and Nihoyannopoulos P. Validation of the isovolumetric relaxation time for the estimation of pulmonary systolic arterial blood pressure in chronic pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2013; 14: 51-55.
206. Puwanant S, Park M, Popovic Z, Tang W, Farha S, Deepa G, Sharp J, Puntawangkoon J, Loyd J, Erzurum S and Thomas J. Ventricular Geometry, Strain, and rotational Mechanics in Pulmonary Hypertension *Circulation* 2010; 121:259-266.

-
207. Pirat B; McCulloch M; Zoghbi W. Evaluation of global and regional ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol* 2006;98:699-709.
208. Pouler H, Lefevre J, Van Mechelen H, Charlier AA, Free-wall shortening and relaxation during ejection in the canine right ventricle. *Am J Physiol* 1980.
209. Oxborgouh D, Shave R, Warburton D, Willians K, Oxborough A, Charlesworth S, ould H, Hoffman M, Birch K, George K. Dilatation and dysuntion of the right ventricle immediately after ultraendurance exercise. *Cir Cardiovasc Imaging* 2011; 4:253-263.
210. Meris A. Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Kilmusina J, et al. Timing and magnitude o regional right ventricular function: a speckle tracking derived strain study of normal subject and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogra* 2010;23:823-31.
211. Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, and Michel Ovize. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Physiol* 2003;285: 842-847.
212. Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, et al. Utility of right ventricular free Wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *JASE* 2011; 24:1101-8.
213. Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, Ryo K, Emoto N, Kawai H, Hirata K. Efficacy o right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. *Circ J* 2013;77: 756-763.

-
214. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (6):1021-27
215. Galié N, Rubin L, Simonneau G. Developing a Heart Score: Next steps. *Am J Cardiol* 2012; 110: 49-51.
216. Cracowski L, Leuchte H. The potential of biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 110: 32S–38S.
217. Vizza CD, Letizia C, Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Gambardella C, Nona A, Papa S, Marcon S, Mancone M, Iacoboni C, Riccieri V, Volterrani M, Fedele F. Relationship between baseline ET-1 plasma levels and outcome in patients with idiopathic pulmonary hypertension treated with bosentan. *Int J Cardiol*. 2013; 167:220-4.
218. Hiramoto Y, Shioyama W, Higuchi K, Arita Y, Kuroda T, Sakata Y, Nakaoka Y, Fujio Y, Yamauchi-Takahara K. Clinical significance of plasma endothelin-1 level after bosentan administration in pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol* 2009; 53:374-80.
219. Emdin M, Marini C, Passino C. Right ventricular overload and cardiovascular neuroendocrine derangement in systemic sclerosis. *Eur Heart J* 2011; 6:68-73.
220. Coral-Alvarado P, Quintana G, Garcés MF, Cepeda LA, Caminos JE, Rondon F et al. Potential biomarkers for detecting pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2009; 29:1017-24.
221. Ciurzynski M, Bienias P, Irzyk K, Kostrubiec M, Bartoszewicz Z, Siwicka M, Stelmaszczyk-Emmel A, Gorska E, Demkow U, Pruszyk P. Serum endothelin-1 and NT-pro BNP, but not ADMA, endoglin and TIMP-1 Levels,

reflect impaired right ventricular function in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2013; 33(1):83-9.

222. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiography index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9(6): 838-47.
223. Dambauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, Palecek T, D'hooge J, Bijnens B, Rademakers F, Sutherland GR. The evaluation of pulmonary hypertension using right ventricular myocardial isovolumic relaxation time. *JASE* 2005 Nov; 18(11):1113-20.
224. Fahmy Elnamany M, Abdelraouf Dawood A. Right ventricular myocardial isovolumic relaxation time as novel method for evaluation of pulmonary hypertension: correlation with endothelin-1 levels. *JASE* 2007; 20:462-9.

ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO 1.

FICHA DE LA RECOGIDA DE DATOS DE PACIENTES VIH POSITIVO ASINTOMÁTICOS QUE ACUDEN A CONSULTA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

1. FILIACIÓN:

Nº HªCIª:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Sexo: Varón Mujer

IMC:

2. ANAMNESIS DEL VIH

Tiempo de evolución de la infección

Estadio del VIH

Co-infecciones

1) VHC con tratamiento sin tratamiento.....

2) VHB

Grupo de riesgo:

1. ADVP
2. Homosexual
3. Heterosexual
4. Transexual

Años de tratamiento antirretroviral

Tipo de antirretrovirales

1. Inhibidores de la Proteasa
2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos
3. Inhibidores de la integrasa
4. Análogos de nucleósidos

5. Emtricitabina

6. Tenofovir.

3. ANAMNESIS CARDIOLÓGICA

Factores de riesgo cardiovascular

1. Tabaquismo
2. Dislipemia
3. Hipertensión arterial
4. Diabetes Mellitus

Enfermedades cardiológicas previas

1. Cardiopatía isquémica.
2. Valvulopatía
3. Endocarditis

Clase funcional NYHA

I II III IV

4. PRUEBAS DE LABORATORIO

1. Hemograma
2. Perfil lipídico
Colesterol total LDL HDL Triglicéridos
3. Linfocitos CD4+ Carga viral: detectable indetectable CD+Nadir

5. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARIAS PARA ESTUDIO ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

1. Insuficiencia tricúspide:
leve..... moderada..... severa.....
2. Presión sistólica de arteria pulmonar:
leve..... moderada..... severa.....
3. Resistencia vascular pulmonar
4. Tamaño de la vena cava inferior
5 mmHg 10 mmHg 15mmHg 20 mmHg

5. Ventrículo derecho
DDB..... DDM..... DDL.....
6. Área Aurícula derecha en eje 4 cámaras apical.
7. Función diastólica del VD a través del llenado tricúspide por DTI : Tiempo de relajación isovolumétrica.
8. Cambio de área fraccional: Diámetro diastólico y sistólico del VD.
9. TAPSE (tiempo de excursión del anillo tricúspide) para valorar la función sistólica del ventrículo derecho.
10. Doppler tisular: Pisco sistólico del anillo tricúspide.
11. Función ventricular izquierda por método de Teichholz.
FEVI < 50% FEVI > 50%

6. STRAIN LONGITUDINAL POR SPECKLE TRACKING

1. Cierre de la válvula pulmonar, desde el inicio de la onda Q en el ECG
2. Strain longitudinal de la pared lateral en sus segmentos:
Basal..... medio..... apical.....

7. NORMAS PARA LA EXTRACCIÓN DE MUESTRA DE SANGRE DE ENDOTELINA.

1. Se debe realizar mediante punción venosa.
2. Extraer una muestra de sangre de 10 ml en un tubo con EDTA
3. Congelar inmediatamente la sangre tras la extracción
4. Centrifugar la muestra a 1000g durante 15 min.
5. Conservar a 80° hasta el día del ensayo

ANEXO 2.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DE LA ENDOTELINA-1.

Correlación de la función sistólica del ventrículo derecho evaluada por ecocardiografía y los niveles plasmáticos de endotelina en pacientes VIH positivo con hipertensión pulmonar

Objetivo:

Evaluar el nivel de endotelina plasmática con parámetros de disfunción sistólica obtenidos mediante ecocardiografía tradicional y nuevas técnicas diagnósticas (Speckle Tracking).

METODOLOGÍA

Población de estudio: Se incluirán en el estudio todos los pacientes VIH positivo con presión sistólica de arteria pulmonar mayor de 35 mmHg y un grupo control de pacientes VIH positivo sin hipertensión pulmonar (proporción 1:2). La estimación global es de 120 pacientes.

Plan de trabajo: Los pacientes serán reclutados en el Servicio Enfermedades Infecciosas del Hospital Carlos III. Su médico responsable les informara de las características del estudio y se les dará para firmar un consentimiento informado (Anexo 3). Se les citará para la realización de un ecocardiograma transtorácico en la Unidad de Imagen Cardiológico del Hospital Carlos III. La prueba tiene una duración aproximada de 30 minutos, es completamente no invasivo, y no requiere el empleo de radiación ionizante.

A todos los pacientes se les tomará una muestra de sangre de una vena periférica para las determinaciones de endotelina. Las concentraciones plasmáticas se determinarán mediante radioinmunoanálisis. Se utilizará sangre obtenida con motivo de una analítica de control ordinario.

Análisis estadístico: todos los datos se recogerán en una base de datos informatizada. Posteriormente serán transferidos a un programa de análisis estadístico para su evaluación. Este programa será el paquete estadístico SPSS y la base de datos el programa Excel. El análisis de los datos se realizará empleando los test habituales para datos cualitativos y cuantitativos.

FINANCIACIÓN

Se trata de un estudio diseñado y propuesto por los investigadores que no cuenta con financiación alguna, pero sí con la colaboración de Actelión para la determinación de los valores de endotelina.

ANEXO 3

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Correlación de la función sistólica del ventrículo derecho a través de parámetros ecocardiográficos y endotelina en pacientes VIH positivo con hipertensión pulmonar

Apreciado Sr / Sra:.....

Usted ha sido estudiado el Servicio de Enfermedades Infecciosa y Cardiología

El avance constante en las técnicas de imagen cardiaca hace que en la actualidad dispongamos de técnicas de imagen especiales que podrían ayudarnos a detectar precozmente, a usted o a otras personas, si padece o no afectación cardiaca: la ecocardiografía consiste en el empleo de ultrasonidos para visualizar la morfología y función del corazón empleando los últimos avances tecnológicos para evaluar la función ventrículo derecho.

Le proponemos participar en un estudio para evaluar la correlación de distintos parámetros ecocardiográficos y la endotelina.

Si usted acepta debe saber lo siguiente:

1. Sus datos serán tratados de forma totalmente confidencial.
2. Se le realizará un ecocardiograma. La duración del mismo es de aproximadamente 30 minutos, no es una prueba dolorosa y no es invasiva. No hace falta administrar ningún tipo de medicamento ni de contraste.
3. Se extraerá una muestra de sangre de vena periférica.

Todos sus datos serán manejados de forma confidencial, según las directrices de la las directrices de la Ley 15/99 Protección de Datos de Carácter Personal. Su nombre, apellidos y número de identificación no serán empleados. En su lugar será asignado un código para garantizar su anonimato y garantizar la confidencialidad.

Por favor, firme al final de la página si está de acuerdo con lo siguiente:

- He leído y comprendido la información escrita que me han entregado.
- He tenido la oportunidad de hacer preguntas y discutir esta prueba con los médicos
- Mis preguntas han sido respondidas de forma satisfactoria.
- He recibido información suficiente del estudio y de la prueba a realizar.
- Sé que tengo libertad para no realizar la prueba propuesta, sin que ello implique ningún perjuicio en el seguimiento posterior.

- Estoy de acuerdo en que mi consentimiento por escrito y otros datos estén a disposición del Hospital y del proyecto de investigación clínico en el que estoy participando, pero siempre respetando la confidencialidad y la garantía de que mis datos no estarán disponibles públicamente de forma que pueda ser identificado.
- Yo doy mi consentimiento libremente para participar en este estudio.

Fecha: -----

Nombre: -----

Firma: -----

Firma Dr. -----

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar (Dana Point 2008)	12
Tabla 2. Valores normales de referencia del strain longitudinal del VD	48
Tabla 3. Características basales de toda la población estudiada VIH+.....	68
Tabla 4. Factores que incrementan el riesgo de HAP en paciente VIH+	70
Tabla 5. Factores asociados con HAP en pacientes que han recibido TARGA.....	72
Tabla 6. Características basales de la población y diferencia entre los diferentes grupos.	73
Tabla 7. Factores asociados con el incremento de ET-1 (Análisis univariante).....	76
Tabla 8. Factores asociados con el incremento de ET-1 (Análisis multivariante).....	77
Tabla 9. Características ecocardiográficas basales de toda la población y diferencia entre grupos	79
Tabla 10. Predictores ecocardiográficos como expresión de disfunción del VD asociados a la disminución del SLPLVD	81
Tabla 11. Correlación entre el SLPVD y otros parámetros ecocardiográficos .	82
Tabla 12. Correlación de la ET-1 y parámetros ecocardiográficos.....	83

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Historia natural del VIH. Evolución de la carga viral, cifra de linfocitos CD4+ y sintomatología clínica	8
Figura 2. Patogénesis de la HAP ..	14
Figura 3. Esquema que muestra la progresión de la enfermedad vascular pulmonar y su efecto sobre la función del VD ..	16
Figura 4. Patogénesis de la HAP en el VIH	20
Figura 5. Mecanismo del sistema de la endotelina	22
Figura 6. Esquema de resultados a largo plazo para mejorar el pronóstico de los pacientes	24
Figura 7. Cuantificación de la PSAP a través de la IT con el Doppler continuo	27
Figura 8. Aplanamiento septal del VI en un eje corto bidimensional como signo indirecto de sobrecarga sistólica por HAP	28
Figura 9. Dilatación de la AD, como signo de aumento de presión en AD en un eje apical 4 cámaras	28
Figura 10. Esquema del algoritmo diagnóstico ante la sospecha de HAP, todas las pruebas específicas que caracterizan la HP	29
Figura 11. Clasificación hemodinámica de la HAP	30
Figura 12. Estructura anatómica del VD	38
Figura 13. Orientación de las fibras miocárdicas del VD	39
Figura 14. Mecanismo fisiológico de contracción del VD	40
Figura 15. Cuantificación del CAF	43
Figura 16. Cuantificación del desplazamiento sistólica del anillo tricúspide	44
Figura 17. Cuantificación de la onda sistólica por DTI en el anillo tricúspide	45

Figura 18. Seguimiento de los puntos brillantes mediante speckle tracking	46
Figura 19. Strain en sístole	47
Figura 20. Curva de deformación longitudinal del VD	47
Figura 21. Curvas del strain longitudinal de la pared libre del VD en la HAP	49
Figura 22. Curvas del strain longitudinal de la pared libre del VD en sus segmentos basal, medio y apical	65
Figura 23. Prevalencia de HAP en pacientes VIH+ seguidos en consulta y clasificación según la severidad	69
Figura 24. Prevalencia de HAP según los diferentes fármacos antirretrovirales	71
Figura 25. Niveles de ET-1 entre los diferentes grupos analizados	74
Figura 26. Comparación de los niveles de ET-1 según el grado de HAP	75
Figura 27. Diferencia del SLPLVD entre grupos	80

SUMMARY

SUMMARY

1. INTRODUCTION

Pulmonary Arterial Hipertension (HAP) is a progressive and devastating disease with a complex and heterogeneous nature. Its symptoms are increasingly severe and debilitating carrying to a poor prognosis. It is characterized by a significant remodeling of the pulmonary vasculature, thickening of the middle layer and the presence of plexiform lesions that increase pulmonary vascular resistance (PVR) impairing diastolic and systolic function of the right ventricle (RV). The prevalence of PAH in HIV infected patients is increased compared with the general population. However, the patophysiological mechanism of PAH in those patients is not completely understood. It is established that the virus itself develops a very important role, although the presence of a genetic basis and one or more precipitating factors is necessary. On the other hand, it is believed that the chronic inflammatory response induced by HIV, produces the release of cytokines such as endoteline-1 (ET-1), interleukin 1- β , tumoral necrosis factor and interleukin-6 that are involved in the pathogenesis of the disease.

In the past 10 years, ET-1 has been pointed as an important mediator of tone and vascular structure. It plays a major role in the pathogenesis of PAH participating in a variety of cellular events such as vasoconstriction and tissue hypertrophy, fibrosis, inflammation and neurohormonal activation leading to increased PVR. There is controversy about an increased level of ET-1 in HIV + patients and its clinical impact.

2. HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

2.1. HYPOTHESIS

1. The prevalence of HAP among HIV positive patients is increased. HAP can be early detected by echocardiography in this population.
2. HIV infected patients have elevated levels of ET-1.
3. Analysis of myocardial deformation by speckle-tracking is a technique able to predict changes in RV systolic dysfunction in HIV-infected patients.

2.1. OBJECTIVES

1. To study the prevalence of PAH in HIV positive patients among regular follow-up. As well as study risk factors associated with the presence of HAP in this population.
2. Compare the levels of ET-1 in three groups of subjects: HIV infected patients with PAH; HIV + without PAH and healthy controls.
3. To evaluate whether myocardial deformation analysis by speckle-tracking is useful for the study of RV systolic function and changes induced PAH.

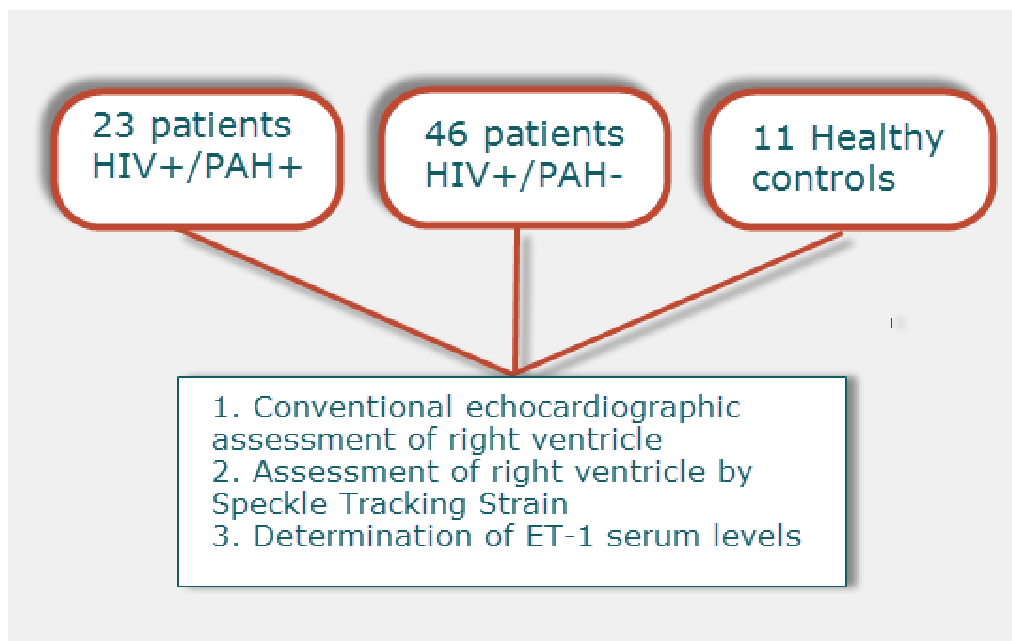
3. MATERIAL AND METHODS

Design

The present thesis was performed in two phases

The first phase was a transversal descriptive study. HIV-patients attending the outpatient clinic of Hospital Carlos III in Madrid between October 2009 to April 2011 were invited to participate in the study. In every patient a TTE was performed and epidemiological, clinical data, cardiovascular risk factors, HIV related variables, hepatitis B (HBV) and/or hepatitis C (HCV) current or previous chronic infection was recorded from clinical charts

In the second phase a prospective case-control study was performed. HIV infected patients with HAP were selected (HIV+/PAH+). For every patient two HIV+ controls were choose (HIV+/PAH-). Another control group of healthy volunteers was also choose (HIV-/PAH-). The relationship between groups HIV /PAH + and HIV/PAH- was 2:1. Patients were matched by age, sex, risk group and viral load, the control group only by age and sex (Figura 1).



Statistical analysis

All collected data were input into an Excel database and later exported for statistical analysis in SPSS version 10.0. (Statistical Package for the Social Sciences; Inc. Chicago, Illinois, EE.UU.). Qualitative variables were expressed in absolute frequencies and percentages and quantitative variables were described as median and interquartile range (IQR). The comparison among qualitative variables was performed with Pearson-X², Yates's correction of Fisher's exact test. Quantitative variables were compared using non-parametric tests. To investigate the associations among the independent variables and the dependent one (PAH) a univariant logistic regression analysis was carried out.

All the relevant variables (clinical variables or those found to achieve a $p < 0.1$ at the univariate analysis) were then studied by a multivariate logistic regression analysis following Backward's method. Odds ratio (OR) was estimated for all comparisons with a confidence interval of 95% (CI 95%). To compare quantitative echocardiographic variables of more than two groups ANOVA 1 factor with Bonferroni post-hoc contrast was used. Correlations between quantitative variables were calculated using the Spearman correlation coefficient.

4. RESULTS

4.1 Prevalence of pulmonary Arterial Hypertension

A total of 392 patients (83.4% men) were selected for the study. Most of them have been HIV infected by sexual contact (53.2% MSM and 16.2% heterosexual). Another 30.1% were former drug addicts (IDU). Median age when TTE was performed was 46.9 years (IQR 41.3-51.7). Median duration of infection was 13 years (6-19). Regarding HIV infection, median CD4 cell count was 577 cells/ μ l (405-779), and median nadir CD4 cell count was 277 (161-400). Overall, 84.1% of patients were on HAART and 76.2% had undetectable viral load. Overall 39 (9.9%) patients had PAH diagnosed by ETT. In three of them, right heart catheterization was performed and the diagnosis was confirmed. PAH was mild in 25 patients (6.4%), moderate in 11 (2.8%) and severe in 3 (0.8%).

In the univariate logistic regression analysis factors associated with PAH were: female gender, being former IDU, having detectable HIV-RNA and having chronic hepatitis C (CHC). In the multivariate logistic regression analysis female gender (OR 2.9 CI 95% 1.04-8.3), detectable HIV viral load (OR 3.3 95% CI 1.04-10) and CHC (OR 3.1 95% CI 1.2-8.2) were associated with PAH.

4.2. Comparison of ET-1 levels between the different groups of patients according to the severity of PAH

The ET-1 levels were between 0.01 and 9.3 pg / ml, with a median of 1.08 pg / ml. We observed lower levels of ET-1 in HIV-negative patients: 0.71 pg / ml (IQR 0.54 to 0.94) compared with the control group without PAH HIV: 1.13 (IQR 0.87 to 1.38); $p = 0.005$ and HIV + patients with HAP 1.16 (IQR 0.86 to 2.37); $p = 0.003$. In HIV-infected patients, we observed a trend to higher values of ET-1 in patients with PAH. However, this difference was not statistically significant ($p = 0.27$). When stratifying patients according to the severity of PAH. We observed that patients with mild PAH had a median of ET-1 0.94 pg / ml (IQR 0.78 to 1.42), those with moderate PAH of 1.69 pg / ml (IQR 1.08 to 2, 14) and severe 2.94 pg / ml (IQR 1.81 to 6.33).

4.3. Results of the analysis of myocardial strain derived from speckle-tracking echocardiography and traditional techniques

The median value of the systolic peak of the LSLWRV was -20% (IQR -16 to -24). The LSLWRV was higher in the controls compared with the groups of HIV/PAH- and HIV/PAH+ patients (-26% [IQR -29]; -21% [IQR -17 to -25]; and -19% [IQR 16-22]; $p=0.03$ and $p=0.01$ respectively). Among the HIV+ patients we found no significant differences when these two groups were compared. The TAPSE was the only echocardiographic variable that showed a significant correlation with the values of LSLWRV ($R= 0.32$; $p < 0.01$). No differences were found among the rest of the echocardiographic variables, such as the PSAP, PRVP, CFA and the systolic S` wave

The ET-1 biomarker correlated with echocardiographic parameters, we observed a strong inverse correlation with both conventional parameters TAPSE ($r= -0.31$; $p < 0.01$ IC -0.51 to -0.07) and FAC ($r= -0.23$; $p=0.01$ IC -0.45 to -0.17) such as the LSFWRV

($r=-0,38$; $p=0,001$ IC (-0,58 to - 0.14) Also significantly correlation with IRVT, a diastolic function parameters, was observed ($r = 0.25$; $p = 0.02$) IC (0,03 to 0.44).

5. DISCUSSION

The prevalence of PAH measured by TTE in this cohort where most of the patients are well-controlled is around 10%. This is considerably higher of what has been previously described in the literature (around 0.5%). Several circumstances can explain this finding. Firstly, former studies have included in the analysis only symptomatic patients. In contrast, we performed TTE to all the patients that came to our clinic for a routine control. Thus, most of the patients in our group were asymptomatic. Previous studies might misdiagnose mild and preclinical cases of PAH. Early detection of PAH is essential as it could be followed by early treatment and amelioration of the negative prognosis of PAH. On the other hand, most studies have been evaluating the presence of PAH by hemodynamic measurements through a right heart catheterization. It is well known that TTE tends to overestimate the cases of PAH. For instance, Mondy et al, described a prevalence of 50% of PAH measured by TTE in HIV positive patients. It should be highlighted that TTE is an inexpensive and innocuous technique, easy to perform and it provides useful information about the possible presence of PAH and the right ventricle anatomy and function. In the univariate analysis we found more PAH in women, IDUs, CHC and patients with detectable HIV. In the multivariate analysis CHC, detectable HIV-RNA and female gender were associated with PAH.

In our cohort, the means of ET -1 plasma levels are comprised between 0.01 and 9.3 pg / ml , with a median of 1.08 pg / ml. HIV patients whether they had or not HAP, had higher levels of ET- 1. Our findings are corroborated by other studies. While comparing the levels of ET-1 globally in HIV patients with and without PAH, we observed no statistically significant difference, we did observe a clear relationship between the severity of PAH and levels of ET-1. Failure to find

differences between the first two groups may be due to small sample size or prevalence of mild cases of PAH. Regarding the relationship between the different degrees of severity of PAH and plasma levels of ET- 1 highlights that patients with severe PAH have higher levels (2.9 pg/ml) compared with those with moderate PAH (1, 69 p / ml) and mild (0.94 pg / ml). Thus, with increasing severity of PAH, plasma ET-1 concentration is increased, reflecting a greater endothelial damage in patients with severe PAH.

In our cohort, on the one hand, the HIV/PAH+ group presented a lower LS compared with the control group. These results obtained may be explained by the anatomy of the RV. The RV presents a thin wall that gives it great capacity for distension and for accommodating large volumes, and that allows it to pump the same volume of blood as the LV. However the RV only performs 25% of the ventricular work due to the low resistance of the pulmonary vasculature. The RV is very sensitive to the changes in the post-loading. An increase of this loading leads to the hypertrophy of the lateral wall of the RV, followed by the dilatation of its cavities and an alteration of its contractility, specifically of the longitudinal fibres, possibly resulting in the failure of the RV. In agreement with previous studies, this study demonstrates the usefulness of assessing the LSLWRV. Results similar to ours have been published, although not in the context of HIV. Pirat et al. confirm that the LS and SR of the lateral wall and of the interventricular septum are lower in the group of patients with PAH. On this point, the value of the LS in the basal segment of the lateral wall of the RV was different depending on whether the PAH was classified as light, moderate or severe; the patients with severe PAH presented worse values. On the other hand, the HIV/PAH- patients also presented values of LS that were lower than those of the healthy controls. These data contribute additional information about the HIV+ population that may be at risk of developing PAH. The measurements obtained by ST to assess the systolic function of the RV correlate significantly with those obtained by conventional techniques, in particular by

the TAPSE. This is the first study in this group of HIV/PAH+ patients that correlates the variables of systolic function of the RV by means of traditional techniques, with the LS measured by ST.

6. CONCLUSIONS

- The prevalence of PAH in our series is higher of what has been previously reported. HCV co-infected patients and those with poor control of HIV have the highest risk for having HAP.
- HIV positive patients have higher levels of ET-1 than healthy volunteers. Levels of ET-1 increase with PAH severity.
- HIV positive patients with or without PAH have lower SLPLVD values compared with HIV negative population.
- ST is an important tool for predict HIV patients that can develop PAH. TAPSE and SLPLVE are useful for assessing RV systolic function
- Levels of ET-1 are associated with systolic RV values (TAPSE, CAF and SLPLVD).