



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DETECCIÓN DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA SUBCLÍNICA EN LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO SIN FACTORES DE RIESGO CORONARIO
TRADICIONALES POR ECOCARDIOGRAFÍA-ESTRÉS-DOBUTAMINA
Y ATROPINA**

TESIS DE POSGRADO

**Que para obtener el Diploma de
Especialidad en
MEDICINA INTERNA**

**Presenta:
Jorge Pérez Terrón**

**Director de Tesis y Asesor Metodológico
Dr. Adolfo Chávez Negrete**



México, D.F., 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Vo. Bo.

Director de Tesis y Asesor Metodológico

Dr. Adolfo Chávez Negrete
Médico Especialista en Medicina Interna
Director de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
Hospital de Especialidades CMN La Raza IMSS

Dr. Alberto Fratti Munari
Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna
Hospital de Especialidades CMN La Raza IMSS

Alumno: Jorge Pérez Terrón
Médico Residente 3er Año Medicina Interna
Hospital de Especialidades CMN La Raza IMSS

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
Antecedentes Históricos.....	3
Cuadro Clínico.....	4
Diagnóstico.....	5
Epidemiología.....	6
Efectos cardiovasculares y factores asociados.....	7
Métodos de diagnóstico cardiovascular.....	12
Justificación	15
Planteamiento del problema	17
Objetivos	18
General.....	18
Particulares.....	18
Material y Método	19
Procedimiento.....	20
Ecocardiograma Estrés-Dobutamina Atropina (EEDA).....	21
Resultados	23
Discusión y Comentarios	32
Conclusiones	36
Bibliografía	37

Detección de Isquemia Miocárdica Subclínica en Lupus Eritematoso Sistémico sin Factores de Riesgo Coronario Tradicionales por Ecocardiografía-Estrés-Dobutamina y Atropina

Introducción: La prevalencia de EAC¹, en LES², es del 6-10%. Los mecanismos son: arteritis, trombosis, embolismo, espasmo y reserva de flujo coronario. El angor ocurre en el 12% de los casos, IAM³ entre 12 y 16%, y muerte súbita en el 8%. La morbimortalidad de la enfermedad es 5 a 9 veces mayor que en la población general. La EEDA⁴, es segura, eficaz y está indicada en pacientes asintomáticos. La prevalencia de IMS, aún no ha sido definida.

Objetivo: Determinar la frecuencia de Isquemia Miocárdica Subclínica en mujeres con LES, sin factores de riesgo coronario tradicionales, mediante EEDA.

Material y Método: Se realizó un estudio comparativo, transversal, prolectivo, homodémico y finalmente descriptivo, en los Servicios de Reumatología de los hospitales HGR N° 36 y HE del CMN MAC, IMSS, Puebla. De una cohorte de 200 pacientes, se seleccionaron 41 pacientes mujeres, con diagnóstico de LES. Mediante clínica y laboratorio, se excluyeron factores de riesgo coronario tradicionales: DM, HAS, obesidad, dislipidemia, tabaquismo. Se realizó Rx de tórax y ECG excluyendo patología estructural secundaria y trastornos en la conducción e isquemia. Fueron finalmente sometidas a Ecocardiograma Basal y Ecocardiograma de la Prueba (EEDA).

Resultados: Un total de 40 pacientes completaron el estudio, una paciente fue excluida por presentar HAP severa. La edad promedio fue de 34.5 años y DE: 9.5; la edad al diagnóstico: 30.3 años y DE: 9.3; el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 3.9 años con DE: 3.3. El 92.68% de las pacientes presento actividad leve en la enfermedad (menor a 10 puntos en el Índice MEX-SLEDAI). El 87.8% recibían tratamiento con prednisona, una dosis diaria promedio de 12.87 mg, y una dosis total acumulada de 18.98 gr. Los hallazgos ecocardiográficos basales fueron: regurgitación mitral 39.02%; regurgitación tricúspidea 63.41%, una paciente presentó derrame pericárdico y 2 HAP leve (incluyendo la paciente excluida). De las 40 pacientes estudiadas, el 100% fue negativa a Isquemia Miocárdica Subclínica.

Conclusiones: Ninguna de nuestras pacientes presentó IMS⁵ a pesar de que el 87.8% tomaban prednisona (destacando un tiempo de corticoterapia menor a otras series). El 85.36% presentó alteraciones estructurales funcionales y/o patológicas en el ecocardiograma. Solo el 4.87% se consideró relacionado a la enfermedad. Se requiere de un estudio longitudinal derivado de este grupo de paciente, preservando la ausencia de factores de riesgo coronario tradicionales, para detectar oportunamente factores de riesgo coronario adicionales, que condicionen en su caso, cardiopatía isquémica.

¹ EAC- Enfermedad de Arteria Coronaria

² LES- Lupus Eritematoso Sistémico

³ IAM- Infarto Miocardio Agudo

⁴ EEDA- Ecocardiograma-Estrés-Dobutamina y Atropina

⁵ Isquemia Miocárdica Subclínica

Detection of Subclinical Myocardial Ischemia in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) without Traditional Coronary Risk Factors by Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography.

Introduction: The prevalence of CAD¹ in SLE², is from 6-10%. The mechanisms are: arteritis, thrombosis, embolism, spasm and subject of coronary flow. The angor occurs in 12% of the cases, AMI³ between 12 and 16%, and sudden death 8%. The morbimortality of the disease is from 5 to 9 times bigger than in the rest of the population. The DASE⁴ (Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography) is safe, efficient and it is suitable for asymptomatic patients. The prevalence of SMI, has not been yet defined.

Objective: Determine the frequency of Subclinical Myocardial Ischemia in women with SLE, without traditional coronary risk factors, through DASE.

Material and Method: A comparative, transversal, prolective, homodemic and finally descriptive study was realized, in Services of Rheumatology of the HGR N°36 and HE of the CMN MAC, IMSS, hospitals of Puebla. From a cohort of 200 patients, 41 female patients were selected, with SLE diagnosis. Through clinical and laboratory studies, traditional coronary risk factors: DM, Systemic Arterial Hypertension, obesity, dyslipidemia, nicotine addiction, were excluded. Thoracic X Rays and ECG were done excluding secondary structural pathology, conduction disorders and ischemia. The Basal Echocardiogram and to the Echocardiogram Test (DASE) were finally applied.

Results: A total of 40 patients completed the tests; one patient was excluded for having severe PAH. The average age was of 34.5 years old and SD 9.5; the age when the diagnosis was done: 30.3 years old and SD 9.3; time of evolution of the disease, 3.9 years with 3.3 SD. The 92.68% of the patients presented a low activity of the disease (lower than 10 points according to the MEX-SLEDAI index). The 87.8% were under prednisone treatment with a daily dose average of 12.87 mg and a total cumulative dose of 18.98 gr. The basal echocardiography findings were: mitral regurgitation 39.02%; tricuspid regurgitation 63.41%; one of the patients presented pericardium hemorrhage and 2 low PAH (including the excluded patient). From the 40 studied patients, a 100% resulted negative for Subclinical Myocardial Ischemia.

Conclusions: None of our patients presented SMI⁵ even though 87.8% of them were under prednisone (corticotherapy time shorter than other series). The 85.36% presented functional structural alterations and/or pathological in the echocardiography. Only the 4.87% was considered related to the disease. A longitudinal derived studio is required from this group of patients preserving the absence of traditional coronary risk factors to detect on time additional coronary risk factors, which can determine in this case, Ischemic Cardiopathy.

¹CAD- Coronary Artery Disease

² SLE- Systemic Lupus Erythematosus

³ AMI- Acute Myocardial Infraction

⁴ DASE- Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography

⁵ SMI- Subclinical Myocradial Ischemia

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La analogía del término “lupus” deriva aparentemente de la similitud entre las lesiones cutáneas de la enfermedad y las producidas por la mordedura de un animal (el lobo: *Canis lupus*).

En su acepción médica, se empieza a utilizar a finales del siglo X cuando Herbemius de Tours describe la curación de Hilaricus – Obispo de Lieja – en el santuario de San Martín, y dice “...gravemente afectado de la enfermedad denominada lupus... una especie de fina línea roja quedó como señal de cicatriz” (1).

Desde el “Herpes estiómenos” de Hipócrates (460-370 AC) como sinónimo de lupus, la afectación de la piel ha sido la guía rectora que ha determinado, hasta no hace mucho, las cambiantes denominaciones, los fundamentos histopatológicos y las diferentes clasificaciones de la enfermedad. En realidad, el término “lupus” se utilizó para describir aquellas úlceras faciales que destruían los tejidos, independientemente de la causa que las producía. Entre ellas estaban la sífilis, la tuberculosis y el cáncer, además del lupus.

Conceptos erróneos como el de Rogerius Frugardi, hacia finales del siglo XII al establecer una relación entre lupus y cáncer, resistieron hasta el XVII, o la localización exclusiva en extremidades inferiores de lesiones ulcerosas que mencionan los médicos del siglo VI, sin olvidar el carácter inespecífico que Paracelso atribuyó a las manifestaciones lúpicas (2-4). Otro desacierto fue el de Willan (1757-1812), quien entre otros consideraba al lupus como: “...otra lenta afección tuberculosa, especialmente en la cara...” (5).

En 1833, Bielt lo denomina “eritema centrífugo” (6). Kaposi (1837-1902), señala que el lupus no era una manifestación de tuberculosis y que ambas enfermedades podían coincidir en un mismo enfermo (7). Ferdinand von Hebra (1845), propone clasificar las enfermedades de la piel según las alteraciones de los componentes cutáneos y describe la

“seborrea congestiva”, como una enfermedad que afecta las mejillas y la nariz con una peculiar distribución en alas de mariposa (8). Todo está finalmente preparado para que Pierre A. Cazanave (1795-1877) describa un caso parecido (que probablemente era lupus eritematoso discoide) y acuñe (1851, París), con acierto indudable el término lupus erythemateux (eritematoso) (9).

CUADRO CLÍNICO

Cazanave en 1856 y Moritz Kaposi (1872, Viena), describen diferentes tipos de afectación de la piel y distinguen las formas: discoide, aguda o subaguda de la afección cutánea diseminada, así como la separación del lupus vulgaris (relacionado con la tuberculosis). Tanto uno como otro, observan que la enfermedad predomina en mujeres y se puede acompañar de fiebre, alopecia, artralgias, adenomegalias y/o hipertensión. Ésta es la primera descripción moderna de la enfermedad (1, 10,11). Posteriormente William Osler entre 1895 y 1903, describe la mayoría de las complicaciones viscerales del lupus eritematoso: nefritis, endocarditis, pericarditis, hemorragias y trastornos digestivos, destacando la especial característica de recurrencia sintomática en forma de brotes (12,13).

Durante los años siguientes se distinguieron las formas agudas de las crónicas, se reconoce que en la enfermedad pueden faltar las lesiones cutáneas – ya lo había apuntado Osler – y van apareciendo las descripciones anatomoclínicas de los órganos que puede afectar. La fotosensibilidad fue observada por Edwin Pulali (1912, Viena). Emmanuel Libman y Benjamin Sacks agregaron la endocarditis verrugosa al síndrome (1923, N.Y.). La lesión glomerular en “asa de alambre” fue descrita por George Baehr (1935, N. Y.). Se describen además la retinopatía, nefropatía, encefalopatía, mielopatía y la lesión esplénica en “piel de cebolla” (1).

Paul Kempler (1942, N.Y.) introdujo el término enfermedad difusa de la colágena, señalando: “la aparente heterogeneidad de las manifestaciones orgánicas (en el lupus), es la expresión local de un proceso único morbosos que afecta por entero al tejido conjuntivo y se expresa en forma de degeneración fibrinoide”. Siguiendo la sugerencia de William Eric

(1952, Filadelfia), el término enfermedad del tejido conjuntivo reemplazó gradualmente al de colagenopatía (14).

El término lupus eritematoso es para entonces, insuficiente, la enfermedad ha traspasado el ámbito dermatológico y Brunsting en 1952, es el primero en utilizar la denominación “lupus eritematoso diseminado (15). Harvey, en 1954, sustituiría diseminado por sistémico (LES) (16).

DIAGNÓSTICO.

En 1948 Malcom M. Hangraves (Rochester, MN) describió la célula LE (por lupus eritematoso), en aspirado de médula ósea en varios casos agudos de la enfermedad (17). Poco tiempo después, John H. Haserick (Cleveland), encontró que la célula LE puede inducirse por un factor sérico, y en 1950, Hangraves demostró la formación de las células LE en la sangre periférica. Peter A. Meicher y M. Fauconnet (1956, Lausana), descubrieron que el factor que inducía la célula LE podía absorberse del suero exponiéndolo a núcleos celulares, abriéndose así el complejo capítulo de la autoinmunidad. Se demostraron factores séricos –anticuerpos- que reaccionaban contra determinados elementos nucleares -antígenos-, con la aparición de restos nucleares fagocitados por polimorfonucleares, conformándose así al célula LE. El anticuerpo era una IgG y el antígeno una nucleoproteína DNA-histona (17).

Friou y Cols. (1957, West Haven, CT) describieron un método para detectar anticuerpos antinucleares con globulina anti-humana fluorescente. Se demostró la presencia de un factor sérico en los pacientes con lupus que reaccionaba con el DNA, para más tarde confirmar que lo hacía tanto con el DNA nativo o bicatenario como con el DNA monocatenario (18). Pronto quedó establecida la unión lupus-anticuerpos anti-DNA nativo y, desde entonces, ha tenido el mayor rango de especificidad en la enfermedad lúpica (19).

También resultó específico el anticuerpo anti-Sm, descubierto por Sthefanie Smith, cuya detección equivale invariablemente al diagnóstico de lupus (20). Otras especificidades

antigénicas con sus respectivos anticuerpos han engrosado la colección que el lupus tiene en su haber, U1-RNP, Ro, La, etc. Además, se han demostrado anticuerpos contra elementos celulares, tales como: eritrocitos, plaquetas, linfocitos o tejidos como tiroides, hígado, músculo, glándula adrenal y cerebro. En LES son finalmente específicos los anti-DNA nativo y los anti-Sm.

De la pléyade de anticuerpos antinucleares sólo han logrado acreditarse como patogénicos: los anti-Sm, anti-DNA nativo y los anti-Ro (20-22), estos últimos produciendo bloqueo cardíaco congénito (expresándose en el sistema de conducción del feto) (23).

La heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, el surgimiento de distintos tipos de anticuerpos antinucleares y el sustrato histológico de degeneración fibrinoide pasan a engrosar el conjunto de las colagenopatías, lo que oscurece el diagnóstico del LES. Por ello, en 1971 la Asociación Americana de Reumatismo (actualmente Colegio Americano de Reumatología), publica 14 criterios que delimitan mejor la enfermedad del LES: el 90% de los pacientes tiene 4 o más de ellos. Los criterios de clasificación, no obstante, se modifican en 1982 y alcanzan de esta manera una sensibilidad del 97% y una especificidad del 98%. Para clasificar un enfermo como afecto de LES, se requiere la presencia simultánea o progresiva, de 4 de los 11 criterios ahora establecidos: 1) Eritema malar en vespertino, 2) lesiones cutáneas discoides, 3) fotosensibilidad, 4) úlceras orales, 5) artritis, 6) serositis, 7) afección renal, 8) afección neurológica, 9) alteración hematológica, 10) alteración inmunológica, 11) anticuerpos antinucleares (24).

Como corolario, conviene recalcar que estos criterios son clasificadores y, por tanto, no deben reemplazar al proceso diagnóstico de LES ni la administración de un tratamiento adecuado, aunque no se cumplan los criterios necesarios.

EPIDEMIOLOGÍA.

El LES es mucho más frecuente en la mujer, en la proporción de 9:1 con respecto al varón. Aunque puede ocurrir en los extremos de la vida, desde el nacimiento hasta la edad

adulta, su pico de mayor incidencia es en la edad productiva, o sea entre los 15 y los 40 años. A pesar de que hay variaciones considerables, dependientes de diversos factores étnicos, raciales, socioeconómicos, y otros, en la literatura se han mencionado cifras promedio de prevalencia de 1/2000 individuos y de incidencia de 7.6/100 000 habitantes (25,26), con límites entre 2.9 y 206/100 000 habitantes (26). La etiología del lupus, es aún desconocida, se ha relacionado con factores genéticos (alelos del sistema HLA), ambientales (exposición a luz solar), hormonales (incremento de la hidroxilación de estrona a 16-hidroxiestrona), infecciosos (virus), de inmunodeficiencias (deficiencias de C4, IgA, etc.) y otros más cuya interacción tal vez induzca alteraciones profundas de los sistemas de inmunorregulación, proceso que culmina en el desarrollo de autoinmunidad (28). El LES se ha relacionado con diversos marcadores genéticos, y la asociación más estrecha es con antígenos codificados por el sistema HLA; se ha informado una fuerte asociación con los alelos HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR2, homocigocidad y deficiencia de C4A y C4B (29,30). En la población mexicana se ha informado una asociación muy estrecha del LES con el antígeno HLA-DR3, así como una frecuencia incrementada de HLA-DR7 y disminuida de HLA-A30, HLA-B39 y HLA-D4, tanto en pacientes con LES como en sus familiares de primer grado (30).

Clínicamente, y con pocas posibilidades de equivocarse, el LES ocupa el primer lugar entre las enfermedades señaladas en la literatura como “la gran simuladora”. A pesar de las variaciones de los distintos estudios, determinadas por las diferencias étnicas y sociales. Se puede afirmar que la identificación temprana y un tratamiento apropiado, han reflejado mejoría considerable e indiscutible en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, la cual ahora es superior a 90% a los 10 años, 80% a los 15 años y 70% a 20 años, cuando se establece el diagnóstico y tratamiento oportuno del padecimiento (32).

EFFECTOS CARDIOVASCULARES Y FACTORES ASOCIADOS.

El lupus eritematoso sistémico se define como una enfermedad inflamatoria crónica que al parecer es resultado de un trastorno de los mecanismos normales de

inmunorregulación causado por interacción de factores genéticos, hormonales y ambientales (33).

El LES afecta al corazón y sus vasos sanguíneos coronarios con mucha frecuencia y gran variedad de manifestaciones clínicas. Los primeros estudios necrópsicos en los enfermos con LES evidenciaron afección cardiaca en el 80% de los casos. No obstante, sólo con la llegada de técnicas no invasivas como la ecocardiografía, la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética nuclear, se han puesto en evidencia in vivo los hallazgos que se encontraban en las necropsias y pasaban desapercibidos en la exploración física (34). Actualmente las manifestaciones cardiacas son moderadas (derivado del tratamiento), y frecuentemente asintomáticas(35)

La sobrevivencia en pacientes con LES ha mejorado en las últimas tres décadas y por ello algunas alteraciones pueden ser difíciles de diferenciar del envejecimiento natural. La afección cardiovascular puede ser consecuencia de algunos fármacos usados en el tratamiento de la enfermedad (por ej. los esteroides) o por la repercusión cardiaca de la hipertensión derivada de nefropatía. Por lo tanto, debe ser una norma pensar que la afección cardiaca en el LES puede ser por la propia enfermedad o consecuencia de la misma. No obstante, los estudios clínicos realizados en la población pediátrica, ponen en evidencia que el LES afecta frecuentemente el corazón (anomalías cardiovasculares en algunas series del 60-90%, prevalencia estimada del 30-40%) (36).

En las necropsias se demuestra que la afección cardiaca en el LES puede ser pancarditis (13-90%). Sin embargo, también puede manifestarse como una presentación clínica monosintomática: pericarditis (5-25%), miocarditis (5-52%), valvulopatía (válvula mitral: 49%; válvula aórtica y mitral: 20%) o enfermedad coronaria (40-50%) (34,36). Nyhoyannopoulos, 1990; Ombal, 2001; reportan anomalías valvulares, miocárdicas o pericardicas (57% de los casos) (37)

La afección coronaria en el LES ha sido bien reconocida en los últimos 10 años. Los mecanismos de lesión son múltiples, incluyendo arteriosclerosis, arteritis, trombosis, embolismo o espasmo y reserva de flujo coronario anormal (34, 35).

La manifestación clínica más común es la isquemia miocárdica (40-55%); el infarto del miocardio (Sturfelt, 1992: 46%) o ambos (55,56, 65). A pesar de la mejoría en la sobrevivencia, la muerte silenciosa es tres veces más frecuente que en la población general (38, 64).

Los enfermos con LES tienen mayor riesgo de enfermedad de arterias coronarias (EAC), debido a factores como arteritis, hipercoagulabilidad, síndrome nefrótico e hipertensión. Cursan con mayor predisposición para arteriosclerosis prematura (por la propia enfermedad o por el tratamiento crónico con esteroides que inducen hiperglucemia y dislipidemia) y es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad (35,37, 39, 40). En cambio, otros fármacos como los antipalúdicos (hidroxicloroquina), parece que disminuyen el colesterol total, los triglicéridos y la glucemia (41).

A estos factores hay que añadir los propios de la población general como son el tabaquismo, hipertensión per se, diabetes, obesidad, sexo y otros componentes como los raciales.

Petri y Cols. señalan que la incidencia de eventos coronarios en pacientes con LES, es entre 5 y 9 veces mayor a la esperada en la población general (Cohorte Lupus Johns Hopkins) (42, 63). La mortalidad atribuible a enfermedad coronaria va del 3.5% al 36% y se relaciona más con arteriosclerosis coronaria, ya que la vasculitis es rara (46). Una elevación del colesterol plasmático, triglicéridos y, apolipoproteína de baja densidad, se han relacionado al uso de esteroides (36, 47). El incremento en antifosfolípidos (aFl), es por sí mismo un factor de riesgo que condiciona trombosis a diversos niveles y oclusión coronaria (36,48). También niveles elevados de homocisteína han sido reportados en pacientes con isquemia miocárdica (37).

La angina de pecho en pacientes con LES, se estima en alrededor del 12% (39, 49, 50) de los enfermos. El infarto agudo del miocardio (IAM), ocurre entre el 2 y 16% (39, 49-51) y la muerte súbita en aproximadamente el 8% (42, 51,52).

La frecuencia de IAM como causa primaria de muerte en LES, se ha reportado alrededor del 36% (39, 51, 53, 54).

En una de las mayores series analizadas se ha encontrado como factores de riesgo para EAC en pacientes con LES (Cohorte Lupus Johns Hopkins-1992), **edad** (promedio: 47.1 años), **duración de la enfermedad** (promedio: 12.3 años) y **uso prolongado de prednisona** (promedio: 14.3 años); incremento en el nivel de colesterol sérico (271.2 ml/dl) o nivel de colesterol mayor a 200 ((OR) 14.5, 95% (IC) 1.9, 112.1) y tener ambos: historia de hipertensión (OR 3.5, 95% IC 1.3, 9.6) e historia de uso de medicamentos antihipertensivos (OR 5.5, 95% IC 1.8, 17.2). En este estudio no encontraron una asociación significativa entre EAC para factores tradicionales de riesgo coronario tales como tabaquismo, diabetes, historia familiar de EAC, raza o sexo. Así, los factores principales primarios y secundarios para prevenir la EAC en pacientes con LES más importantes son: hipertensión, hipercolesterolemia y obesidad. A pesar de ello, se sugiere continuar considerando los otros factores referidos como tradicionales pues representan un riesgo en la población general (42). La asociación entre enfermedades reumáticas autoinmunes aterosclerosis acelerada, pueden ser considerados factores de riesgo adicionales, dependientes de inflamación y autoinmunidad (43-45).

La prednisona ha sido incriminada siempre como aterogénica (36, 42, 47). Los corticosteroides pueden fomentar indirectamente la enfermedad cardiovascular aterosclerótica al promover un incremento de los factores de riesgo tradicionales tales como hipertensión, hipercolesterolemia y obesidad. Petri y Cols. encontraron que por cada 10 mgs de incremento en la dosis de prednisona hay un 7.5% de incremento en los niveles del colesterol sérico y un 1.1 mmHg de incremento en la presión arterial media, y por ello pueden potenciar el riesgo de aterosclerosis (36, 42). Manzi y Cols. (1997), encontraron que el uso de corticosteroides crónico está asociado a un exceso de infartos del miocardio y aterosclerosis coronaria en LES, existiendo mayores eventos cardiovasculares en mujeres de 35 a 44 años de edad con un riesgo 50 veces mayor que en la población general (OR=52.43, intervalo de confianza del 95%: 21.6-98.5); independientemente de su impacto en el desarrollo o empeoramiento de la hipertensión y la diabetes. También estos autores, reportaron como factores más comunes que podrían influir en el desarrollo de eventos

cardiovasculares en mujeres con LES: 1) **edad al diagnóstico**, 2) **tiempo de duración de la enfermedad**, 3) **tiempo de corticoterapia** y 4) **estado postmenopáusico** (50).

En LES la arteritis coronaria después de la arteriosclerosis es la segunda causa más común de afectación coronaria. Solo el examen anatomopatológico puede establecer la diferencia entre ambas (56, 65).

La presencia de vasculitis sistémica en el momento mismo de la clínica coronaria, así como la presencia de aneurismas o el desarrollo de estenosis u oclusiones coronarias también apoyan el diagnóstico de arteritis (66). La angiografía debe ser valorada en el contexto clínico del enfermo y practicada cuando se detecta isquemia miocárdica.

El diagnóstico correcto es importante ya que en caso de arteritis el tratamiento con corticoides es adecuado, mientras que será perjudicial si se trata de una auténtica arteriosclerosis. El tratamiento anticoagulante y/o antiagregante puede estar indicado para evitar las zonas de trombosis en la arteritis.

Confirmar o excluir la enfermedad de arterias coronarias en pacientes asintomáticos, requiere aceptar un desafío, porque esta enfermedad es una causa de muerte silenciosa en el mundo Occidental (67).

La prevalencia de EAC, en LES, se ha establecido en un rango del 6-10% (50). Hosenpud y Cols. (1984) realizaron un estudio de perfusión coronaria de esfuerzo con talio en el que se reportó un 38% de anomalías en la perfusión (micro y macrocirculación), y en las autopsias específicamente la arteriosclerosis coronaria se ha detectado entre el 25 y el 45 % de los casos (49, 50). Badui y Cols. (1985, CMN La Raza, IMSS) reportaron enfermedad cardíaca isquémica en 16% de los casos (IM: 11/16, isquemia subendocardica: 5/16, angina: 12/16) (57).

La Enfermedad Cardíaca Subclínica puede ser por sí misma un factor de riesgo independiente para Enfermedad Cardiovascular (específicamente EAC) con respecto a la población general (incremento en el riesgo para EAC de 2.0 para hombres y 2.5 para

mujeres). Las mujeres con enfermedad subclínica tienen un alto riesgo para IAM (incremento en el riesgo de 2.9) (58). La investigación temprana de EAC en etapas preclínicas en mujeres jóvenes con LES está justificada porque los eventos cardiovasculares son una importante causa de morbilidad y mortalidad en esta población. Los reportes publicados muestran que la enfermedad coronaria (angina de pecho o IAM) es más común en las mujeres con lupus que en la población general (Gladman, 1987: 9%, Sultan, 1994: 15%). Por otra parte la edad, en pacientes con LES es significativamente menor (Ward, 1999: 18-44 años, riesgo de IAM hasta 8.5%) y es en ellas en quienes se ha detectado más frecuentemente EAC con respecto a la población general (59).

Bruce y Cols. en el 2000, usando ESPECT DIMPI, encontraron que 40% de todas las mujeres con LES y 35% de mujeres con LES sin historia de EAC tenían anomalías de la perfusión miocárdica, lo que sugería una alta prevalencia de EAC temprana (60). Sella y Cols. (2003) encontraron por su parte un 28% de anomalías en la perfusión miocárdica de pacientes con LES que podría sugerir arteriosclerosis subclínica (61).

La progresión a disfunción ventricular, cardiomiopatía dilatada y falla cardiaca pueden ocurrir como consecuencia de LES, generalmente si involucran a pacientes que tienen asociados: hipertensión, anemia, insuficiencia renal, enfermedad valvular o EAC (35, 62)

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO CARDIOVASCULAR.

No hay consenso a cerca del mejor método de diagnóstico para pacientes con LES y EAC subclínica, pero la habilidad para las técnicas de imagen vascular y la determinación de la arteriosclerosis en etapas subclínicas pueden permitir una mejor estratificación de los riesgos (35, 37, 68, 69)

Tradicionalmente, la ecocardiografía de esfuerzo es practicada como la prueba de primera línea para un diagnóstico no invasivo de EAC. Mientras, que un gran número de pacientes son referidos para evaluación por dolor torácico, unos son incapaces de practicar adecuadamente el ejercicio para la prueba diagnóstica por limitaciones físicas. Surge así la

Ecocardiografía de Estrés con Dobutamina (EED) como una alternativa en la modalidad de estrés farmacológico independiente de ejercicio (70).

Desde su introducción clínica hace una década (64), la EED, se ha establecido como un método diagnóstico no invasivo para la detección de EAC, y se ha comparado y/o asociado con otras técnicas como TC99, dipiridamol y adenosina (71-77).

La EED ha demostrado tener una gran eficacia para evaluar la enfermedad de arterias coronarias y ha sido utilizada ampliamente con éste propósito (73, 75-77). Provee un diagnóstico efectivo, sin embargo, como toda prueba no invasiva, la sensibilidad puede ser menor que la ideal en cierto tipo de pacientes, por ejemplo, en quienes tienen enfermedad de un solo vaso en la EAC (78, 79) o a quienes se les evalúa durante la terapia antianginosa, en particular con el uso de beta-bloqueadores (79-81).

Cohen y Cols. reportaron una sensibilidad global de la EED para detectar EAC comparada con angiografía del 86%. La sensibilidad para detectar pacientes con EAC de 1, 2, 3 y de multivasos correspondió al 75, 90, 100 y 95%. La especificidad para detectar EAC mediante EED fue del 87% (77).

McNeill y Cols. reportaron un incremento en la sensibilidad (65-81%) al practicar EED con la adición de atropina (EEDA), en pacientes con el uso de betabloqueadores (que habitualmente no responden a mayores dosis de inotrópico), produciéndose un incremento en la frecuencia cardiaca (máxima basal) y evidenciando así, isquemia miocárdica subclínica, sin disminuir la especificidad de la prueba o causar efectos adversos (82, 83).

La dobutamina tiene un efecto inotrópico y cronotrópico. Actúa incrementando la contractilidad miocárdica incrementando relativamente la frecuencia cardiaca, con ello aumenta el consumo de oxígeno y los defectos de perfusión miocárdica evidenciando así, isquemia (37, 84-87).

Varios estudios de la EED han utilizado el 85% de la frecuencia cardiaca máxima predicha para la edad como el punto final para terminar la prueba (37, 73, 82, 86).

Omdal y Cols. (2001), reportaron mediante ecocardiograma transesofágico y examen Doppler, hasta un 57% de alteraciones estructurales y/o miocárdicas en pacientes con LES. Sin embargo, existe controversia aún, respecto a lo que se considera funcional y/o patológico en relación directa a la enfermedad (89).

Recientemente, Cacciapuoti (2005), ha propuesto que existe deterioro de la función ventricular izquierda, asociada probablemente, a miocarditis subclínica en pacientes con LES, mediante la determinación del Índice de Función Miocárdica (Ecocardiografía Doppler Tisular) (90).

Rahaman y Cols. (91), reportaron una incidencia de EAC prematura en pacientes con LES (independiente de otros factores -incluso esteroides-), mayor (4.5/1000) que la observada en el Estudio del Corazón Framingham (2.8/1000) para mujeres.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente existe mayor evidencia de una estrecha relación entre el LES y la predisposición al desarrollo de cardiopatía isquémica, y la sospecha de alteraciones endoteliales con subsecuentes respuestas vasodilatadoras anormales de pequeños vasos, aunado a un conocido estado protrombótico, incrementan significativamente la morbimortalidad en este tipo de pacientes (angina de pecho 12%, IAM 16%, muerte súbita 8 % y el IAM como causa primaria de muerte en LES: 36%); en particular en mujeres jóvenes. La prevalencia de la enfermedad subclínica es desconocida y se ha reportado hasta un 38% de anomalías en un estudio de perfusión coronaria con talio. Otros autores han reportado 28% de alteraciones.

Existen técnicas de medicina nuclear como tecnecio 99-sestamibi o de estrés farmacológico con dipiridamol, que permiten evaluar la perfusión miocárdica. Tienen una alta sensibilidad y especificidad, pero los altos costos de una o los efectos colaterales de la otra dificultan su aplicación cotidiana.

La ecocardiografía de estrés farmacológico con dobutamina (EED) ha surgido como otra técnica para el estudio de perfusión miocárdica teniendo sensibilidad y especificidad comparable a las pruebas citadas.

La EED es factible, segura y útil como una modalidad de estrés farmacológico no invasivo, para detectar la presencia, localización y extensión de la EAC. Su sensibilidad se incrementa con la adición de atropina (EEDA) y es comparable a otros métodos farmacológicos con menores efectos deletéreos. Su bajo costo comparado con el uso de radionucleótidos y otros fármacos la hace accesible en nuestro medio y dado la elevada frecuencia de EAC en pacientes con LES, su uso no sólo está indicado sino es justificable.

El detectar isquemia miocárdica subclínica permitirá el uso profiláctico de fármacos para prevenir IAM. El siguiente estudio protocolario es la coronariografía; ésta y el estado clínico de los pacientes determinarán la conducta médica o quirúrgica en cada caso, tratando de incrementar la sobrevivencia y calidad de vida de los enfermos.

No existen a la fecha estudios prospectivos sin factores de riesgo coronario tradicionales en pacientes con LES.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las manifestaciones cardiovasculares en LES son múltiples y entre ellas destaca la arteriopatía coronaria expresada como: angina de pecho, IAM o muerte súbita. Ello incrementa la morbimortalidad de la enfermedad especialmente en pacientes jóvenes, siendo causa primaria de muerte hasta en el 36 % de los casos.

La isquemia miocárdica subclínica en LES no ha sido definida, en ausencia de factores de riesgo coronario tradicionales (tabaquismo, hipertensión per se, diabetes, obesidad, sexo, dislipidemia). Se han reportado diferentes prevalencias de alteraciones en la perfusión miocárdica que involucran los factores citados. La isquemia puede representar un riesgo no detectado sino mediante métodos invasivos o bien, por Ecocardiografía de estrés físico o farmacológico,

¿Cuál es la frecuencia de isquemia miocárdica subclínica en mujeres con LES sin factores de riesgo coronario tradicionales detectada por Ecocardiografía-Estrés-Dobutamina y Atropina?

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la frecuencia de isquemia miocárdica subclínica en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), sin factores de riesgo coronario tradicionales mediante Ecocardiografía-Estrés-Dobutamina y Atropina (EEDA).

PARTICULARES

Determinar la frecuencia de isquemia miocárdica subclínica en pacientes portadoras de LES, sin factores de riesgo coronario tradicionales, con tratamiento de prednisona mediante EEDA.

Determinar la frecuencia de isquemia miocárdica subclínica en pacientes portadoras de LES, sin factores de riesgo coronario tradicionales, sin tratamiento de prednisona mediante EEDA.

Determinar la actividad de la enfermedad.

Determinar otros hallazgos estructurales ecocardiográficos presentes en las pacientes con LES.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, transversal, prolectivo y homodémico, en los Servicios de Reumatología del Hospital General Regional No. 36 y el Hospital de Especialidades del CMN MAC IMMS, Puebla y en un Gabinete de Cardiología del Hospital Betania, Puebla, durante el período comprendido del 15 de octubre del 2004 al 30 de noviembre del 2005.

Los sujetos de estudio fueron mujeres con diagnóstico establecido (criterios del Colegio Americano de Reumatología), de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Reumatología en los hospitales previamente citados, con edades comprendidas entre 18 y 55 años, y tiempo al diagnóstico de la enfermedad no mayor a 10 años, con y sin tratamiento de prednisona, sin factores de riesgo coronario tradicionales, que aceptaron participar voluntariamente y firmaron la hoja de consentimiento informado correspondiente.

Se excluyeron a aquellas pacientes que tuvieron antecedentes demostrados de cardiopatía isquémica, tipo infarto agudo del miocardio o angor previo; con cardiopatías estructurales; con trastornos de la conducción intraventricular previos que no permitieran la interpretación electrocardiográfica durante el estrés farmacológico; intervenciones coronarias previas que al momento que la ecocardiografía de estrés no tuviesen una adecuada ventana acústica; así, como pacientes con insuficiencia renal crónica; embarazo; lactancia; infecciones establecidas por: VIH, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C; hipersensibilidad conocida para dobutamina y/o atropina; enfermedad hepática o pulmonar agudizadas. Se excluyeron a todas aquellas pacientes que presentaban factores de riesgo coronario tradicionales, tales como: dislipidemia, HAS, DM, obesidad y tabaquismo.

Los criterios de eliminación incluyeron a pacientes que presentaron durante el estudio (EEDA) trastornos severos de la conducción intraventricular o hallazgo de alguna lesión estructural que contraindicara el uso de dobutamina y/o atropina (por ej. HAP severa).

Las variables que se midieron en el estudio fueron: edad de las pacientes, isquemia miocárdica subclínica por EEDA, tratamiento con prednisona, actividad de la enfermedad.

PROCEDIMIENTO

De una Cohorte de 200 pacientes, provenientes de los Servicios de Reumatología de los hospitales previamente citados, se seleccionaron pacientes del sexo femenino con diagnóstico establecido de LES, de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología.

Mediante datos clínicos y exploración física en las pacientes, complementado con estudios de laboratorio, se descartó, tuvieran **factores de riesgo coronario tradicionales:** DM (glicemias repetidas), HAS (control seriado de cifras tensionales), obesidad (índice de masa corporal menor a 28), dislipemia (colesterol y triglicéridos en parámetros normales) y tabaquismo (negativo). Finalmente, se obtuvieron 41 pacientes que cumplían los criterios de selección.

A todas ellas se les realizaron los siguientes estudios de laboratorio, básicos e inmunológicos: biometría hemática completa, química sanguínea completa, examen general de orina; anticardiolipina IgG e IgM y, anticoagulantes lúpico.

Se efectuó en todas las pacientes: telerradiografía y lateral de tórax, y se determinó el Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico (MEX-SLEDAI). Posteriormente, fueron derivadas directamente al Gabinete de Cardiología en el Hospital Betania de la ciudad de Puebla, donde se les realizó ECG (convencional de 6 derivaciones, descartándose trastornos de la conducción y/o datos sugestivos de isquemia miocárdica). Se procedió entonces a realizar el Ecocardiograma Basal y finalmente el Ecocardiograma-Estrés-Dobutamina y Atropina.

ECOCARDIOGRAMA ESTRÉS DOBUTAMINA ATROPINA (EEDA)

Un cardiólogo experto en el método, cegado al uso o no de prednisona en las pacientes efectuó dicho estudio, en un Gabinete de Cardiología del Hospital Betania, Puebla. Se tomó un **Ecocardiograma Basal** con equipo Five de General Electric. Se colocó a la paciente en decúbito lateral izquierdo y con un transductor de 2.5 mhz, se realizaron las siguientes proyecciones del ventrículo izquierdo: eje largo paraesternal, eje corto paraesternal, apical cuatro cámaras y apical dos cámaras, y así mismo el ventrículo izquierdo se dividió en 16 segmentos acorde al reporte habitual. Se calificó la movilidad segmentaria del ventrículo izquierdo de acuerdo al Sistema Score Semicuantitativo de Movilidad Segmentario (SSMS), con los siguientes criterios:

1 = normal

2 = hipocinesia

3 = acinesia

4 = discinesia

SSMS = Suma de Segmentos Scoreados

No Segmentos Scoreados

menor 1.00 = Movilidad normal de la pared

1.00 – 1.49 = Disfunción leve (isquemia leve)

1.50 – 1.99 = Disfunción moderada (isquemia moderada)

mayor o igual 2.0 = Disfunción severa (isquemia severa)

Una vez realizado lo anterior, se procedió a efectuar el **Ecocardiograma de la Prueba** (una paciente con Hipertensión Arterial Pulmonar -HAP-, severa, fue excluida del estudio). Se canalizó una vena braquial con solución glucosada al 5% (250 c.c.), mas un frasco de dobutamina, para que a través de una bomba de infusión, se iniciara entonces el protocolo de estrés dobutamina. Se administraron las siguientes dosis de manera progresiva: 5, 10, 20, 30, y 40, ug/kg; cada dosis fue administrada durante 3 minutos y, a los 2 minutos se adquirieron imágenes de las proyecciones descritas del ventrículo izquierdo, obteniéndose imágenes digitalizadas. Si la paciente no alcanzó el 85% de su

frecuencia cardiaca máxima teórica esperada, se procedió a administrar una dosis de atropina i.v. (excepcionalmente 2 dosis), y se esperó otros tres minutos para llegar a esta frecuencia cardiaca mínima. Una vez realizado lo anterior, se suspendió la administración de dobutamina y se procedió al postesfuerzo durante 5 a 10 minutos, adquiriéndose imágenes de las proyecciones ya referidas del V.I. y se calificó la movilidad del ventrículo izquierdo de acuerdo al SSMS (descrito para el ecocardiograma inicial). Se determinó el grado de isquemia de acuerdo a los parámetros previamente citados

En el presente estudio, **el tamaño de la muestra fue conveniente**, y el muestreo fue **determinístico**.

Para el **análisis de resultados**, se utilizaron: **medidas de tendencia central: promedios, porcentajes y desviación estándar**.

RESULTADOS

Se estudiaron 41 pacientes del sexo femenino, con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología, sin factores de riesgo coronario tradicionales.

Con respecto al empleo, más del 50% de las pacientes se encontraban laborando en un empleo fijo y el resto estudiaban o se dedicaban a labores del hogar (ver cuadro No. 1).

Cuadro No. 1 Empleo en LES

Empleo	Pacientes n = 41 (%)
Sí	51.22
No	48.78

En cuanto al grado de escolaridad, la mayoría de las pacientes había cursado preparatoria y/o estudios universitarios (ver cuadro No. 2).

Cuadro No. 2 Escolaridad en LES

Escolaridad	Pacientes n = 41 (%)
Analfabeta	2.43
Primaria	9.76
Secundaria	21.95
Preparatoria	34.15
Licenciatura	31.71

El promedio de edad de las pacientes estudiadas fue de 34.5 años, con DE: 9.56. La edad promedio al diagnóstico de la enfermedad fue de 30.3 años, con DE: 9.39. El promedio del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 3.9 años, con DE: 3.3 (ver cuadro No. 3)

Cuadro No. 3 Grupo Etario en LES

Variable	Promedio	D E	Rango
Edad /años	34.5	9.5	18-54
Edad al Diagnóstico/años	30.3	9.3	19-47
Tiempo de evolución de la Enfermedad/años	3.9	3.3	0-10

*** 41 pacientes en total**

Por lo que respecta al Índice de Actividad de la Enfermedad, al momento del estudio, el 92.68% tenían actividad (ver cuadro No. 4), y en la gran mayoría el puntaje era bajo considerándose actividad mínima (ver cuadro No.5).

Cuadro No. 4 Pacientes con y sin actividad de la enfermedad en LES

Actividad	No. de Pacientes	%
Con	38	92.68
Sin	3	7.32

Cuadro No. 5 Índice de actividad de la enfermedad en LES

Puntaje	Pacientes n = 41 (%)
16	2.44
9	12.19
8	2.44
5	2.44
3	26.83
2	46.34
0	7.32

* A mayor puntaje, mayor actividad de la enfermedad.

Referente al tratamiento con prednisona que recibieron las pacientes, el 87.8% utilizaba el fármaco (ver cuadro No. 6); la dosis promedio rebasaba los 10 mg/día a lo largo de todo el tratamiento, y la dosis total acumulada fue cercana a los 19 gr (ver cuadro No. 7).

Cuadro No. 6 Tratamiento con y sin Prednisona en LES

Prednisona	No. de Pacientes	%
Con Tratamiento PDN	36	87.8
Sin Tratamiento PDN	5	12.2

Cuadro No. 7 Dosis de Prednisona en LES

Dosis de PDN	Promedio	DE	Rango
Diaria en mg	12.87	8.89	0-32.43
Total Acumulada en gr	18.98	2.60	0-119.9

* **Diaria en mg** = Dosis promedio/día, en 36 pacientes

** **Total acumulada en gr** = Dosis total acumulada en 36 pacientes a lo largo del tratamiento

Las radiografías de tórax efectuadas a las pacientes, se reportaron como normales, al igual que los ECG realizados, salvo en una paciente con impresión radiológica de probable HAP (confirmada como severa, posteriormente en el Ecocardiograma Basal).

Dentro de los hallazgos estructurales ecocardiográficos encontrados en el estudio Basal, en total 35 de nuestras pacientes (85.36 %) presentaron algún tipo de alteración estructural patológica y/o funcional; la gran mayoría tenían regurgitación tricúspidea (Rt) y casi la mitad de ellas regurgitación mitral (Rm). Algunas pacientes presentaron dos hallazgos, por ej.: Rt + Rm. Una de las pacientes presentó derrame pericárdico y tres presentaron HAP -una de ellas severa- (ver cuadro No. 8).

Es importante señalar que en 6 de los casos, los Ecocardiogramas Basales no reportaron ningún tipo de alteración, siendo normales.

Cuadro No. 8 Hallazgos Ecocardiográficos Basales en LES

Tipo		No. de Pacientes	%
Regurg. Mitral		16	39.02
Regurg. Tricúsp.		26	63.41
Derrame Pericárdico		1	2.43
HAP	Leve	2	4.86
	Severa	1	2.43

En cuanto a la etiología de la regurgitación mitral, en el 87.5% de los casos era redundante. Se encontró un caso de fibrosis mitral, atribuible a LES y junto con el caso de pericarditis representaron el 4.87 %, de hallazgos positivos relacionados a la enfermedad (ver cuadro No. 9).

Cuadro No. 9 Regurgitación Mitral en LES

Etiología	No. de Pacientes	%
Redundante	14	87.5
Funcional	1	6.25
Fibrosis	1	6.25

La regurgitación mitral fue catalogada como leve en el 75.0% de los casos (ver cuadro No. 10). La **Rm** es catalogada como: - **mínima** - cuando existe llenado auricular menor a un tercio; - **leve** – llenado auricular de un tercio; - **moderada** - llenado auricular de dos tercios, y - **severa** – llenado auricular total.

Cuadro No. 10 Regurgitación Mitral en LES

Grado	No. de Pacientes	%
*Leve	12	75.0
*Mínima	4	25.0

Otro hallazgo fue regurgitación tricúspidea, cuya etiología, en la mayoría de los casos fue inespecífica (ver cuadro No. 11), y catalogada como leve (ver cuadro No. 12).

Cuadro No. 11 Regurgitación Tricúspidea en LES

Etiología	No. de Pacientes	%
Redundante	1	3.85
Redundante + Prolapso Mitral	1	3.85
Inespecífica	24	92.30

Cuadro No. 12 Regurgitación Tricúspidea en LES

Grado	No. de Pacientes	%
Leve	20	76.9
Mínima	6	23.10

Finalmente, se efectuó el **Ecocardiograma-Estrés-Dobutamina y Atropina**, en un total de **40 pacientes**, excluyéndose una de ellas que presentaba HAP severa, y contraindicación estricta para el uso de inotrópicos; otra paciente presentó pericarditis leve sin contraindicación para el estudio. Respecto a la determinación de **Isquemia Miocárdica Subclínica**, en el **100 %** de los casos, la prueba fue **negativa**, descartándose en nuestra serie **coronariopatía isquémica**, a través del estudio mencionado (ver cuadro No. 13)

Cuadro No. 13 ISQUEMIA MIOCÁRDICA SUBCLÍNICA en LES por EEDA

Isquemia	No. de Pacientes	%
Sí	0	0
No	40	100

* **Sí** = Disfunción leve, moderada o severa en la movilidad segmentaria del ventrículo izquierdo

** **No** = Movilidad segmentaria normal del ventrículo izquierdo

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS.

La afección cardiovascular en LES ha sido ampliamente demostrada. Involucra al corazón en su totalidad mediante inflamación y autoinmunidad o enfermedades concomitantes derivadas de complicaciones propias de la enfermedad (IRCT, -HAS secundaria), o de su tratamiento (DM secundaria, obesidad, dislipidemia).

Rahama reportó una incidencia de EAC prematura en pacientes mujeres con LES, independientemente del uso de esteroides, mayor que la reportada en el Estudio del Corazón Framingham (4.5/1000 vs. 2.8/1000).

Petri y Doria, reportaron altos puntajes de actividad de la enfermedad, asociando a ello un incremento en el riesgo para aterosclerosis, pero existe aún controversia respecto a si los puntajes bajos también lo incrementan. En nuestro estudio, la mayoría de las pacientes tenían puntajes bajos (96.6%), en promedio 10 puntos, de acuerdo al Sistema MEX-SLEDAI. Ello pudiera sugerir que con puntajes de actividad bajos, durante los primeros 10 años de la enfermedad, el desarrollo de aterosclerosis prematura pudiera no estar aún presente.

Doria, entre otros autores señala que la afección cardíaca puede manifestarse como: carditis, valvulopatías o coronariopatía (presente en el 40 – 50 % de los casos). Manzi, reporta una prevalencia de EAC en LES, presente del 6 – 10% de los casos. Es generalmente derivada de aterosclerosis acelerada, secundaria a inflamación crónica y uso de fármacos aterogénicos, más que por procesos agudos como la vasculitis.

La isquemia miocárdica es causa frecuente de morbimortalidad elevada en LES, particularmente en mujeres jóvenes. Caforio, ha reportado recientemente la progresión a disfunción ventricular, cardiomiopatía dilatada y falla cardíaca, cuando la enfermedad se asocia a EAC y las patologías crónicas previamente citadas.

Petri (1992) en la Cohorte Lupus Johns Hopkins, y Manzi (1997) coincidieron en señalar como factores relevantes de riesgo cardiovascular adicional, a los tradicionales, en

pacientes con LES: 1) **edad al diagnóstico**, 2) **tiempo de duración de la enfermedad** y 3) **tiempo de corticoterapia** (Manzi agregó, **-estado postmenopáusico-**); favorecen la aparición de cardiopatía isquémica tipo IAM (causa directa de muerte hasta en el 32 % de los casos) o angor o muerte súbita. Nosotros seleccionamos mujeres jóvenes, con menos de 10 años al diagnóstico de la enfermedad y menos de 10 años de corticoterapia. A pesar de que nuestras pacientes tenían un curso clínico corto, nuestras dosis de prednisona usada eran similares a las usadas en la Cohorte de Johns Hopkins (12.87 mg/día vs. 14.1 mg/día), pero, nuestro tiempo de uso de esteroides comparado con el de esta cohorte, fue significativamente menor (14.3 años vs. 3.9 años). Esto pudiera sugerir que la dosis de esteroide, se relaciona con la cantidad y el tiempo de administración de la misma para producir aterosclerosis prematura.

La **Enfermedad Subclínica** (ES), ha sido estudiada en el ámbito de la aterogénesis, a nivel cardiovascular por métodos no invasivos (ecocardiograma con fármacos y/o radioisótopos) o semiinvasivos (eco-transesofágico), o invasivos (coronariografía). El criterio depende del riesgo coronario: leve (pacientes asintomáticos) o moderado (dolor atípico) o severo (dolor típico e isquemia franca). Se ha reportado una prevalencia del 28-38% de trastornos en la perfusión miocárdica mediante radioisótopos; sin embargo, esto solo indica trastornos inespecíficos, pudiendo ser incluso transitorios y reversibles, lo que no permite establecer una adecuada correlación clínico-patológica, déficit de perfusión-isquemia.

Si bien el LES ha sido asociado en un amplio número de estudios retrospectivos y prospectivos a la presencia de isquemia miocárdica subclínica, existen varios problemas que solventar en el terreno práctico. Uno de los principales es el escoger y defender un método diagnóstico no invasivo (por tratarse de pacientes asintomáticos) que pueda tener reproducibilidad. No obstante, ningún método no invasivo para la detección de isquemia y mucho menos subclínica carece de defectos.

La prueba de esfuerzo convencional tiene un valor predictivo bajo y su utilidad en pacientes asintomáticos es poco útil y su uso no está del todo justificado.

El ecocardiograma estrés con dobutamina y atropina u otros fármacos evocadores de isquemia tienen mala reproducibilidad inter-observador e incluso intra-observador siendo extremadamente operador dependiente. El gammagrama cardiaco con Sestamibi u otros radionucleótidos, es menos operador dependiente, no obstante, cuenta con muchos artefactos propios de las imágenes incluso dando patrones de isquemia “reversa” (que mejora con el ejercicio), y cuyo papel real permanece aun desconocido.

Sin duda alguna, el gold estándar para la detección de enfermedad coronaria epicárdica es la coronariografía cuya variabilidad es mínima; sin embargo, su poca predicción para la enfermedad de pequeños vasos (coronarias intra-miocárdicas y penetrantes), hacen que sea un método poco ortodoxo y desde el punto de vista ético inaplicable en pacientes asintomáticos.

Consideramos que el ecocardiograma estrés con fármacos como la dobutamina y atropina, tiene una utilidad mayor que las pruebas mencionadas en el contexto abordado, pues su costo-beneficio es aceptable, su reproducibilidad intra-observador es baja pero aceptable y se trata de una prueba no invasiva, justificada en pacientes asintomáticos. No obstante, en nuestro estudio, consideramos que la ausencia de una relación positiva entre LES y la presencia de isquemia miocárdica subclínica, se debió principalmente a la ausencia de síntomas clínicos que traducen habitualmente en este tipo de pacientes, aterosclerosis y EAC temprana.

Actualmente existe controversia respecto a tratar de relacionar la severidad de la enfermedad, es decir, el diverso grado de afección lúpica, y el modo en que esta influye en la presencia o ausencia de manifestaciones vasculares cardiacas. Omdal (2001), mediante ecocardiograma transesofágico, encontró anomalías cardiovasculares hasta en un 57 % de pacientes con LES. Existe controversia respecto a lo que se debe considerar alteraciones estructurales ecocardiográficas patológicas y/o funcionales, nosotros sólo hemos considerado como patológicas y/o relacionados a la enfermedad 2/41 casos, que representan el 4.87 %.

Creemos que en el futuro, con el perfeccionamiento de la resonancia magnética dinámica y la tomografía coronaria multicorte, favorecerán el discernir el riesgo coronario de pacientes coronarios con LES independientemente de sus manifestaciones clínicas y de factores propios de la enfermedad o asociados por enfermedades concomitantes.

En nuestro grupo de estudio, a diferencia de la Cohorte Johns Hopkins, el grupo etario era joven (edad promedio 34.5 años), con un tiempo de evolución de la enfermedad menor a 10 años (3.9 años) y un tiempo de corticoterapia reducido (aunque a dosis similares). Es factible que todo ello, y particularmente el haber **excluido** los **factores de riesgo coronario tradicionales** (que habitualmente se asocian a pacientes con LES), sean la causa directa de no haber encontrado una relación positiva para **Isquemia Miocárdica Subclínica**.

Finalmente, consideramos que el intentar controlar los factores de riesgo coronario **tradicionales**, como en nuestro grupo de estudio, debiera influir en una disminución del riesgo para aterosclerosis prematura y EAC. Creemos que sería importante realizar un estudio longitudinal en nuestras pacientes, para tratar de establecer una correlación clínico-patológica de la enfermedad, y ratificar en su caso los **factores de riesgo adicionales** previamente señalados, propuestos por Manzi y Petri.

CONCLUSIONES

1. Ninguna de nuestras pacientes presentó **Isquemia Miocárdica Sublínica** a pesar de que el 87.8 % de ellas tomaba prednisona (tiempo de corticoterapia menor a otras series).
2. El 85.36 % de las pacientes en nuestro estudio, presentó alteraciones estructurales funcionales y/o patológicas en el ecocardiograma. Sólo el 4.87 %, se consideró relacionado a la enfermedad.
3. Se requiere de un estudio **longitudinal** en nuestro grupo de estudio, preservando en todo momento, la **ausencia de factores de riesgo coronario tradicionales**, para detectar oportunamente **factores de riesgo coronario adicional** que condicionen la aparición de **cardiopatía isquémica**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith CD, Cyr M: The history of lupus erythematosus from Hipócrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988; 14: 1-14.
2. Neuburger M. *Geschichte der Medicine.* Stuttgart: F. Enke. 1911: 11: 307.
3. Michelson HE. The history of lupus vulgaris: *J Invest. Dermatol.* 1946; 7: 261-67.
4. Paracelsus T, *Bucher and Schriften:* J. Huser, Ed. 1639. (Reprint: Hindelsheim; G. Olms. *Von Dem Buch wie die Artery Kompt.* 1971; 1-235)
5. Vatemán T. a practical synopsis of cutaneous diseases. 1st. American from the 4th. London Ed. Philadelphia: Collins and Croft. 1818: 305
6. Cazanave A. Schedel HE, *Manual of Diseases of the skin* 2nd. American ed. New York: S.S. and W. Wood. 1852: 35-6.
7. Kaposi M. *Phatologie und Therapie der Hautkrankheiten.* Wien: Urban and Schwarzenberg. 1893: 714.
8. Von Hebra F. *Jahresbericht über die Fortschritte der Gesammter Medicin in allen Ländren im Jahre 1845.* Constatt. BF. Einsenmann G. Ealzangen: F. Enke. 1846: 226-27.
9. Cazanave A. Chausit M, Conference 4 june 1851. *Ann mal de la peau.* 1..., 1851; 3-297-299. Cited bt. Hollbar K. *Terminology and iconography of lupus erythematosus.* *Am. Dermatopathol.* 1980; 2: 239-42.
10. Wallace DJ, Lyon I. Pierre Cazanave and the first retailed modern description of lupus erythematosus. *Sem. Arthritis Rheum.* 1999; 28: 305-13.

11. Geddings WH. On lupus erythematosus. *Am Jsci.*1869; 58: 58-69.
12. Hardaway WA. A case of lupus erythematosus presenting unusual complications. *J Cutan and G-U Dis.* 1889; 7: 447-50.
13. Philippson. Ein Fall von Lupus erythematosus disseminatus mit Gelenk-affectionen. *Ber Klin Wchnschr.* 1892; 29: 870-71.
14. Bywaters EG: The historical evolution of the concept of connective tissue disease. *Sean J Rheumatol.* 1976; 5 (sppl 12): 11-29.
15. Brunsting LA. Disseminated (systemic) lupus erythematosus. *Proc. Staff Mayo Clinic.* 1952; 27: 410-12.
16. Harvey AM, Shulam, LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrick EH, Systemic lupus erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 138 cases: *Medicine.* 1954; 33: 291-437.
17. Hangraves MM: Discovery of the LE cell and its morphology. *Mayo Clin proc.* 1969; 44: 579-99.
18. Hulmann Hr, Kunkel HG. Affinity between the LE factor and cell nuclei acid nucleoprotein. *Science.* 1957; 126: 162-63.
19. Bong. EJ, Honts G, Hummer EJ, Limburg PC, Kallenberg CG: Measurement of increases in anti-double stranded DNA anti-body levels as a predictor of disease exacerbations in SLE. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 634-43.
20. Barada F., Andrews BS, Davis JS, Taylor RP: Anti-bodies to Sm in patients with SLE. *Arthritis Rheum.* 1981; 24: 1236-44.

21. Pisetsky DS.: anti-DNA y antibodies. *Curr Opin Rheum.* 2000; 12: 304-68.
22. Horsfall AC, Venables PJW, Taylor PV, Maini RN.: Ro and LA antigens and arterial anti-La idiotype on the surface of myocardial fiber in congenital heart block. *J. Autoimmun.* 1991; 4: 165-76.
23. Brucato A., Doria A., Frassi M et al : Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases in anti-Ro/SSA antibodies: a prospective study. *Lupus* 2002; 11:716-21.
24. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.
25. Pisetsky DS. Systemic lupus erythematosus. A Epidemiology, pathology and pathogenesis. *Primer on the Rheumatic Diseases.* Atlanta GA. Arthritis foundation. 1977; 246-51.
26. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community: incidence, prevalence, outcome and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Int. Med.* 1974; 134: 1027-32.
27. Gladman DD, Urowitz MB, Ong A, et al. A comparison of five health status instruments in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996; 5: 190-5.
28. Shoenfeld Y. Autoimmunity and autoimmune disease like systemic lupus erythematosus. 2nd. Ed. New York. Churchill Livinstone. 1992; 3-14.
29. Revielle JD: Molecular genetics of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Op Rheumatol.* 1990; 2: 733-39.

30. Fronck 2, Timmerman LA, Alper CA, et al. Major histocompatibility complex genes and susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1542-53.
31. Granados J, Vargas AG, Andrade F, et al. The role of HLA-DR alleles and complotypes through ethnic carrier in systemic lupus erythematosus in Mexicans. *Lupus.* 1996; 5: 184-89.
32. Gladman DD. Indicators of disease activity, prognosis, and tratment of systemic lupus erythematosus. *Curr op Rheumatol.* 1994; 6: 487-92.
33. Alarcon-Segovia D. Systemic lupus erythematosus. Pathology and pathogenesis. En: Schumaker R (ed). *Primer on the Rheumatic Diseases.* 9th ed. Atlanta, GA. Arthritis Foundation.1988; 96-9.
34. Ramos Niembro F. *Enfermedades Reumáticas. Criterios y Diagnóstico.* Tomo I. 1^a. Ed. México. Mc Graw Hill Interamericana. 1999; 191-200.
35. Doria A; Iaccarino L; Sauzi – Puttini P et al. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14:683-86
36. De Inocencio J. Lowell DJ. A pediatric perspective: cardiac function in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 2147-56.
37. Turiel M., Sauzi- Puttini P., Cervera R: Cardiac Imaging Techniques in Systemics Autoimmune Diseases. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases, Vol 1 (8): The Heart in Systemic Autoimmune Diseases.* 109-19, 2004.
38. Gladman DD, Urowitz MB. Prognosis, mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus. In Wallace DJ, BH, EDS. *Dubois lupus erythematosus,* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wickins. 2001: 1255-73.

39. Ginzler E, Berg A. Mortality in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1987; 14 (suppl 13): 223-26.
40. Urowitz MB, Gladman DD. Evolving spectrum of mortality and morbidity in SLE. *Lupus.* 1999; 8: 253-55.
41. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000; 27: 2142-45.
42. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the John Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients and preventive practices. *Medicine (Baltimore).* 1992; 71: 291-302.
43. Doria A., Shoenfeld Y., Wu R et al : Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *An Rheum Dis* 2003; 62: 1071-77.
44. Doria A., Sherer Y., Meroni PL: Inflammation and atherosclerosis accelerated- basic mechanisms. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31:329-54
45. Zampieri S., Iaccarino L., Ghirardello A et al: Systemic Lupus Erythematosus, atherosclerosis and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1051:351-61
46. Korbert SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Immune complex reposition and coronary vasculitis in systemic lupus erythematosus. Report two cases. *Am J Med.* 1984; 77: 141-46.
47. Ettinger WH, Golberg AP, Applebaumann-Bowren D, Hazzard WR. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus, Effects of corticosteroids. *Am J Med.* 1987; 83: 503-8.

48. Varola O, Manttari M, Maninnen V, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort middle-aged men. *Circulation* 1995; 91: 23-27.
49. Gladman DD, Urowitz MB. Mortality in systemic lupus erythematosus *J Rheumatol.* 1987 ; 14 (suppl 13): 223-26.
50. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Come CG, Medsuer TA Jr et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145: 408-15.
51. Abu-Shakra M, Urowitz M, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Causes of death. J. Rheumatol.* 1995; 22: 1259-64.
52. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen SM, et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 1999; 28: 75-80.
53. Jhonsson H, Nived O, Sturfekt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a refined population. *Medicine population. Medicine (Baltimore).* 1989; 68: 141-50.
54. Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *O. J. Med.* 1985; 55: 87-98.
55. Bulkely BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy a study of 35 necropsy patients. *Am J Med.* 1975; 58: 243-63.

56. Haider YS, Roberts WC. Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus: quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy (21 women) from 16 to 34 years. *Am J Med.* 1981; 70: 775-81.
57. Badui, E. y Cols.: Cardiovascular manifestation in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology.* 1985: 431-41.
58. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Burhani NO, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation.* 1995; 92: 720-26.
59. Urowitz MB, Gladman DD. Evolving spectrum of mortality and morbidity in SLE. *Lupus.* 1999; 8: 253-55.
60. Bruce IN, Buns RJ, Gladman DD, Urowitz MB: Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with Systemic Lupus Erythematosus. I Prevalence in Distribution of Abnormalities. *J Rheumatol* 2000; 27:2372-77.
61. Sella EM, Sato EI et. al.: Myocardial perfusion scintigraphy in coronary disease risk factors in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1066-70.
62. Caforio A., Dalento L., Angeli T et al : Autoimmune myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lupus* 2005; 14:652-55
63. Petri M, Purer-Witthan S, Spence D, Hochberg M. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992; 93: 513-19.
64. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976; 60: 221-25.

65. Hejmancik MR, Wright JC, Quint R, Jennings FC. The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Heart J.* 1964; 68: 119-30.
66. Wilson VE, Eck SL, Bates ER. Evolution and treatment of myocardial infarction complicating systemic lupus erythematosus. *Chest.* 1992; 101: 420-24.
67. Morbidity from Coronary Heart Disease in the United States. National Heart, Lung, and Blood Institute Data Fact Sheet. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute, 1990.
68. Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000; 9: 166-69.
69. Manzi S, Kuller LH, Edmundowicz D, Sutton-Tyrrell K. Vascular imaging: changing the face of cardiovascular research. *Lupus.* 2000; 9: 176-82.
70. Marwick T. Current status of non-invasive techniques for the diagnosis of myocardial ischemia. *Acta Clin Belg.* 1992; 47: 1-5.
71. Berthe C, Piérard LS, Hiernaux M, et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol.* 1986; 58: 1167-72.
72. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, et al. Echocardiographic Detection of Coronary Artery Disease during Dobutamine Infusion. *Circulation.* 1991; 83: 1605-14.
73. Cohen JL, Greene To, Ottenweller J, Binenbaum Sz, Wulchfort SD, Kim Cs. Dobutamine digital ecocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1991; 67: 1311-18.

74. Salustri A, Fioretti PM, Pozzoli MMA, McNeill AJ, Roelandt JRTC. Dobutamine stress echocardiography: Its role in the diagnosis of coronary artery disease. *Evr Heart J*. 1992; 13: 70-7.
75. Marcovitz PA, Armstrong WF. Accuracy of Dobutamine Stress Ecocardiography in Detecting Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 1992; 69: 1269-73.
76. Baudhuin T, Marwick T, Melin J, Wijns W, D'Houdt AM, Detry JM. Diagnosis of Coronary Artery Disease in elderly patients: Safety and efficacy of Dobutamine Echocardiography. *Evr Heart J*. 1993; 14: 799-803.
77. Cohen JL, Ottenweller JF, George AK, Duvvuri S. Comparison of Dobutamine and exercise Echocardiography for detecting Coronary Artery Disease. *Am J Cardio*. 1993; 72: 1226-31.
78. Picano E, Lattanzi F. Dipyridamole-Echocardiography. A new diagnostic window on coronary artery disease. *Circulation*. 1991; 83 (suppl III:III): 19-26.
79. Salustri A, Fioretti PM, McNeill AJ, Pozzoli MA, Roelandt JRTC. Pharmacological stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease and myocardial ischemia: a comparison between dobutamine and dipyridamole. *Evr. Heart J*. 1992; 13: 1356-62.
80. Previtali M, Lanzarini L, Ferrario M, Tortorici M, MussiniA, Montemartini C. Dobutamine vs. Dipyridamole echocardiography in coronary artery disease. *Circulation*. 1991; 83 (suppl III:III): 27-31.
81. Devereux RB. Pharmacologic stress echocardiography. *Ann Intern Med*. 1992; 117-68.

82. McNeill A, El-Said EM, Salustri A, Roelandt JRTC. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 41-46.
83. Lewandowski TJ, et. al.: Reduced test time by early identification of patients requiring atropine during Dobutamine Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 236-42.
84. Picano E. Stress echocardiography: from pathophysiological toy to diagnostic tool. Point of view. *Circulation.* 1992; 85: 1604-12.
85. Bache RJ, Cobb FR. Effects of mammal coronary vasodilation on transmural perfusion during tachycardia in the awake dog. *Circ Res.* 1974; 641-48.
86. Tuttle RR, Mills J. Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res.* 1975; 36: 185-96.
87. Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DB, Parkey RW, Willerson JT. Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1976; 38: 103-8.
88. Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. The effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference to the influence on the stroke volume. *Acta Physiol Scand.* 1960; 49: 270-98.
89. Omdal R, Lunde P, Rassmussen K, et al. Transesophageal and trans thoracic echocardiography and Doppler-examination in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2001;30: 275-81
90. Cacciapuoti F et. al.: Impairment of left ventricular function in Systemic Lupus Erythematosus evaluated by Measuring Myocardial Performance Index with Tissue Doppler Echocardiography. *Echocardiography.* 2005; 22: 315-19.

91. Rahaman P, Gladman DD, Urowitz MB. Premature coronary artery disease in systemic lupus erythomatosus in the absence of corticosteroid use. *J. Rheumatol.* 2000; 27: 1323-25.