

11205
20
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION CIENTIFICA

ASOCIACION ENTRE ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLIPIDOS Y ALTERACIONES
CARDIACAS EN EL LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

C A R D I O L O G I A

P R E S E N T A E L :

DR. JORGE LUIS DIOSDADO SALAZAR

MEXICO, D. F.

1992

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

I. Introducción	1
A. Afección pericárdica	2
B. Afección miocárdica	4
C. Afección valvular	9
D. Afección coronaria.	15
E. Anticuerpos antifosfolípidos	18
II. Planteamiento del problema	34
III. Justificación.	34
IV. Objetivos	35
V. Metodología.	36
VI. Resultados.	38
VII. Discusión.	42
VIII. Conclusiones.	46
Bibliografía.	48

R E S U M E N

La afección cardíaca en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un hecho ya conocido desde principios de este siglo, según los reportes de Osler y, Libman y Sacks entre otros. En los últimos años se ha hecho un énfasis especial a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en la patogenia de las lesiones cardiovasculares asociadas en esta entidad. Los objetivos de este estudio fue determinar la incidencia de lesiones cardíacas en pacientes con LES, asociar éstas con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y conocer el isotipo predominante.

Se estudiaron 42 pacientes con diagnóstico de LES a quienes se les realizó búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos a través de anticuerpos a cardiolipina, presencia de VDRL y/o alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado. Se sometieron a prueba de esfuerzo y estudios ecocardiográfico para valorar alteraciones cardíacas.

Se encontró una prevalencia de alteraciones cardíacas en el 35% de los pacientes estudiados. Aunque no hubo relación estadísticamente significativa, al analizar las lesiones encontradas, el predominio de pacientes con presencia de anticuerpos antifosfolípidos y cardiopatía fue evidente.

Concluimos que la patología cardíaca en el LES es de gran relevancia, sobre todo cuando se asocia a los anticuerpo antifosfolípidos.

I. INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con afección orgánica múltiple, de etiología desconocida, y es el corazón uno de los órganos afectados en forma importante en esta patología (1).

Las primeras descripciones de LES fueron por alteraciones cutáneas tales como las referidas por Biett en 1828, Hebra en 1845, Cazenave 1851 y Kaposi en 1872 (2). Muchos autores consideran a Osler como el primero en describir las lesiones cardíacas referidos en sus artículos de las enfermedades del Grupo Eritematoso a fines del siglo pasado y principio de éste, y describió, además, la presencia de endocarditis y pericarditis (2,3). Posteriormente en 1924, Libman y Sacks describieron la endocarditis verrugosa no bacteriana la cual es claramente distinguible de la enfermedad reumática y de la endocarditis infecciosa (2). Esta descripción fue la primera evidencia de afección valvular cardíaca.

Gross (1932, 1940) describió la patología cardíaca con más detalle, agregando a la endocarditis, el significado de las lesiones pericárdicas y miocárdicas en esta entidad, por lo que la afección en el corazón fue considerada como PANCARDITIS (3,4).

En 1959, Shearn, reporta los hallazgos cardiovasculares

en 83 pacientes con LES encontrando en parte de ellos anomalías cardíacas tales como soplos (70%), hipertensión arterial sistémica (27%), crecimiento cardíaco (30%), electrocardiograma anormal (62%) o una combinación de estos factores (2).

Dado los múltiples estudios que se han realizado para la búsqueda de patología cardíaca en el LES, se realizará una revisión de los mismos según las estructuras cardíacas estudiadas.

A. AFECCION PERICARDICA

La presencia de pericarditis diagnosticada clínicamente es tan baja como del 25%, ya que en las autopsias la frecuencia con la que se encuentra es del 62%, lo que sugiere que gran parte de las pericarditis cursan asintomáticas (3).

En 1949, Curtis et al. publican dos casos de derrame pericárdico con dificultad clínica para su diagnóstico (5) y en 1959, McCuiston et al. hacen hincapié entre la diferenciación entre la pericarditis idiopática de la pericarditis lúpica (6).

El tamponade cardíaco es una manifestación excepcional de la enfermedad; ya que solo un 0.8% de las pericarditis evolucionan a esta entidad (3). Ehrenfeld et al. en 1989 publica dos casos de pacientes con tamponade como manifestación inicial del LES y sugiere que la pericardiocentesis en el LES deberá ser sólo realizada si pone en peligro la vida o se tratase de una pericarditis purulenta, dado que la muerte por laceraciones ventriculares o coronarias son posibles (7). Por otro lado, Leung en 1989 reporta un caso de tamponade cardíaco hemorrágico, media hora después de la administración de un bolo de heparina, previa a la hemodiálisis; encontraron como origen del sangrado, una vasculitis epicárdica. El tiempo de desarrollo del tamponade cardíaco sugirió que el uso de la heparina probablemente inició el sangrado a partir de estos vasos vasculíticos. Este es el primer caso reportado de tamponade cardíaco inducido por heparina que complica a la vasculitis epicárdica en LES (14).

Los indicadores ecocardiográficos del Tamponade Cardíaco incluyen: colapso atrial derecho, colapso espiratorio ventricular derecho y movilidad septal paradójica. Generalmente el tamponade se presenta con grandes derrames; sin embargo, puede ocurrir con pequeños a moderados volúmenes de líquido en el espacio pericárdico (3).

El líquido pericárdico, en la pericarditis lúpica, es un exudado de claro a hemorrágico con glucosa normal, numerosos leucocitos polimorfonucleares, células LE, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antiDNA, factor reumatoide y complejos inmunes. Al tratarse de una pericarditis purulenta, los gérmenes aislados han sido el S. aureus y M. tuberculosis (3).

Chia et al. en 1981, reportó engrosamiento pericárdico a través de ecocardiografía en un 29% de los pacientes con LES (3).

B. AFECCION MIOCARDICA

La afección miocárdica ya fue referida en algunas series de revision en las decadas 40 y 50 de este siglo (2,4); sin embargo, los estudios realizados en busca de alteraciones de la función ventricular fueron hasta finales de los años 70's.

En 1976, Strauer en Alemania, encontró durante estudios de cateterismo en 5 pacientes con LES, las siguientes alteraciones: 1) aumento de las presiones diastólicas izquierdas y derechas, 2) disminución del gasto cardíaco,

volumen latido, fracción de expulsión, índices de contractilidad, y del volumen diastólico ventricular izquierdo, y 3) disminución de la vasodilatación coronaria inducida farmacológicamente. Estos resultados demostraron una mala función de bomba, con contractilidad disminuida y baja reserva coronaria en pacientes con LES, quienes no tenían evidencia clínica de disfunción miocárdica (8).

Por otro lado, Del Río et al. en 1978 (9), realizaron un estudio no invasivo en 25 pacientes con LES, comparándolas con 22 pacientes controles sanos para evaluar el "performance" ventricular izquierdo, sin presencia clínica de disfunción cardíaca. Los resultados obtenidos fueron un tiempo de eyección ventricular izquierda más corto, con un tiempo de pre-eyección prolongado, así como una relación periodo de pre-eyección/periodo de eyección aumentado.

En 1979, Ito et al. encontraron crecimiento de las cavidades cardíacas, disminución de la fracción de expulsión en los pacientes con pericarditis, por lo que sugirió una asociación entre pericarditis y miocarditis para producir disfunción sistólica. Observaron además, que en pacientes normotensos la dilatación de las cavidades y la función miocárdica retornó a lo normal cuando la pericarditis fue abatida, lo que no sucedió con los pacientes hipertensos (3).

Kou-Ching en 1981 (3) encontró que la función miocárdica empeoró significativamente con los factores de riesgo tales como hipertensión arterial sistémica, anemia e insuficiencia renal.

En 1982, Kohler reportó un aumento de la presión capilar pulmonar y del índice cardiaco durante el ejercicio por lo que sugirió la presencia de una disfunción diastólica pero con función sistólica normal (3).

El reconocimiento clínico de la miocarditis es difícil, hecho que ya había sido comentado por Shearn en su estudio realizado en 1959 (2). La frecuencia de diagnóstico clínico de la miocarditis es bajo, 10%, comparado con los hallazgos en autopsia que llegan hasta un 40% (3).

La asociación entre miocarditis y miositis con anticuerpos de ribonucleoproteínas elevados fue reportado por Dorenstein en 1973 (10). Inicia tratamiento con esteroides y en algunos agregó azatioprina; sin embargo, la respuesta fue mejor en la miositis. Stevens, en una publicación de 1988 (11) comenta que la verdadera miocarditis lúpica es menos frecuente y en su experiencia, está significativamente relacionada a la miositis esquelética por un lado y a los anticuerpos antirribonucleoproteína circulantes por el otro.

La biopsia endomiocárdica revela invasión perivascular e intersticial por mononucleares entre la degeneración miocárdica, fibrosis y cicatriz en muchos casos (3).

En los últimos años se han realizado estudios para buscar las alteraciones en la función ventricular en los pacientes con LES, a través de ecocardiografía.

En 1987, Kayoko et al. evaluaron la función cardíaca durante la actividad del LES, antes de la esteroidoterapia y reexaminados posteriormente durante la inactividad. Realizó además, determinación de antiDNA para buscar asociación con disfunción cardíaca durante la actividad en 14 pacientes. Efectuó un primer examen ecocardiográfico antes del inicio del uso de esteroides; y un segundo examen durante la etapa inactiva (promedio 24 meses), sólo en 10 pacientes. Midió los siguientes parámetros: diámetro diastólico ventricular izquierdo, diámetro sistólico ventricular izquierdo, relación diámetro diastólico/superficie corporal, relación diámetro sistólico/superficie corporal, fracción de expulsión, $(-dD/dt)$ máximo tiempo en disminuir el tamaño ventricular izquierdo en sístole y $(+dD/dt)$ máximo tiempo en aumentar el tamaño ventricular izquierdo en diástole. Los autores encontraron que la $-dD/dt$ y la $+dD/dt$ en las pacientes con actividad lupica estuvo disminuida comparada con los controles; esto mejoró al inactivarse. Concluyen que las pacientes con LES activo tiene

disfunción diastólica y sistólica la cual es reversible con tratamiento esteroideo (12).

Por otro lado, Leung et al. en 1990, evaluaron la dinámica de llenado ventricular izquierdo en pacientes con LES utilizando Doppler de onda pulsada sin evidencia previa de lesión cardíaca. Estudió 58 pacientes con LES y 40 controles sanos. Los parámetros ecocardiográficos tomados fueron: diámetro diastólico ventricular izquierdo, diámetro sistólico ventricular izquierdo, % de acortamiento, tamaño de septum y pared posterior. Para el Doppler de onda pulsada tomaron en cuenta el tiempo de relajación isovolumétrica, velocidad del pico del flujo temprano diastólico (pico E), velocidad del pico del flujo tardío diastólico (pico A), relación E/A y desaceleración de la velocidad del flujo temprano diastólico. Comparado con el grupo control, las pacientes con LES tuvieron un mayor patrón de anormalidad de llenado diastólico caracterizado por: aumento del tiempo de relajación isovolumétrica, disminución en la velocidad del llenado rápido, aumento de la velocidad del pico A, relación E/A disminuida y desaceleración disminuida de flujo diastólico temprano (pendiente EF). Los autores concluyen que existe anormalidad en el patrón de llenado ventricular izquierdo y que deberá evaluarse esto a largo término. Por último, habrá que establecer si este patrón se modifica o revierte con la remisión clínica (13).

C. AFECCION VALVULAR

La primera descripción de afección valvular fué la hecha por Libman y Sacks en el año de 1924, quienes describieron un síndrome clínico-patológico basado en 4 casos los cuales tenían cierto parecido con la Fiebre Reumática y la Endocarditis Bacteriana Subaguda. Expresada como una endocarditis mural y valvular no bacteriana y no reumática, ellos la llamaron provisionalmente como "ENDOCARDITIS VERRUGOSA ATIPICA" (4, 15).

Las vegetaciones en la válvula mitral y tricúspide pueden ser excrescencias pequeñas verrugosas y en ocasiones masas voluminosas, quebradizas y semejantes a mora, de material amorfo cuyas dimensiones varían de menos de 1 mm a 3 ó 4 mm de diámetro. Pueden ocurrir aisladamente, pero pueden ser múltiples de manera aleatoria en cualquier sitio de las valvas, generalmente en las superficies expuestas al flujo anterógrado de la sangre. En pocos casos, estas vegetaciones están situadas en las intercomisuras valvulares y se extienden por detrás de las valvas. Aunque menos frecuente, el ataque de las válvulas semilunares sigue un cuadro semejante, con vegetaciones que también se presentan en los senos de las mismas. En casos poco frecuentes, las vegetaciones se extienden al endocardio mural de las cavidades cardiacas o de las cuerdas tendinosas.

En la endocarditis de Libman-Sacks las alteraciones histológicas características son subyacentes a las vegetaciones. Los cambios inflamatorios consisten en aumento de la sustancia fundamental, "necrosis fibrinoide" y en etapas ulteriores, aumento de la vascularización, proliferación fibroblástica e infiltración de neutrófilos y células mononucleares. La vegetación misma puede estar constituida en parte por fibrina, pero más característicamente consiste en restos necróticos, sustancia fibrinoide y fibroblastos, y células inflamatorias atrapados en disgregación. A veces hay cuerpos de hematoxilina en la sustancia fibrinoide. Con el tiempo, la organización puede convertir a las vegetaciones en nódulos de tejido organizado. En ocasiones, se advierten focos de inflamación aguda a crónica que poseen sustancia fibrinoide en todo el corazón. Las arteriolas y arterias de pequeño calibre de endocardio pueden experimentar lesión necrotizante aguda con depósito mural de sustancia fibrinoide, pero las fibras miocárdicas son dañadas por la isquemia (16).

Por otro lado. Shapiro en 1977, reporta la presencia de depósitos de IgG y complemento entre los vasos de las verrugas, por lo que sugirió que los complejos inmunes circulantes pueden ser responsables del crecimiento y proliferación de las vegetaciones (3).

La incidencia de endocarditis de Libman-Sacks (ELS) ha variado, ya que en la época previa al uso de esteroides se

tuvo una incidencia del 59%, comparado con un 36% desde el uso de los esteroides (3).

La ELS puede predisponer a la endocarditis infecciosa, detectándose en 4.3% en necropsias, y en 1.3% detectada clínicamente, siendo esto mayor que lo reportado en la población general (3).

Con ecocardiografía el engrosamiento de la mitral sugestivo de verrugas es del 3 a 4%, pero las vegetaciones son muy pequeñas como para observarse (3).

La prevalencia de las alteraciones valvulares en LES es desconocida. Los datos de las autopsias de diversas series muestran una alta proporción de participación endocárdica (13 al 50%); sin embargo, ello no refleja la prevalencia en la población viva de pacientes con esta entidad reumatológica (17).

En los últimos años se han realizado estudios para buscar la frecuencia de alteraciones valvulares en el LES por ecocardiografía.

En 1988, Galve et al. estudiaron 74 pacientes con LES y los clasificaron en 4 grupos, según los hallazgos valvulares obtenidos. La prevalencia de valvulopatía hemodinámicamente significativa fué del 18%. Durante el seguimiento a 5 años, 6

pacientes requirieron reemplazo valvular. Los autores concluyen que la participación valvular clínicamente importante es relativamente frecuente y que en ocasiones requiere cirugía. La ecocardiografía puede identificar las lesiones valvulares, tales como engrosamiento, disfunción, y endocarditis verrugosa, y valorar su evolución desde el punto de vista hemodinámico (17).

Por otro lado, en 1990, Nihoyannopoulos et al. estudiaron 93 pacientes, y encontraron afección valvular en el 28%. Leung et al. en el mismo año, estudiaron 75 pacientes con LES, y encontraron afección valvular similar. En 1992, Cervera et al. estudiaron 70 pacientes, y reportaron una prevalencia de afección valvular en el 44% (50, 51, 52).

También ha sido reportada la presencia de prolapso de la válvula mitral en proporción más elevada que en la población sana, tal como lo demuestra el estudio realizado por Comens et al. en 1989, quienes buscaron la frecuencia de prolapso valvular mitral en pacientes con LES, Esclerosis Sistémica Progresiva y Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, contra controles sanos (18).

Todas las válvulas cardíacas pueden estar afectadas; las lesiones hemodinámicamente significativas se observan primordialmente en la válvula mitral, sobre todo en el receso entre la valva posterior mitral y la pared ventricular

y en la aórtica; sin embargo, existe un reporte de insuficiencia tricúspide importante (3).

La insuficiencia aórtica puede ser debida, además de a la ELS, a valvulitis, fibrosis, degeneración mucóide y fenestraciones, disección aórtica. El agravamiento de las lesiones aórticas ya existentes pueden ser debido a hipertensión arterial sistémica, tratamiento esteroideo, aorta bicúspide y fiebre reumática. La valvulitis severa activa puede ser secundaria a una intensa vasculitis que incluye los pequeños vasos, ya que se ha demostrado por inmunofluorescencia depósitos de inmunoglobulinas y complemento en los vasos de pequeño calibre. Esto probablemente represente un proceso inflamatorio precedente al estadio de engrosamiento fibrótico y degeneración fibrinoide (3, 19).

La insuficiencia mitral es debida a engrosamiento y calcificación de las valvas así como a la cicatriz de las cuerdas tendinosas, fibrosis, necrosis fibrinoide de músculos papilares y ruptura de cuerdas tendinosas. Los esteroides pueden desaparecer las vegetaciones y producir cicatriz de las valvas al endocardio mural, con lo que se produce insuficiencia (3, 19).

En 1982, Laufer et al. reportan el caso de una paciente con severa insuficiencia tricúspide que requirió cambio

valvular. La válvula se encontró suave, sin vegetaciones, con su anillo dilatado y las cuerdas tendinosas elongadas, con lo que se producía prolapso y regurgitación hacia la aurícula derecha. El examen microscópico de la válvula mostró fibrosis con aumento del contenido de mucopolisacárido en la matriz (20).

Por lo que respecta a las lesiones estenóticas valvulares, estas se han reportado como secundarias a trombosis y no por proceso postinflamatorio (3). Sin embargo, al considerar la etiopatogenia propuesta en la valvulopatía lúpica no podemos descartar la posibilidad de cicatriz postinflamación con la consecuente estenosis de la válvula afectada.

Por lo que respecta al tratamiento quirúrgico de la valvulopatía, éste debe ser indicado si existe un cambio en los soplos ya existentes, o se tiene la evidencia de un nuevo soplo que compromete el estado hemodinámico del paciente o le produce insuficiencia cardíaca congestiva refractaria al tratamiento. Tanto las válvulas aórtica y mitral deben ser exploradas. La reconstrucción valvular en los pacientes jóvenes, con la esperanza de evitar la disfunción valvular protésica y repetir la operación, no es posible. Dajee recomienda el reemplazo con bioprótesis dado que elimina la necesidad de anticoagulación durante el tratamiento esteroideo. La mortalidad observada en estos pacientes es del

25† (21). Sin embargo, Doherty considera que hay datos inadecuados para comparar prótesis mecánicas y bioprótesis; mientras la bioprótesis evita la anticoagulación, sí pueden predisponer a vegetaciones y degeneración acelerada (3).

Los reportes de reemplazo valvular han sido pocos, con poco tiempo de seguimiento reportado, como se ven las series y casos reportados en la literatura, por lo que los resultados deben tomarse con reserva (19-28).

D. AFECCION CORONARIA

La aparente incidencia de enfermedad arterial coronaria en el LES ha ido en aumento. Ha sido un incremento reciente en la proporción de muertes debida a infarto de miocardio y a sus secuelas cardiovasculares. Tanto la arteritis coronaria y la aterosclerosis pueden ocurrir en el LES. La arteritis es un diagnóstico patológico, pero ciertos hallazgos angiográficos la sugieren. La dilatación aneurismática o cualquier cambio abrupto de un arteriograma previamente normal puede ser vista en la arteritis. Estas lesiones pueden mejorar después del tratamiento con altas dosis de esteroides. Las obstrucciones ateroscleróticas son mejor tratadas con terapia estandard tales como nitratos, beta bloqueadores, antagonistas del canal de calcio, angioplastia y cirugía de revascularización. Para

propósitos de manejo, la diferenciación entre arteritis y aterosclerosis es importante (3).

En algunos casos hay pruebas patológicas de arteritis como base para el infarto de miocardio, mientras que en otros la aterosclerosis ha sido demostrada patológicamente como causante de infarto de miocardio. No se sabe si hay una asociación coincidente o si algunos factores del LES tienen una tendencia aterogénica. Entre estos se debe incluir a la arteritis cicatrizada, pero no hay evidencia clara para esta asociación. No se pueden, aún excluir algunos fenómenos del LES como la reacción autoinmune, la cual puede predisponer a las arterias a la aterosclerosis (29). Por otro lado, la arteritis cicatrizada puede dañar a la íntima, lo que facilita la degeneración ateromatosa, y esta vasculitis resuelta puede ser indistinguible de la ateromatosis (30).

En 1981, Haider et al. estudiaron cuantitativamente en necropsias las arterias coronarias de 22 pacientes jóvenes con LES. De los 22 pacientes, ninguno tuvo arteritis coronaria o evidencia definitiva de arteritis coronaria resuelta. Los pacientes con LES tuvieron coronariopatía más extensa y severa que los controles. Del total de segmentos estudiados, el 13% tuvieron obstrucción del 76%, lo que no se observó en los controles. De los 22 pacientes con LES 10 tuvieron el mayor daño coronario y presentaron colesterol más elevado e hipertensión arterial; sin embargo, la asociación de estas

variables con aterosclerosis acelerada no se puede asegurar. Debe también considerarse el síndrome nefrótico como otro factor aterogénico. Estos pacientes presentaron, además, una frecuencia mayor de alteraciones pericárdicas y valvulares por lo que también debe considerarse a la obstrucción coronaria como parte de un proceso inmunológico como probable causa (31).

Por lo que respecta a los cambios cardíacos inducidos por esteroides, Bulkley B. y Roberts W. en 1975 describieron las observaciones clínicas y de necropsias de 36 pacientes con LES tratados con esteroides y las compararon con pacientes con LES antes del uso de esteroides. La insuficiencia cardíaca fué ocho veces más frecuente que lo reportado antes del uso de esteroides. La grasa subepicárdica y miocárdica estuvo aumentada en los 36 pacientes. El lumen de una de las tres principales arterias coronarias tuvo estrechamiento de más del 50% por placas de ateroma en el 42% de los 18 pacientes que recibieron esteroides por más de un año, pero en ninguno de los 17 pacientes quienes los recibieron por menos de un año. Cuatro de los ocho pacientes con estenosis coronaria tuvieron infartos de miocardio. Aunque los esteroides son vitales para el manejo de pacientes con LES, éstos tienen un efecto deletéreo sobre el corazón. La hipertensión arterial sistémica y la hipertrofia ventricular aparecen, o cuando están presentes, empeoran; la insuficiencia cardíaca congestiva aumenta; la grasa epicárdica y miocárdica aumenta; y la

aterosclerosis coronaria parece estar acelerada (32).

E. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

A principios de siglo se encontró que en el suero humano podía haber anticuerpos reactivos contra fosfolípidos; esta característica se utilizó en pruebas diagnósticas para trepanomatosis. Más tarde fue evidente que en pacientes con aumento de las gammaglobulinas, infecciones, enfermedades reumáticas generalizadas y enfermedades autoinmunes, también existían anticuerpos antifosfolípidos, característica que se conoció como "reacción serológica falsa positiva". Así mismo, en algunos casos, los anticuerpos antifosfolípido, podían actuar como inhibidores adquiridos de la coagulación plasmática y con frecuencia coincidían ambas características: la falsa serológica y la anticoagulante. Sin embargo, sólo en 1983 se dispuso de métodos precisos y sencillos para reconocer los anticuerpos antifosfolípidos y para conocer su isotipo. De entonces a la fecha, se ha reconocido que algunos enfermos con anticuerpos antifosfolípidos en circulación tienen trombosis repetidas, citopenias y pérdida fetal recurrente. A esta combinación de hallazgos clínicos y serológicos se ha propuesto llamarle "Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos" (SAF) ó, dado que el fosfolípido más usado en la prueba

diagnóstica es la cardiolipina, se le llama también "Síndrome Anticardiolipina" (41).

Wasserman fue el primero en describir un tipo de anticuerpo antifosfolípido, la reagina asociada a la sífilis, más tarde se aclaró que había pruebas falsas positivas para sífilis, hechos ya comentados previamente. Conley describió el anticoagulante lúpico en dos pacientes con complicaciones hemorrágicas, pero una publicación previa ya había demostrado trombosis paradójica (42).

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF) son inmunoglobulinas (Ig) G, M ó A, que reconocen epitopes no bien definidos en fosfolípidos de cadenas de al menos 14 carbonos que tienen carga eléctrica negativa y pueden adoptar estructura laminar o hexagonal. El primer anticuerpo descrito fue la "reagina" presente en el suero de pacientes con sífilis, ésta es casi siempre una IGM, la cual es un anticuerpo floculante y fijador de complemento que reacciona con extractos tisulares y con partículas formadas por cardiolipina (un difosfatidilglicerol aniónico), fosfatidilcolina (neutro) y colesterol, este es el antígeno VDRL. La reagina no tiene capacidad patogénica demostrada. En cambio, se han descrito otros anticuerpos antifosfolípidos, que no floculan el VDRL y rara vez se encuentran en el suero sífilítico. Se unen a cardiolipina y también a otros fosfolípidos aniónicos absorbidos a una fase sólida, son

predominantemente IgG y se encuentran en concentración alta por periodos prolongados en los sueros de sujetos que tienen manifestaciones clínicas de trombosis, trombocitopenia y otras citopenias, muerte fetal recurrente y alteraciones neurológicas y cardiovasculares. Este cuadro puede suceder como parte de una enfermedad autoinmune definida, casi siempre LES, o sin ella (41).

En el SAF asociado al LES, predominan las subclases IgG2 e IgG4. La diferencia en la distribución de las subclases implica variación en la inducción de autoanticuerpos y rearrreglo de genes y sugiere diferencia en la presentación del antígeno. En el SAF y LES predominan las cadenas ligeras lambda, en otras la kapa. El epítoto reactivo en el fosfolípido aún no está definido, aunque algunos de los componentes del epítoto ya se han estudiado. Aparentemente son importantes el grupo fosfodiéster y la carga negativa así como el grado de saturación de ácidos grasos (42).

La prevalencia de los AAF en el LES es del 6 al 71%. Este porcentaje tan amplio manifiesta la controversia que existe aún en la etiopatogenia de esta entidad (42).

Los mecanismos patogénicos de estos anticuerpos en la producción de la trombosis se pueden resumir así:

- a. Los anticuerpos anticélulas endoteliales reaccionan

con ellas con producción de daño endotelial y posteriormente, con depósito de complejos inmunes.

b. Interferencia de los AAF en la función endotelial normal, lo que impide la liberación de ácido araquidónico de la membrana celular fosfolipídica con disminución de la producción de prostaciclina, lo que favorece la agregación plaquetaria,

c. La unión de AAF a las células endoteliales interfieren con la función endotelial asociada a la trombosmodulina, lo que inactiva a la proteína C, y esto favorece a la trombosis.

d. Incremento de los niveles del factor VIII, ausencia o disminución del activador del plasminógeno tisular y liberación del inhibidor del activador del plasminógeno, con lo que se disminuye la conversión de plasminógeno a plasmina y con esto la fibrinólisis.

e. Reacción cruzada con los fosfolípidos de las plaquetas, activándolas y favoreciendo su agregación (42, 43).

Los AAF en la actualidad pueden identificarse por tres técnicas diferentes (43):

a. El anticoagulante lúpico (AL), un autoanticuerpo tipo IgG o IgM que actúa sobre el complejo activador de protrombina (factor Xa, factor V, fosfolípidos plaquetarios e iones de calcio), probablemente uniéndose a la porción de fosfolípidos del complejo e interfiriendo en la conversión de protrombina a

trombina. El AL se detecta por prolongación del tiempo de tromboplastina parcial con caolina (TTP) y, en ocasiones, por prolongación del tiempo de protrombina (TP) que no corrige al agregar plasma normal. Este anticuerpo se encuentra con mayor frecuencia en el LES, pero puede observarse también en algunas otras enfermedades autoinmunes (anemia hemolítica autoinmune, hepatitis crónica activa, tiroiditis de Hashimoto, Síndrome de Sjögren, artritis reumatoide), en neoplasias y después de la ingestión de fenotiacinas. La frecuencia del AL en LES varía de 5 a 15 % según diversas series.

b. Mediante la prueba tradicional del VDRL cuyo sustrato antigénico está compuesto por cardiolipina, colesterol y lecitina, y que produce una reacción falsa positiva en pacientes con LES y en otras enfermedades autoinmunes y puede preceder durante varios años al inicio de las manifestaciones clínicas de LES.

c. En 1983, Harris et al. desarrollaron la identificación de anticuerpos a cardiolipina (AACL) por radioinmunoanálisis de fase sólida y posteriormente por el método de ELISA; ambas técnicas son 200 a 400 veces más sensibles que la prueba de precipitación utilizada para la detección de VDRL, y tiene la ventaja de ser muy sensible y de que los resultados sean expresados en forma cuantitativa.

Se han realizado diversos estudios para investigar cual es la distribución de los isotipos de los AACL en el LES. Wang en 1989 (44) estudió 111 pacientes con LES y buscó la unión de las tres principales clases de Ig (G, A y M) a 5 fosfolípidos incluyendo la cardiolipina, y la relación con las manifestaciones clínicas. Encontró una relación significativa entre trombosis con elevación de IgG-anticardiolipina, IgG-ácido antifosfatídico e IgG-antifosfatidilglicerol. Entre trombocitopenia y elevaciones de IgM-anticardiolipina y entre alteraciones del sistema nervioso central con elevaciones de IgG-anticardiolipina.

Por otro lado, Cervera en 1990 (45) realizó una investigación cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de AACL, IgG e IgM en 100 pacientes consecutivos con LES, y comparar su posible asociación con manifestaciones clínicas y de laboratorio, así como con la actividad de la enfermedad. 24 pacientes fueron positivas para IgG, 20 para IgM y 8 presentaron elevación de ambas Ig. La IgG tuvo asociación significativa con trombosis y trombocitopenia, y la IgM con anemia hemolítica y neutropenia. La especificidad y valor predictivo de estas manifestaciones clínicas aumentaron con títulos moderados y altos. También hubo una asociación considerable entre los AACL y la presencia de AL.

Las manifestaciones clínicas de este síndrome incluyen trombosis, citopenias, abortos, hematopatías y alteraciones en

diversos sistemas tales como el nervioso y cardiovascular (42).

Alarcón-Segovia et al. en 1989, realizaron la determinación de AAF en 500 pacientes con LES con un seguimiento a 8 meses, y buscaron las manifestaciones clínicas preponderantes en este síndrome, encontrando: trombosis venosa, trombocitopenia, pérdida fetal recurrente, anemia hemolítica, livedo reticularis, úlceras en miembros pélvicos, oclusiones arteriales, mielitis transversa e hipertensión pulmonar (46).

En 1989, Asherson refiere las alteraciones cardíacas que se asocian con los AAF: reporta lesiones valvulares aórtica y mitral con alteraciones hemodinámicas importantes que en algunas, requirió sustitución valvular. Refiere además oclusión coronaria menos frecuente que la cerebral. Estudió 13 pacientes menores de 30 años, encontrando en 2 pacientes infarto de miocardio silencioso, sólo evidenciado por electrocardiograma de rutina. En 9 pacientes, el infarto de miocardio fue precedido de trombosis venosa de miembros pélvicos y tromboembolismo pulmonar. Además, 3 pacientes presentaron sintomatología de insuficiencia coronaria. En 2, el inicio de los síntomas fue asociado con un pobre control warfarínico (47).

En 1989, Murphy y Leach (48) reportan la autopsia de un

hombre de 40 años con diagnóstico de SAF. El corazón tuvo un peso de 580 g. Las válvulas tricúspide, pulmonar y mitral fueron normales. La válvula aórtica estaba engrosada y fibrótica, con fusión comisural entre las cúspides izquierda y no coronaria. Hubo un pequeño nódulo en el borde libre de la valva no coronaria con retracción de la cúspide lo que produjo insuficiencia aórtica. El ventrículo izquierdo estaba dilatado e hipertrofiado. Hubo un área de fibrosis en la pared anterior debido a un infarto previo, la angiografía coronaria post-mortem reveló una extensa recanalización de la descendente anterior y una estenosis no crítica de la descendente posterior. El nódulo de la valva no coronaria estaba compuesto de tejido fibroso denso con trombo plaquetario organizado en el borde libre. La arteria descendente anterior mostró una extensa recanalización en el sitio de la placa fibrosa. La estenosis de la coronaria derecha fue causada por una pequeña placa fibrosa con un trombo plaquetario; no hubo evidencia de fisura de la placa en todos los niveles examinados. El hallazgo más sorprendente fue la presencia de trombos plaquetarios múltiples dentro de las arteriolas intramiocárdicas en los territorios de las 3 principales arterias coronarias.

Los estudios prospectivos realizados hasta la fecha en busca de alteraciones cardiacas en LES y la relación o no que haya con la presencia de AAF son pocos; han sido realizados a través de ecocardiografía para evaluar los hallazgos

pericárdicos, miocárdicos y endocárdicos. No han sido reportados estudios similares en población mestiza latinoamericana.

En 1989, Chatarsh et al. publicaron un estudio en pacientes con enfermedad vascular cerebral (EVC) y LES, en 11 de ellos encontró que cursaban con SAF. Les realizó determinación de AAF en 10 de ellos: 6 presentaron elevación de IgG, uno de IgM y 3 tuvieron elevación de ambas Ig. El VDRL fue positivo en 7 de 9 pacientes. Las alteraciones cardíacas encontradas fueron, a través de ecocardiografía modo M y bidimensional, y cateterismo cardíaco: 8 con insuficiencia aórtica (1 con estenosis aórtica asociada, 1 con derrame pericárdico y 2 con insuficiencia mitral asociada) y 3 con insuficiencia mitral. En 2 pacientes se encontró engrosamiento valvular sin disfunción. Las anomalías del ventrículo izquierdo no fueron reportadas. Un paciente requirió cambio valvular aórtico dado el compromiso hemodinámico ocasionado (49).

Por otro lado, Nihoyannopoulos et al. en 1990 describieron la incidencia de las alteraciones cardíacas usando eco-Doppler y relacionó los hallazgos a la presencia o ausencia de ACL. Estudió 93 pacientes, le realizó determinación de IgG e IgM y correlacionó los resultados. Del total de pacientes estudiados, 46% fueron corazones normales, 28% presentaron alteraciones valvulares, 21% alteraciones

pericárdicas y 5% disfunción miocárdica. 54% de los pacientes tuvieron elevación de AAF. De los pacientes con elevación de anticuerpos, 11 tuvieron corazón normal, 20 lesiones valvulares, 15 derrame pericárdico y 5 disfunción miocárdica. La sensibilidad en la predicción de patología cardíaca con niveles altos de AAF en el LES fue del 78%, con una especificidad del 74%. Los autores concluyen que los niveles altos de AAF están fuertemente asociados con anomalías cardíacas, no solamente en el LES si no también en el síndrome Lupus-like (50).

En el mismo año, Leung et al. en Hong Kong, evaluó la asociación entre los AAF y las alteraciones cardíacas en el LES. Estudió 75 pacientes con LES y 60 pacientes sanos como controles. Todos llenaban los criterios de clasificación de la Asociación Americana de Reumatismo para LES. Del total de pacientes, 16 presentaron elevación de IgG, 3 elevación de IgM y 1 tuvo elevación de las tres Ig. Como grupo, los pacientes con LES tuvieron más alteraciones cardíacas que las del grupo control. Entre las anomalías en que los AAF fueron significativamente asociados se encuentran: disfunción ventricular izquierda aislada (4 de 5), engrosamiento valvular verrugoso (7 de 9), engrosamiento valvular mitral o aórtico y disfunción (5 de 6), regurgitación mitral (16 de 19) y regurgitación aórtica (5 de 6). Los autores concluyen que esto tiene importantes implicaciones para el rol patogénico de los AAF en relación a las anomalías cardíacas (51).

En el presente año, Cervera et al. en España (52) realizaron un estudio prospectivo de 70 pacientes con LES, y describieron la prevalencia de cardiopatía en pacientes con LES por medio de ecocardiografía bidimensional y Doppler, y analizaron la relación de los hallazgos clínicos de cardiopatía, actividad lúpica y AAF. Estudiaron 70 pacientes con LES y 40 controles sanos. En el 57% de los pacientes con LES encontraron alteraciones ecocardiográficas tales como valvulopatía (44%), 27% con derrame pericárdico y 20% con alteraciones miocárdicas. 39 de las 70 pacientes estaban activas, y 26 de las activas tuvieron alteraciones ecocardiográficas. La única alteración estadísticamente significativa entre los AAF y alteraciones cardíacas fueron las lesiones endocárdicas que se presentaron en 15 pacientes de las 23 que tuvieron AAF elevados. En este trabajo no se tuvo correlación entre las alteraciones pericárdicas y/o miocárdicas. Los autores concluyen que: a) la ecocardiografía bidimensional y doppler es útil para detectar cardiopatía en LES, b) las alteraciones cardíacas ocurren en LES activo, c) los AAF sólo fueron correlacionados estadísticamente con las alteraciones endocárdicas.

El diagnóstico diferencial de SAF puede ser difícil, el LES es un diagnóstico de exclusión obligado. Aunque en algunos casos de SAF hay manifestaciones que sugieren LES; la ausencia de poliartritis no erosiva, nefritis clínica y lesiones cutáneas tales como el lupus discoide, el lupus cutáneo

subagudo, el lupus profundo y el eritema en alas de mariposa permiten distinguir entre estas condiciones. Una situación distinta es la que resulta de la coincidencia de LES y manifestaciones de SAF. En estos casos al cuadro de lupus se añaden las de SAF: trombosis recurrente, trombocitopenia, y pérdida fetal, y tal vez con frecuencia mayor que en LES aislado, anemia hemolítica autoinmune, incluso síndrome de Fisher-Evans, livedo reticularis, úlceras perimaleolares, mielitis transversa e hipertensión arterial pulmonar. En el diagnóstico diferencial hay que considerar enfermedades vasculares con compromiso veno-arterial obstructivo. La enfermedad de Buerger se descarta con relativa facilidad; no hay predominio masculino, ni selectividad racial, no hay relación con tabaquismo y las manifestaciones obstétricas y hematológicas no existen, además de que las lesiones venoarterial son diferentes en clínicas y sobre todo en la biopsia, en el SAF no hay vasculitis característica en el contexto de infiltrado celular en la pared vascular, sino una vasculopatía diferente (41).

La alteración vascular en SAF se caracteriza por ser una vasculopatía no inflamatoria de grandes y pequeños vasos con engrosamiento de la íntima, hiperplasia de la media y proliferación de la adventicia con trombosis asociada en ausencia de vasculitis. Estos hallazgos contrastan con las lesiones vasculares que se observan en LES y que corresponden a vasculitis necrosante primordialmente en vasos pequeños. Se

ha sugerido que ciertos factores tales como interleucina 1 liberada por la célula endotelial y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas sean responsables de la proliferación endotelial observada en el SAF (41).

La participación de los anticuerpos antifosfolípidos en la patología coronaria aún es controversial. En 1986, Asherson et al. reportaron el caso de un hombre de 17 años de edad con LES, con anticuerpos a cardiolipina circulantes y deficiencia de Ig A. A la edad de 20 años presentó un infarto de miocardio. Había cursado con trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar en 2 ocasiones. Los autores consideran que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos explican el cuadro clínico caracterizado por episodios trombóticos (36).

En 1989, Asherson et al. en otro reporte estudiaron 13 pacientes con LES y AAF elevados. El objetivo del estudio fué buscar la asociación entre la presencia de AAF con los fenómenos trombóticos coronarios, y reportaron 5 episodios de infarto de miocardio de los 13 pacientes estudiados, con edades menores a los 30 años; 5 de ellos al principio de los 20 (33).

En ese mismo año, Maaravi et al. en Israel, reportaron el caso de una mujer de 28 años, primigrávida con un infarto de miocardio anteroseptal, con presencia de anticoagulante

lúpico. La paciente falleció al suspender los esteroides. La autopsia reveló vasculitis coronaria y trombosis (35).

También se ha buscado la presencia de anticuerpos a cardiolipina en pacientes con cardiopatía isquémica, tanto crónica, como en el infarto de miocardio. En 1986, Hamsten et al. estudiaron 62 pacientes sobrevivientes de infarto al miocardio. Trece de ellos presentaron AAF elevados, y 9 de los 13 pacientes experimentaron eventos cardiovasculares adicionales durante el seguimiento de 36 a 64 meses después del primer infarto. La angiografía no difirió entre el grupo de pacientes con AAF elevados y los normales. Los autores consideraron que no está aún dilucidado si los AAF constituyen un riesgo de muerte temprana después de un infarto de miocardio, ya que el perfil coronario y la angiografía no mostraron diferencias entre los 2 grupos; sin embargo, puede ser un marcador de susceptibilidad aumentado para trastornos trombóticos subsecuentes. Por último, no se sabe si los AAF están aumentados antes del infarto del miocardio o si son resultado de activación inmunológica por necrosis tisular al exponerse a un nuevo antígeno (37).

Klemp et al. en 1988 determinaron anticuerpos a cardiolipina IgG e IgM en 86 pacientes con cardiopatía isquémica crónica y comparado con 124 controles sanos, 62 pacientes con Artritis Reumatoide y 20 con tuberculosis. Los niveles de IgG fueron más altos en el grupo con patología que

en los controles; la IgM fué significativamente más alta en cardiopatía isquémica y artritis reumatoide. El número de pacientes con Cardiopatía Isquémica y anticuerpos a cardiolipina elevados fué significativamente más alto que en el resto de las patologías estudiadas. No hubo diferencia de niveles de anticuerpos entre los pacientes con angina estable, inestable o infarto de miocardio. Los autores concluyen que existe una importante asociación entre cardiopatía isquémica y anticuerpos a cardiolipina con importantes implicaciones terapéuticas (38).

Sin embargo, existen estudios en que no se encontró correlación entre coronariopatía y elevación de AAF. Eber et al. en 1990, realizaron determinación de IgG e IgM anticardiolipina así como angiografía coronaria en 74 pacientes hombres, con un perfil de riesgo coronario similar. La severidad del daño coronario no correlacionó con las cifras de lo anticuerpos a cardiolipina, por lo que los títulos elevados de anticuerpos no parecieron ser un marcador de eventos trombóticos cardiovasculares (39).

De Caterina et al. en 1990, buscaron asociación entre anticuerpos a cardiolipina y eventos trombóticos coronarios en 119 pacientes, con realización de estudio hemodinámico y determinación de IgG e IgM anticardiolipina. Realizaron un seguimiento por 2 años para asegurar la presencia de infarto de miocardio o muerte. Los autores no encontraron correlación

entre los eventos isquémicos y la presencia de anticuerpos a cardiolipina (40).

Por otro lado, se han reportado trombosis de otros órganos como vasos cerebrales, oculares, embolismo pulmonar, trombosis de las venas renales, síndrome de Budd-Chiari y trombosis de las venas porta y mesentérica. Todos estos eventos han sido relacionados con los AAF (53-57).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Mediante el presente estudio se pretende evaluar la patología cardíaca en pacientes con LES, así como conocer la relación que dichas alteraciones tengan con la presencia o no de anticuerpos antifosfolípidos en los sueros de los pacientes estudiados.

III. JUSTIFICACION

Las principales razones para iniciar este trabajo de investigación son las siguientes: diagnosticar en forma temprana las alteraciones cardíacas en las pacientes con LES; iniciar un tratamiento temprano adecuado, en caso de que las lesiones encontradas así lo requirieran; evaluar la asociación entre las lesiones cardíacas con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, ya que de tener importancia la presencia de éstos para alguna alteración en especial, se podrían tomar como un marcador de daño miocárdico y tenerse un adecuado control antes de que las lesiones sean hemodinámicamente significativas.

Por otra parte, no existen estudios similares reportados en la literatura médica mundial realizados en población mestiza latinoamericana, los pocos reportes de estudios como el

presente han sido en población anglosajona, y no han tenido un seguimiento prolongado para evaluar la evolución de las lesiones encontradas.

IV. OBJETIVOS

1. Conocer la incidencia de lesiones cardíacas en pacientes con LES y determinar cuál o cuáles de ellas son las más frecuentes.

2. Comparar la frecuencia y tipo de lesiones cardíacas entre los grupos con presencia de anticuerpos antifosfolípidos y sin ellos.

3. Conocer el isotipo predominante de anticuerpo antifosfolípido.

4. Realizar una detección precoz de las lesiones cardíacas que sean o no hemodinámicamente significativas.

Y. METODOLOGIA

1. CRITERIOS:

- a) **Inclusión:** - Pacientes con LES sin importar edad, sexo, ni tiempo de evolución del padecimiento.

- b) **Exclusión:** - Antecedentes de Fiebre reumática, Cardiopatía congénita o Cirugía cardíaca.

- c) **Eliminación:** - Rechazo de la paciente a continuar con el estudio.

2. PROCEDIMIENTO

Se incluyeron en el estudio 47 pacientes consecutivas del Servicio de Reumatología de este hospital con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que reunieron por lo menos cuatro criterios de clasificación de la American Rheumatism Association (58). Del total de pacientes, fueron excluidos cinco ya que no completaron los estudios necesarios del protocolo de investigación, por lo que la muestra final de evaluación fué de 42 pacientes.

Se realizó toma de sangre al inicio del estudio para la determinación de los anticuerpos a cardiolipina en sus isotipos IgG e IgM, así como para la realización de VDRL y tiempo de

tromboplastina parcial activado. Posteriormente, se sometieron a prueba de esfuerzo en banda sin fin con protocolo de Bruce. Una vez terminado este paraclínico, se realizó ecocardiograma modo M, bidimensional y Doppler, el cual se evaluó de acuerdo a las normas establecidas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (57). Obtenidos los resultados, los pacientes se dividieron en 2 grupos: el primero (I) correspondió a los pacientes que no presentaron anticuerpos antifosfolípidos, y el segundo (II) a aquellos en los que se determinó la presencia de los mismos. El análisis estadístico fue realizado a través de la prueba exacta de Fisher para comparar las alteraciones cardíacas entre los dos grupos antes descritos.

VI. RESULTADOS

De los 42 pacientes incluidos, 2 correspondieron al sexo masculino y 40 al sexo femenino (Gráfica I). La edad promedio de los pacientes fue de 31 años con un tiempo de evolución promedio de la enfermedad de 54.8 meses (Tabla I). Se encontró la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en 25 pacientes que correspondió al 59.5% del total; 2 ellos al sexo masculino y el restante al sexo femenino (Gráfica II). No hubo diferencia significativa en edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad entre los grupos con anticuerpos antifosfolípidos y sin ellos.

De los 25 pacientes con anticuerpos antifosfolípidos en 12 de ellos se determinó su presencia en base a los anticuerpos a cardiolípina, ya que 3 (12%) presentaron elevación de la clase IgG, 7 de la clase IgM (28%) y 2 (8%) por la presencia de ambas clases. En los 13 pacientes restantes (52%) fue por la positividad de VDRL y alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (Gráfica III)

En el total de pacientes estudiados, 6 (14%) tuvieron corazón sano, lo que contrastó con los 36 pacientes restantes (86%) que presentaron alteraciones cardíacas (Gráfica IV).

Las pruebas de esfuerzo fueron realizadas en 33 pacientes (78%) de las 42 en estudio, ya que en los 9 restantes, este

examen no pudo realizarse por problemas técnicos del equipo de ergometría. El 93% tuvieron un resultado negativo para isquemia miocárdica, con una respuesta presora normal durante el esfuerzo. En el 7%, el resultado no fue valorable para su interpretación, ya que no se logró alcanzar el 85% de la frecuencia máxima esperada para la edad (Gráfica V). Por lo que respecta al ecocardiograma, 6 tuvieron un estudio normal, contra 36 en el que el estudio fue patológico. Dentro de los estudios anormales, 13 pacientes no tuvieron anticuerpos antifosfolípidos y en 23 de ellos se evidenció la presencia de los mismos (Gráfica VI).

Las alteraciones ecocardiográficas en las 40 pacientes fueron como se describen a continuación: 16 (38%) con alteraciones pericárdicas, 25 (59%) con alteraciones miocárdicas, 22 (52%) con alteraciones endocárdicas y 13 (31%) con hipertensión pulmonar (Gráfica VII).

En el grupo I (17 pacientes), la patología ecocardiográfica se encontró distribuida de la siguiente manera: 8 (47%) presentaron alteraciones endocárdicas, 10 (58%) presentaron alteraciones miocárdicas, 9 (53%) alteraciones pericárdicas y 7 (41%) tuvieron hipertensión pulmonar (Gráfica VIII)

En el grupo II (25 pacientes), 14 pacientes (56%) presentaron alteraciones endocárdicas, 15 (60%) alteraciones

miocárdicas, 7 (28%) alteraciones pericárdicas y 6 (24%) hipertensión pulmonar (Gráfica VIII).

A continuación se hará un desglose de las alteraciones que estuvieron ligadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos:

Del total de pacientes, 25 (55.5%) tuvieron alteraciones miocárdicas, de este grupo 15 (60%) tuvieron elevación de anticuerpos antifosfolípidos contra 10 (40%) en los que no se evidenciaron. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) estuvo presente en 10 pacientes (23.8%) de los cuales, 6 (60%) tuvieron elevación de anticuerpos antifosfolípidos y en los restantes, 40%, sin evidencia de los mismos. Dentro de este grupo, las alteraciones segmentarias de la contracción (ASC) ventricular izquierda también estuvieron ligadas a los anticuerpos ya que 7 (16.6%) las presentaron, de este número, 5 (71.4%) tuvieron anticuerpos positivos, contra 2 (28.6%) son anticuerpos negativos. La disfunción sistólica (DisSis) fue evidente en 4 pacientes (9.5%), 3 de los cuales (75%) presentaron anticuerpos antifosfolípidos. La disfunción diastólica (DisDias) se observó en 14 pacientes (33.3%), 8 de ellos (57%) tuvieron anticuerpos antifosfolípidos, contra 6 (43%) con ausencia de los mismos (Gráfica IX).

Las alteraciones endocárdicas se presentaron en 22 pacientes (52.3%), 14 de ellos (63.6%) con anticuerpos

presentes en contraste con 8 pacientes (36.4%) sin ellos. El engrosamiento valvular mitral (EVM) fue visto en 14 pacientes con alteraciones endocárdicas (63.6%), 9 de las cuales (64.2%) tenían anticuerpos presentes. El engrosamiento valvular aórtico (EVA) estuvo presente en 2 pacientes (9%), las cuales tenían elevación de anticuerpos a cardiolipina. Por otro lado, la insuficiencia mitral (I.Mit) estuvo presente en 8 pacientes (36.3%), 7 de ellas (87.5%) con anticuerpos presentes, contra 1 (22.5%) sin anticuerpos. La insuficiencia aórtica (I.Aor) se evidenció en 1 paciente, la cual presentaba anticuerpos antifosfolípidos. Sólo en 1 paciente se encontró endocarditis de Libman-Sacks (Lib-Sacks) sobre la válvula aórtica, en la paciente que presentó insuficiencia aórtica. Se tuvo el hallazgo de un importante engrosamiento endocárdico de la aurícula izquierda (EngEndAur) en 1 paciente con anticuerpos antifosfolípidos presentes (Gráfica X).

Las alteraciones pericárdicas, así como la hipertensión pulmonar no tuvieron una asociación con estos anticuerpos (Gráfica XI).

El análisis estadístico se efectuó por medio de la prueba exacta de Fisher, sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos. Lo anterior no quiere decir que se acepte la hipótesis de nulidad de esta tesis, si no que no hay suficientes datos para rechazarla.

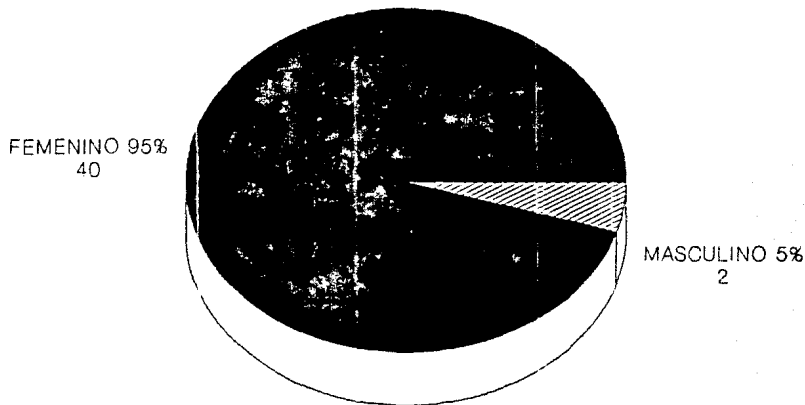
**CARDIOPATIA EN LES Y
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES**

PACIENTES	42
MUJERES	40
HOMBRES	2
EDAD PROMEDIO	31* (15 A 63)
CON AAF (+)	25
CON AAF (-)	17

TABLA I

•AÑOS

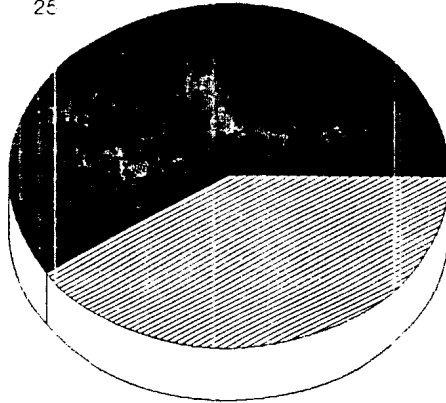
CARDIOPATIA EN LES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS *DISTRIBUCION POR SEXO*



GRAFICA I

CARDIOPATIA EN LES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

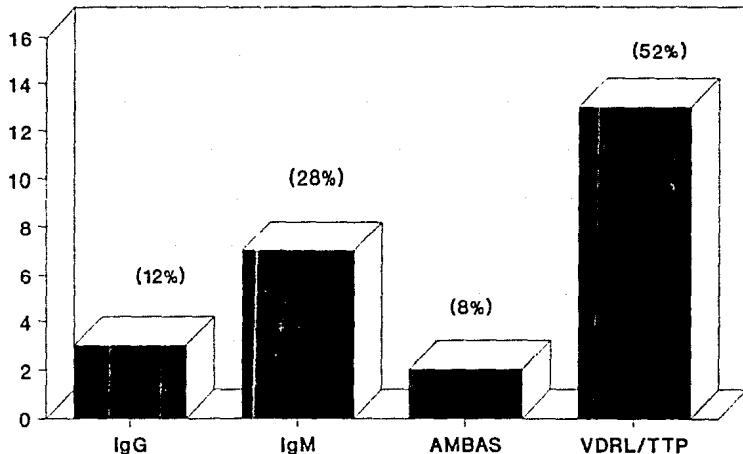
ANTICUERPOS(+) 60%
25



GRAFICA II

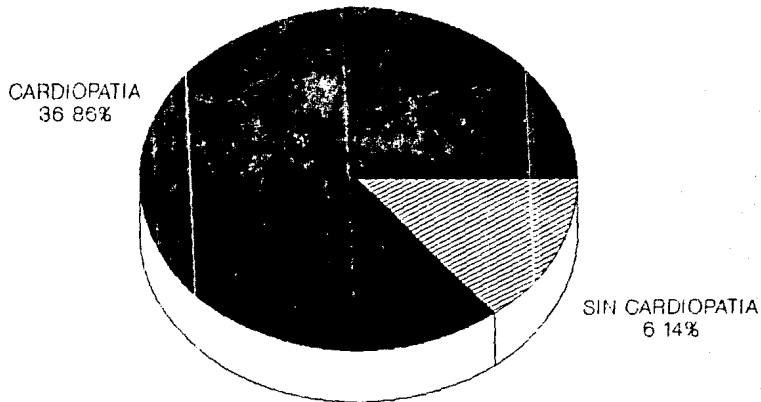
ANTICUERPOS(-) 40%
17

CARDIOPATIA EN LES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS *DISTRIBUCION POR ISOTIPOS*



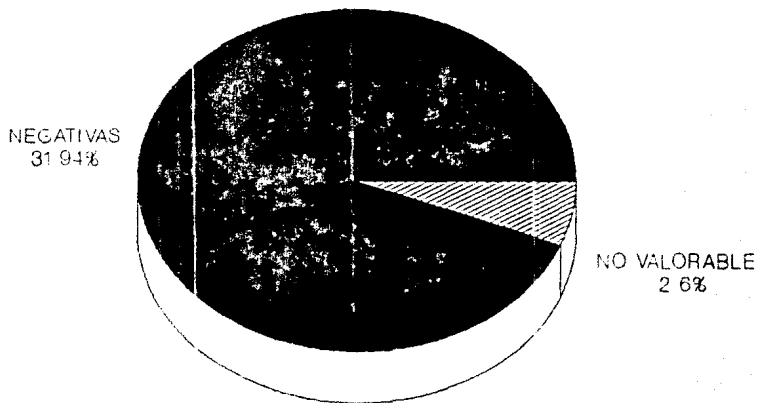
GRAFICA III

CARDIOPATIA EN LES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS



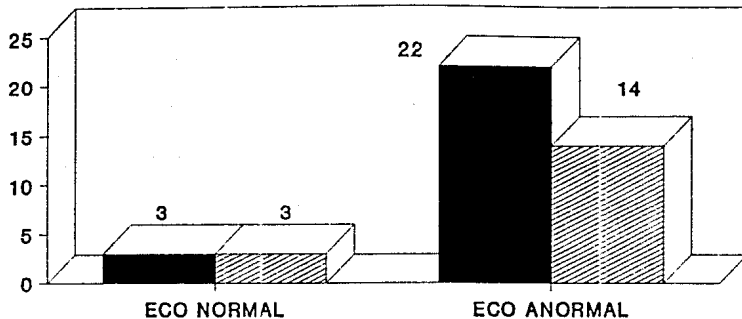
GRAFICA IV

CARDIOPATIA EN LES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS *PRUEBAS DE ESFUERZO REALIZADAS*



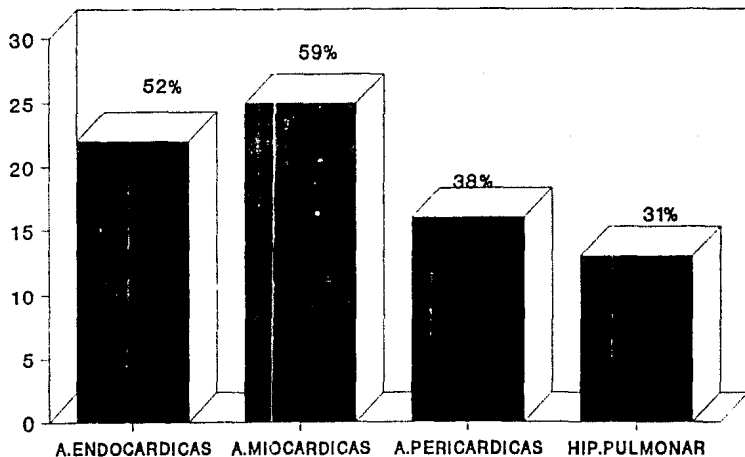
GRAFICA V

CARDIOPATIA EN LES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS *ESTUDIOS ECOCARDIOGRAFICOS*



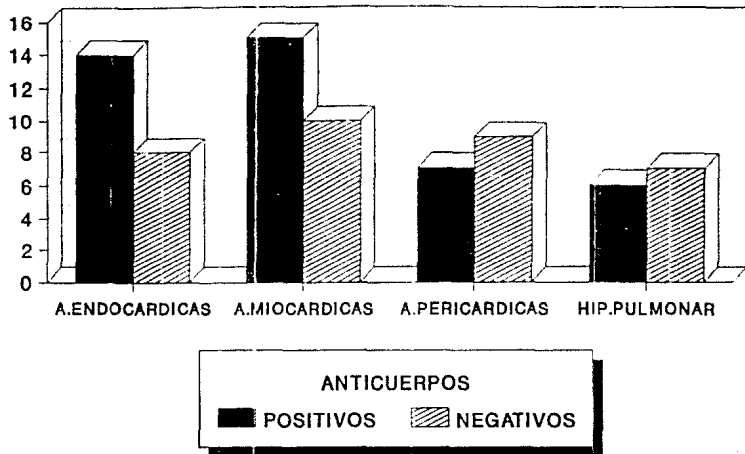
GRAFICA VI

CARDIOPATIA EN LES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS *ALTERACIONES ECOCARDIOGRAFICAS*



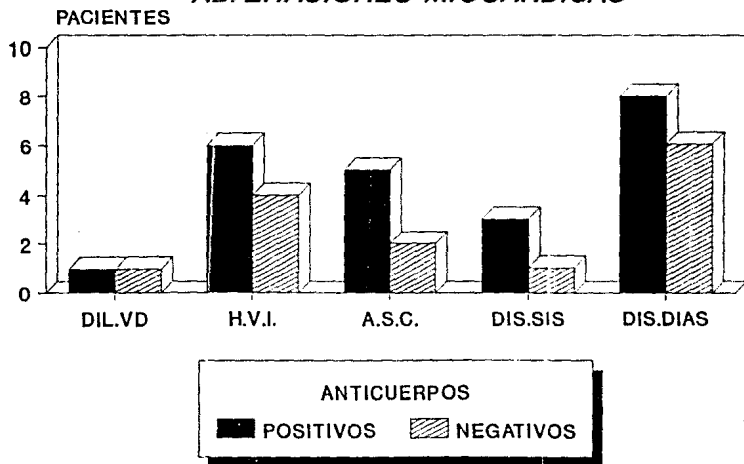
GRAFICA VII

CARDIOPATIA EN LES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS ALTERACIONES ECOCARDIOGRAFICAS (2)



GRAFICA VIII

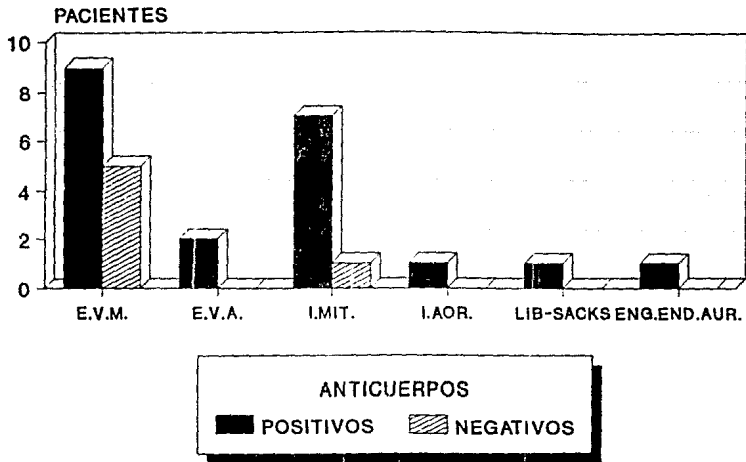
CARDIOPATIA EN LES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS ALTERACIONES MIOCARDICAS



GRAFICA IX

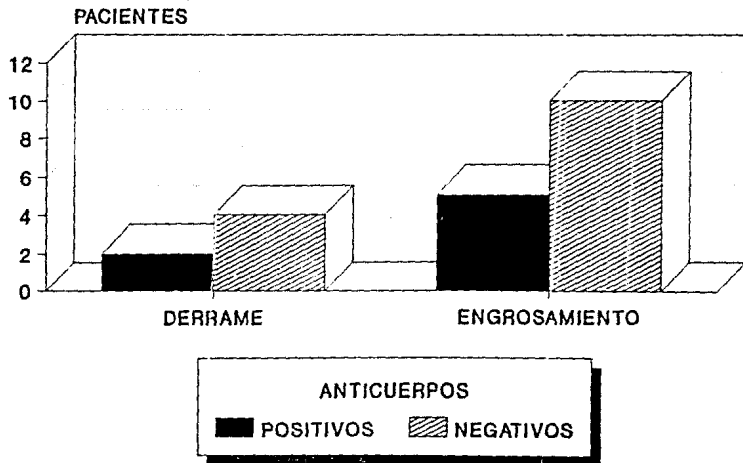
CARDIOPATIA EN LES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

ALTERACIONES ENDOCARDICAS



GRAFICA X

CARDIOPATIA EN LES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS *ALTERACIONES PERICARDICAS*



GRAFICA XI

VII. DISCUSION

En la literatura mundial existen muchos reportes sobre la afección cardíaca en el LES; sin embargo, la detección de patología cardíaca en pacientes vivas, así como la repercusión hemodinámica de éstas son pocos, y lo es más, si buscamos la asociación entre los anticuerpos antifosfolípidos y la cardiopatía en esta entidad.

En nuestra serie, se encontró una afección cardiovascular en 36 pacientes que equivale al 85% del total de la muestra. De los 25 pacientes que presentaron anticuerpos antifosfolípidos elevados, 22 de ellos (88%) tuvieron alteración cardiovascular. En la literatura mundial se encuentra una afección cardíaca en LES del 46% y una prevalencia de afección cardíaca asociado a los anticuerpos antifosfolípidos del 35% según las diferentes series (50, 51, 52).

Las lesiones cardíacas que más relación tuvieron con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos fueron las miocárdicas y las endocárdicas, lo que coincide con lo reportado por otros autores.

Por lo que respecta a las lesiones miocárdicas, la hipertrofia ventricular izquierda fue la que se presentó con mayor frecuencia en estos pacientes, seguida de la disfunción diastólica. No podemos atribuir estas alteraciones solamente a

la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos, ya que como sabemos la hipertrofia ventricular izquierda produce disfunción diastólica por disminuirse la distensibilidad ventricular por aumento de la masa muscular. Por otra parte, hay que considerar que los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos presentes e hipertrofia ventricular izquierda cursaron con hipertensión arterial sistémica. Sin embargo, podemos suponer que la presencia de estos anticuerpos puede acelerar o agravar, en un momento dado, la hipertrofia ventricular o la disfunción diastólica, o ambas. Otra posibilidad de alteración diastólica es que los pacientes hayan cursado con una miocarditis subclínica que sólo se manifestó por alteraciones en el llenado ventricular (59). Por lo que respecta a la disfunción sistólica, esta fue menos frecuente que la diastólica, y se presentó en 4 pacientes, asociándose a los anticuerpos antifosfolípidos en 3 de ellos. Esto podría deberse a microtrombosis, con producción de isquemia difusa y por ende un efecto deletéreo sobre el patrón contráctil miocárdico (48, 33, 35). Por otro lado, habrá que considerar la posibilidad de daño cardíaco secundario a miocarditis, que aunque ninguna de las pacientes tuvo evidencia clínica de esta entidad, pudo haber cursado en forma subclínica como lo ha sugerido Braunwald (59). El uso de esteroides, en forma indirecta, también puede tener una acción negativa sobre la función contractil ya que en el árbol coronario acelera el proceso ateroscleroso en unos vasos ya comprometidos por esta patología y con una tendencia a la trombosis aumentada por la presencia de anticuerpos

antifosfolípidos lo que predispone a la insuficiencia coronaria de manera crónica, aunándose al daño ventricular causado por la hipertrofia y a las alteraciones valvulares, lo que tiene como consecuencia común una alteración importante de la función ventricular que conlleva al paciente a la insuficiencia cardíaca.

En cuanto a las lesiones endocárdicas, éstas tuvieron una asociación con los anticuerpos antifosfolípidos en 14 de 22 pacientes. Algunos autores han sugerido que la afección valvular puede ser debida a una valvulitis severa secundaria a una intensa vasculitis que incluye los pequeños vasos, y esto puede ser el proceso inflamatorio precedente al estadio de engrosamiento fibrótico y degeneración fibrinoide. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos puede causar trombosis de los vasos vasculíticos, depósito de material amorfo, y con ello el engrosamiento valvular. Toda estas alteraciones pueden llevar a la insuficiencia valvular que fueron descritas. Hay que considerar también el uso o no de esteroides, ya que aunque se ha disminuido la presencia de endocarditis de Libman Sacks, sí ha aumentado la presencia de insuficiencia valvular en los pacientes tratados con éstos (3, 19).

Hay que hacer hincapié que no se evaluaron otras variables asociadas tales como edad, tiempo de evolución, uso de esteroides, actividad lúpica, síndrome nefrótico, hipertensión arterial. Sólo se buscó las lesiones que estuvieron asociadas a

los anticuerpos antifosfolípidos, por lo que será de interés una investigación donde se analicen las variables antes citadas así como la evolución de las lesiones encontradas durante esta investigación. Es de comentar, que 4 pacientes que no mostraron presencia de anticuerpos antifosfolípidos al inicio del estudio, se hicieron evidentes durante el mismo, por lo que habrá que tener un seguimiento cercano de las pacientes con alteraciones cardiovasculares. También es de aclarar, que aunque la hipertensión pulmonar no es una alteración cardíaca per se, la evolución hacia un cor pulmonale es potencial, motivo por lo que se consideró como alteración cardiovascular.

VIII. CONCLUSIONES

1. Encontramos alteraciones cardíacas en 36 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, que equivale al 85% de la muestra estudiada. Las lesiones que revistieron mayor importancia fueron las alteraciones miocárdicas y endocárdicas, que ya fueron descritas en el apartado de resultados.

2. Hubo afección cardiovascular en el 88% de pacientes con anticuerpos presentes versus un 82% en el grupo contrario.

3. Las alteraciones tanto miocárdicas como endocárdicas, se presentaron en ambos grupos de estudio. Aunque no fue estadísticamente significativo, al analizar los pacientes por grupo individual de patología hubo una franca tendencia a estas anormalidades en el grupo de anticuerpos presentes.

4. El isotipo predominante de anticardiolípidina fue la IgM, ya que se presentó en 70% de las pacientes en las que se les realizó el radioinmunoensayo para los mismos.

Al concluir este estudio encontramos una alta incidencia de patología cardiovascular en pacientes con LES, asociados o no a los anticuerpos, mayor de lo que se reporta en la literatura mundial. Sin embargo, hay que considerar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos como un factor agravante de las lesiones cardíacas encontradas. Se sugiere que

el examen ecocardiográfico en pacientes con LES sea rutinario, para la detección de patología cardíaca en estadios tempranos e instituir el tratamiento ya sea médico o quirúrgico que corresponda a cada caso.

B I B L I O G R A P H Y

1. O'Rourke R, ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES: A marker of lupus carditis? *Circulation* 1990; 82:636-8
2. Shearn, M. THE HEART IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Am Heart J* 1959;58:452-66
3. Doherty, N., Siegel, R. CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Am Heart J* 1985;110:1257-65
4. Gross, L. THE CARDIAC LESIONS IN LIBMAN-SACKS DISEASE. *Am Journal Pathol* 1940;16:375-407
5. Curtis, A., Horne, S. DISSEMINATED LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH PERICARDIAL EFFUSION *Ann Intern Med* 1949;30:209-17
6. McCulston, F., Moser, K. STUDIES IN PERICARDITIS. DIFERENTIATION OF THE ACUTED IDIOPATHIC FORM FROM THAT OCCURRING IN DISSEMINATED LUPUS *Am J Cardiol* 1959;4:42-55
7. Ehrenfeld, M., Asman, A., Shpilberg, O., Samra, Y. CARDIAC TAMPONADE AS THE PRESENTING MANIFESTATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS *Am J Med* 1989;86:626-7
8. Strauer, B., Brune, I., Schenk, H., Knoll, D., Perings, E. LUPUS CARDIOMYOPATHY: CARDIAC MECHANICS, HEMODYNAMICS, AND CORONARY BLOOD FLOW IN UNCOMPLICATED SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Am Heart J* 1976;92:715-22
9. Del Rio, A., Vázquez, J., Sobrino, J., Gil, A., Barbado, J., Maté, I., Ortiz, J. MYOCARDIAL INVOLVEMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS *Chest* 1978;74:414-17
10. Borenstein, D., Fye, B., Arnett, F., Stevens, M. THE MYOCARDITIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. ASSOCIATION WITH MYOSITIS. *Ann Intern Med* 1978;89:619-24
11. Stevens, M. LUPUS CARDITIS. *New Eng J Med* 1988;319:861-2
12. Murai, K., Oku, H., Takeuchi, K., Kanayama, Y., Inoue, T., Takeda, T. ALTERATIONS IN MYOCARDIAL SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH ACTIVE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Am Heart J* 1987;113:966-71

13. Leung, W., Wong, K., Lau, Ch., Wong, Ch., Cheng, Ch., Tai, Y. DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Am Heart J*; 1990; 120:82-7
14. Leung, W., Lau, Ch., Wong, Ch., Leung, Ch. FATAL CARDIAC TAMPONADE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS -A HAZARD OF ANTICOAGULATION *Am Heart J*; 1990; 119:422-3
15. Bernhard, G., Lange, R., Hensley, G. AORTIC DISEASE WITH VALVULAR INSUFFICIENCY AS THE PRINCIPAL MANIFESTATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS *Ann Intern Med* 1969; 71:81-7.
16. Kumar, V.: *Inmunologia Básica*. En: Robbins, S.L. y Cotran, R.S. *PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL*. México, D.F. Editorial Interamericana, 1984, pp. 285-286.
17. Galve, E., Candell, J., Pigrau, C., Permanyer, G., García, H., Soler, J. PREVALENCE, MORPHOLOGIC TYPES, AND EVOLUTION OF CARDIAC VALVULAR DISEASE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS *N Eng J Med* 1988; 319:817-23.
18. Comens, S., Alpert, M., Chart, G., Pressly, T., Kelly, D., Hazelwood, S., Mukerji, V. FREQUENCY OF MITRAL VALVE PROLAPSE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS AND MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE *Am J Cardiol* 1989; 63:369-70.
19. Rawsthorne, L., Ptacin, M., Choi, H., Olinger, G., Bamrah, V. LUPUS VALVULITIS NECESITATING DOUBLE VALVE REPLACEMENT *Arthritis Rheum* 1981; 24:561-4.
20. Laufer, J., Frand, M., Milo, S. VALVE REPLACEMENT FOR SEVERE TRICUSPID REGURGITATION CAUSED BY LIBMAN SACKS ENDOCARDITIS *Br Heart J* 1982; 48:294-7.
21. Dajee, H., Curley, E., Szarnicki, R. CARDIAC VALVE REPLACEMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:715-26.
22. Brennan, J., Ford, S., Ford, P., Morrin, P., Burggraf, G., Salerno, T. MITRAL REGURGITATION DUE TO LUPUS ENDOCARDITIS TREATED WITH VALVE REPLACEMENT *Can Med Assoc J* 1983; 129: 584-6.
23. Lerman, B., Thomas, L., Abrams, G, Pitt, B. AORTIC STENOSIS ASSOCIATED WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS *Am J Med* 1982; 72:707-10.
24. Pritzker, M., Ernest, J., Caudill, C., Wilson, C., Weaver, W., Edwards, J. ACQUIRED AORTIC STENOSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Ann Intern Med* 1980; 93:434-6.

25. Vaughton, K., Walker, D., Sturridge, M. MITRAL VALVE REPLACEMENT FOR MITRAL STENOSIS CAUSED BY LIBMAN SACKS ENDOCARDITIS Br Heart J 1979; 41:730-33.
26. Paget, S., Bulkley, B., Grauer, L., Seningen, R. MITRAL VALVE DISEASE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Am J Med 1975; 59:134-9
27. Bulkley, B., Roberts, W. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AS A CAUSE OF SEVERAL MITRAL REGURGITATION Am J Cardiol 1975; 59:134-9
28. Taylor, R., Olsen, E. AORTIC REGURGITATION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS REQUIRING AORTIC VALVE REPLACEMENT Br Heart J 1974; 36:413-16
29. Tsakraklides, V., Blieden, L., Edwards, J. CORONARY ATHEROSCLEROSIS AND MYOCARDIAL INFARCTION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Am Heart J 1974; 87:637-41
30. Jensen, G., Sigurd, B. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION Chest 1973; 64: 653-4
31. Haider, Y., Roberts, W. CORONARY ARTERIAL DISEASE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Am J Med 1981; 70:775-81
32. Bulkley, B., Roberts, W., THE HEART IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THE CHANGES INDUCED IN IT BY CORTICOSTEROID THERAPY Am J Med 1975; 58:243-64
33. Asherson, R., Khamshata, M., Baugley, E., Oakley, C., Rowell, N., Hughes, G. MYOCARDIAL INFARCTION AND ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RELATED DISORDERS. Q J Med 1989; 73:1103-15
34. Maaravi, Y., Raz, E., Dilon, D., Rubinow, A. CEREBROVASCULAR ACCIDENT AND MYOCARDIAL INFARCTION ASSOCIATED WITH ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN A YOUNG WOMAN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Ann Rheum Dis 1989; 48: 853-5
35. Rallings, P., Exner, T., Abraham, R. CORONARY ARTERY VASCULITIS AND MYOCARDIAL INFARCTION ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN A PREGNANT WOMAN Aust N Z J Med 1989; 19:347-50
36. Asherson, R., Mackay, I., Harris, E. MYOCARDIAL INFARCTION IN A YOUNG MAN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, DEEP VEIN THROMBOSIS AND ANTIBODIES TO PHOSPHOLIPID Br Heart J 1986; 56:190-3
37. Hamsten, A., Norberg, R., Björkholm, M., Faire, U., Holm, G. ANTIBODIES TO CARDIOLIPIN IN YOUNG SURVIVORS OF

MYOCARDIAL INFARCTION: AN ASSOCIATION WITH RECURRENT
CARDIOVASCULAR EVENTS Lancet 1986; 1:13-6

38. Klemp, P., Cooper, R., Strauss, F., Jordaan, E., Przybojewski, J., Nel, N. ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN ISCHAEMIC HEART DISEASE Clin-Exp-Immunol 1988; 74:254-7
39. Eber, B., Kronberger, E., Brussee, H., Klima, G., Obernosterer, A., Toporsch, M., Dusleag, J., Klein, W. ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES ARE NO MARKER FOR SURVIVED MYOCARDIAL INFARCTION Klin Wochenschr 1990; 68:594-6
40. De Caterina, R., d'Ascanio, A., Mazzone, A., Gazzetti, P., Bernini, W., Neri, R., Bombardieri, S. PREVALENCE OF ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN CORONARY ARTERY DISEASE Am J Cardiol 1990; 65:922-3
41. León, S., Amigo, M., Casanova, J., Reyes, P. EL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ Arch Inst Cardiol Mex 1991;61:149-55
42. Sammaritano, L., Charavi, A., Lockshin, A. ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME: IMMUNOLOGIC AND CLINICAL ASPECTS. Sem Arthritis Rheum 1990;20:81-96.
43. Bravo, G., Lavalle, C., EL SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS. UN NUEVO ENFOQUE CLINICO Y TERAPEUTICO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. Gac Med Mex 1988;124:39-42.
44. Wang, Y., Schrieber, L., Cohen, M., Furphy, L., Webb, J., Chivers, T., Pollard, K. ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CLINICAL AND LABORATORY ASSOCIATION IN 111 PATIENTS. Rheumatol Int 1990;10:75-80.
45. Cervera, R., Font, L., López, A., Casals, F., Pallares, L., Bove, A., Ingelmo, M., Urbano, A. ISOTYPE DISTRIBUTION OF ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: Prospective analysis of a series of 100 patients. Ann Rheum Dis 1990;49:109-13.
46. Alarcón-Segovia, D., Delezé, M., Oria, C., Sánchez, J., Gómez, L., Cabiedes, J., Fernández, L., Ponce, S. ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A prospective analysis of 500 consecutive patients. Medicine 1989;68:353-65.
47. Asherson, R. ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES -Selected topics. Postgrad Med J 1989;65:693-4.
48. Murphy, J., Leach, I. FINDINGS A NECROPSY IN THE HEART OF A PATIENT WITH ANTICARDIOLIPIN SYNDROME. Br Heart J 1989;

49. Chartash, E., Lans, D., Paget, S., Qamar, T., Lockshin, M. AORTIC INSUFFICIENCY AND MITRAL REGURGITATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. *Am J Med* 1989;86:407-12.
50. Nihoyannopoulos, P., Gómez, P., Joshi, J., Loizou, S., Walport, M. Oakley, C. CARDIAC ABNORMALITIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ASSOCIATION WITH RAISED ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES. *Circulation* 1990;82:369-75.
51. Leung, W., Wong, K., Lau, Ch., Wong, Ch., Liu, H., ASSOCIATION BETWEEN ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND CARDIAC ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS *Am J Med* 1990;89:411-19.
52. Cervera, R., Font, J., Paré, C., Azqueta, M., Pérez, F., López, A., Ingelmo, M. CARDIAC DISEASE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis* 1992;51:156-9.
53. Levine, S., Deegan, M., Futrell, N., Welch, K. CEREBROVASCULAR AND NEUROLOGIC DISEASE ASSOCIATES WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES: 48 cases. *Neurology* 1990;40: 1181-9.
54. Tolosa-Vileila, C., Ordi Ros, J., Jordana-Comajuncosa, R., Selva-O'Callaghan, A., Vilardell-Torres, M. OCCLUSIVE OCULAR VASCULAR DISEASE AND ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES. *Ann Rheum Dis* 1990;49:203.
55. Nakamura, H., Vehara, H., Okada, T., Kambe, H., Kimura, Y., Ito, H., Hayashi, E., Yamamoto, H., Kishimoto, S. OCCLUSION OF SMALL HEPATIC VEINS ASSOCIATES WITH LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH THE LUPUS ANTICOAGULANT AND ANTICARDIOLIPIN ANTIBODY. *Hepatogastroenterol* 1989;36:393-7.
56. Asherson, R., Khamashta, T., Gil, A., Vázquez, J., Chan, O., Baugley, E., Hughes, G. CEREBROVASCULAR DISEASE AND THE ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, LUPUS LIKE DISEASE AND THE PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. *Am J Med* 1989;86:391-7.
57. Henry W, De Maria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, Sahn DJ, Schiller NB, Tajik A, Teicholz LE, Weyman AE. REPORT OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY. COMITEE OF NOMENCLATURE AND STANDARDS IN TWO DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY. *Circulation* 1980; 62:212-17.
58. Tan, E., Cohen, A., Fries, J., Masi, A. et al. THE 1982 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Arthritis and Rheumatism* 1982; 25:1271-1277.

59. Stollerman, G.: Rheumatic Fever and other Rheumatic diseases of the Heart. Ed: Braunwald, E. (Ed) HEART DISEASE. A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE. Philadelphia, PA. W.B. Saunders Company 1992, p.p. 1734