



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ**

**ASOCIACION DE ANTICUERPOS ANTI-RO Y
ANTI-RO52/TRIM21 CON PROLONGACION DEL
INTERVALO QT CORREGIDO EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

R E U M A T O L O G I A

P R E S E N T A:

DR. LUIS FERNANDO PEREZ GARCIA



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA
PROFESOR ACADÉMICO DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN INMUNOLOGÍA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ**

2016

Ciudad de México



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FIRMAS



Dr. Juan Verdejo París

**Director de Enseñanza del
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**



Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Tutor de Tesis
**Profesor Académico del curso de especialización
En Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chávez**



Dr. Manuel Martínez Lavín García Lascorain

Jefe del Departamento de Reumatología

Profesor Titular de Reumatología del

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Luis Fernando Pérez García

Tesista

Médico residente en la especialidad de Reumatología del

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

ÍNDICE

1. Abreviaturas	1
2. Resumen	2
3. Abstract	4
4. Antecedentes	7
5. Planteamiento del Problema	13
6. Hipótesis	14
7. Objetivos	15
8. Metodología	18
9. Plan de análisis estadístico	20
10. Cronograma de actividades	21
11. Resultados	22
12. Discusión	28
13. Conclusión	30
14. Bibliografía	31

ABREVIATURAS

ACR – American College of Rheumatology.

AR – Artritis reumatoide.

kDa - Kilodaltones.

LES – Lupus eritematoso sistémico.

QT – Intervalo QT.

QTc – Intervalo QT corregido.

SQTL – Síndrome de QT largo.

SS – Síndrome de Sjogren.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de QT largo (SQTL) es caracterizado por un intervalo QT corregido (QTc) anormal y se asocia con un riesgo elevado de muerte súbita. Estudios han reportado una asociación entre SQTL con varias enfermedades reumáticas, y la evidencia apunta a un vínculo entre el grado de inflamación sistémica y la duración del intervalo QTc. De manera interesante, evidencia reciente sugiere que los anticuerpos anti-Ro pueden jugar un rol importante en la prolongación del QTc por mecanismos que aún no están bien explicados. Esta asociación se empieza a conocer como SQTL mediado por autoinmunidad.

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo valorar si la prolongación del intervalo QTc está asociado a la presencia de anticuerpos anti-Ro en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), particularmente aquellos con reactividad a antígenos anti-Ro52/TRIM21.

Métodos: Pacientes consecutivos que cumplían criterios ACR 1997 para LES fueron incluidos. Pacientes con antecedente de enfermedad isquémica cardiaca, con marcapasos implantables o aquellos que tomaban medicamentos que potencialmente pueden afectar el intervalo QT (excepto por antimaláricos) fueron excluidos. A los pacientes se les realizó un electrocardiograma en reposo de 12 derivaciones, se midió el intervalo QT y se corrigió utilizando la fórmula de Bazett. Un intervalo QTc mayor a

460 mseg en mujeres y mayor a 440 mseg en hombres fue considerado anormal. Los niveles de anticuerpos anti-Ro y anti-Ro52/TRIM21 fueron medidos por ELISA. Los datos fueron expresados como frecuencias y medianas (\pm desviación estándar), y las diferencias fueron valoradas con continuidad corregida chi square de Yates o test de Mann-Whitney, mientras que se desarrollaron regresiones lineales para valorar linealidad entre niveles de anticuerpos y duración del QTc.

Resultados: Fueron estudiados sesenta y seis pacientes con una media de edad de 39 ± 13 años (57 mujeres). Un intervalo QTc prolongado fue encontrado en 10 pacientes (15%), con un intervalo QTc de 470 ± 18 mseg comparado contra 414 ± 23 mseg en aquellos sin prolongación del intervalo QTc. Las principales características clínicas y demográficas entre ambos grupos fueron similares, excepto por un menor uso de antimaláricos y niveles mayores de creatinina en pacientes con QTc prolongado. La actividad de la enfermedad fue similar entre ambos grupos.

Los niveles anticuerpos anti-Ro fueron significativamente mayores en pacientes con QTc prolongado (75 ± 66 U/mL versus 29 ± 44 U/mL; $P=0.005$); de manera similar, los niveles de anti-Ro52/TRIM21 fueron mayores en pacientes con QTc prolongado (50 ± 55 U/mL versus 14 ± 30 U/mL; $P=0.01$).

Interesantemente, se observó una asociación lineal entre los intervalos QTc y los niveles de anticuerpos anti-Ro ($r^2=0.073$; $P=0.02$) y anticuerpos antiRo52/TRIM21 ($r^2=0.078$; $P=0.02$).

Conclusión: Nuestros resultados fortalecen la hipótesis de que ocurre una prolongación del intervalo QTc específicamente mediada por anticuerpos en pacientes con LES y

anticuerpos anti-Ro. Esta interferencia en la repolarización ventricular parece estar asociada a niveles mayores de anticuerpos circulantes contra antígenos del complejo Ro52/TRIM21.

Palabras clave: anti-Ro, antiRo52, prolongación intervalo QTc, QTc.

ABSTRACT

Introduction: Long QT syndrome (LQTS) is characterized by an abnormal QT corrected (QTc) interval prolongation that is associated with increased risk of sudden death. Studies have associated LQTS with several rheumatic conditions, and evidence points towards a link between the degree of systemic inflammation and the duration of QTc interval. Moreover, recent evidence suggests that anti-Ro antibodies may play a role in the QTc prolongation by mechanisms not fully understood, thus constituting a novel autoimmune-mediated LQTS

Objective: This study was aimed to assess whether QTc interval prolongation is associated to the presence of anti-Ro antibodies in SLE, particularly with reactivities against Ro52/TRIM21 antigens.

Methods: Consecutive patients fulfilling the 1997 ACR criteria for SLE were included. Patients with history of ischemic heart disease, with implantable pacemakers, and those taking drugs that potentially could affect QT interval (except for antimalarials) were excluded.

Patients underwent a resting 12-lead electrocardiogram recording to measure QT interval corrected by Bazze't's formula. A QTc interval duration greater than 460 msec in women and 440 msec in men was set to be abnormal. Serum anti-Ro and anti-Ro52/TRIM21 antibody levels were measured by ELISA

Data were expressed as frequencies and means (\pm standard deviation), and differences were tested by Yates' continuity corrected chi square or Mann-Whitney tests, while linear regressions were performed to assess linearity between autoantibody levels and QTc duration. The GraphPad Prism 4.02 software was used for calculations.

Results: Sixty-six patients with mean age of 39 ± 13 years (57 female gender) were included. A QTc prolongation was found in 10 patients (15%), with mean QTc interval of 470 ± 18 msec as compared to 414 ± 23 msec in those with no LQTS. Main clinical and demographic characteristics were similar for both groups, except for a lesser use of antimalarials and higher serum creatinine levels in patients with LQTS. Disease activity was similar between groups.

Anti-Ro antibody levels were significantly higher in patients with prolonged QT interval (75 ± 66 U/mL versus 29 ± 44 U/mL; $P=0.005$); similarly, anti-Ro52/TRIM21 levels were higher in those with LQTS (50 ± 55 U/mL versus 14 ± 30 U/mL; $P=0.01$).

Notably, a linear association (see the Figure) between the QTc intervals and levels of anti-Ro antibodies ($r^2=0.073$; $P=0.02$) and anti-Ro52/TRIM21 antibodies ($r^2=0.078$; $P=0.02$) was observed.

Conclusion: Our results strengthen the hypothesis that a specific autoantibody-mediated LQTS occur in SLE patients positive to anti-Ro antibodies. This interference in the ventricular repolarization appears to be associated with increased levels of antibodies against Ro52/TRIM21 antigens.

Key words: : anti-Ro, antiRo52, long QT.

Asociación de anticuerpos Anti-Ro y Anti-Ro52/TRIM 21 con Prolongación del Intervalo QT corregido en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

1.0 ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares son uno de las principales factores pronósticos en el lupus eritematoso sistémico (LES) (1). Las manifestaciones cardiovasculares en LES involucran todas las capas del corazón, desde el endocardio hasta el miocardio (2). Tradicionalmente se ha considerado a la pericarditis como la manifestación cardiovascular más frecuente en LES (16-36%) (3) , seguida de enfermedad valvular, encontrando anormalidades hasta en 50% de pacientes en estudios de autopsias(4) y miocarditis en menos del 10% de los pacientes.

Un estudio de más de 770 pacientes a nivel mundial sobre la prevalencia de anormalidades electrocardiográficas en LES reporto una alta prevalencia de anormalidades comparado contra población sana, siendo las anormalidades más frecuentes; cambios inespecíficos del segmento ST en 30.9%, intervalo QT corregido (QTc) prolongado en 20.6% e hipertrofia ventricular izquierda en 5.4%.(5). (Ver Tabla 2).

Anormalidades electrocardiográficas en LES	
	Valor (n=779)
Arritmias supraventriculares	
Complejos auriculares prematuros	1.15%
Fibrilación auricular	0.13%
Flutter auricular	0%
Contracciones ventriculares prematuras	1.4%
Bloqueo atrioventricular	0.64%
Hipertrofia ventricular izquierda	5.4%
Hipertrofia ventricular derecho	0.1%
Trastornos de conducción ventricular	
Bloqueo de rama incompleto	2.68%
Bloqueo de rama derecho	0.77%
Bloqueo de rama izquierda	0.26%

Bloqueo fascículo anterior	0.38%
Bloqueo fascículo posterior	0%
Cambios en segmento ST	
No específicos	30.9%
Compatibles con infarto al miocardio	1.83%
QTc medio \pm DV mseg	415.3 \pm 25.7
QTc prolongado (>440 mseg)	15.3
QTc prolongado (>460 mseg)	5.3

Tabla 1. Hallazgos electrocardiográficos en pacientes con LES.

El estudio electrodiagnóstico en pacientes con LES es un método económico y no invasivo que puede identificar anomalías del ritmo cardíaco previamente asintomáticas que pueden ser potencialmente letales.

El sistema de Ro/La es considerado un complejo antigénico complejo, conformado por tres distintas proteínas (52 kDa Ro, 60 kDa Ro and La) y cuatro partículas pequeñas de RNA. Es el anticuerpo más comúnmente encontrado en la población sana (3%), pero la mayoría de estas personas permanece asintomática para enfermedades autoinmunes. (6).

También en enfermedades autoinmunes diversas, los anticuerpos anti Ro/SSA son una de las especificidades más frecuentemente encontradas siendo reportadas en enfermedades como LES, Síndrome de Sjogren, lupus cutáneo y cirrosis biliar primaria (7).

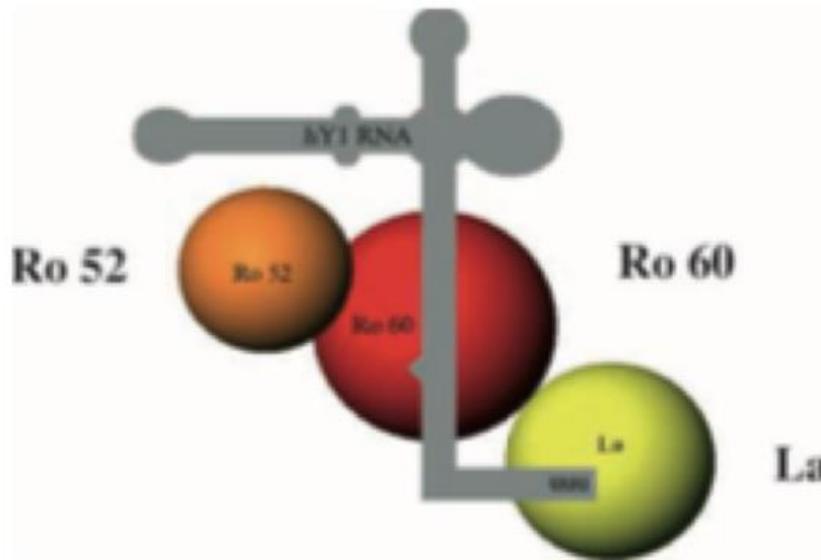


Figura 1. Ilustra el complejo Ro/La RNA.

Existe gran cantidad de información que vincula la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA al síndrome de lupus neonatal, caracterizado por bloqueo cardíaco congénito (8). La incidencia de bloqueo cardíaco congénito en embarazos de madres con enfermedades de tejido conectivo y con presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB es del 1-2%, con una recurrencia de hasta 16% en embarazos subsecuentes (9). Históricamente, se consideraba que el corazón adulto era resistente al daño inmunológico asociado a estos anticuerpos.

Recientemente un estudio de Lazzerini et al sugirió que los anticuerpos anti-Ro/SSA podrían ser arritmogénicos, resultado de la interferencia en la repolarización ventricular (10). Al estudiar específicamente las anomalías electrocardiográficas en pacientes con antiRo/SSA, la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) fue la anomalía electrocardiográfica más frecuente en adultos con anti-Ro/SSA reportada en 10-60% de los pacientes. Esto conlleva a un mayor riesgo de arritmias ventriculares que pueden ser letales en pacientes con prolongación del QTc (11).

En un estudio posterior de los mismos autores de reporto que la prolongación del QTc se asoció de manera específica a la presencia de anticuerpos circulantes anti-Ro/SSA del subtipo 52kd, con la longitud del intervalo QT directamente correlacionado con el nivel de este subtipo de anticuerpo en suero. (12)

Recientemente, un estudio de Yue et al, demostró en un modelo animal que los anticuerpos anti-Ro de pacientes con enfermedades autoinmunes inhiben *Kr* al hacer reacción cruzada con el canal HERG. Esto representa evidencia sólida sobre el rol patogénico de estos anticuerpos en el desarrollo de prolongación de QTc. Estos autores proponen que pacientes adultos anti-Ro + pueden beneficiarse de tamizaje de rutina con ECG y que aquellos que tengan QTc prolongado deben recibir consejería sobre medicamentos que puedan aumentar el riesgo. (13)

El Síndrome de prolongación del QT (SPQT) es una canalopatía que predispone a arritmias ventriculares potencialmente letales. Este síndrome puede ser congénito o adquirido, este último generalmente asociado a medicamentos. Sin embargo se han

identificado múltiples citocinas proinflamatorias y anticuerpos, como el complejo Ro/Ro52, pueden causar prolongación del QT. El probable mecanismo de acción por el que ciertas citocinas proinflamatorias causan prolongación del QT puede ser a través de especies reactivas de oxígeno y la vía de la ceramida. (14)

2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 JUSTIFICACIÓN

La prolongación del intervalo QT está asociado a arritmias potencialmente letales y a muerte súbita. Poco se ha estudiado en relación a este trastorno de conducción cardiaca en pacientes con Lupus eritematoso sistémico y anticuerpos antiRo, específicamente antiRo 52.

La temprana y correcta identificación de estos pacientes puede evitar complicaciones e incluso la muerte a través de intervenciones médicas que van desde educación sobre interacciones medicamentosas que pueden prolongar aún más el intervalo QT hasta colocación de desfibriladores implantables.

No conocemos la prevalencia de anomalías electrocardiográficas, específicamente QTc prolongado, en pacientes mexicanos con LES.

2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia en pacientes con LES de intervalo QT corregido prolongado ? ¿
Cuál es la relación entre los anticuerpos Ro-52 y la prolongación del intervalo QTc?

Á

3.0 Hipótesis

Existe una asociación entre los niveles de anticuerpos antiRo y más específicamente antiRo52/TRIM21 con la prolongación del intervalo QTc en pacientes con LES.

4.0 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar la relación entre la presencia de anticuerpos antiRo-52 y la prolongación del intervalo QTc corregido en pacientes con LES.

4.2 OBJETIVO SECUNDARIO

Conocer la prevalencia de pacientes con LES e intervalo QTc prolongado.

Conocer la prevalencia de otras anomalías electrocardiográficas en pacientes con LES.

5.0 METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de cohorte, observacional, analítico, longitudinal prospectivo. Se invitaron pacientes que acudieron a la consulta de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que cumplieran criterios de clasificación de LES ACR 1997. Los pacientes firmaron consentimiento informado previo a participar en el estudio. Se recolectó la información clínica de los pacientes a partir de su expediente clínico, se tomaron en cuenta para la realización del índice de actividad SLEDAI los últimos laboratorios realizados, se realizó venopunción periférica para la muestra de sangre de 3 a 5 mL y se les realizó un estudio electrocardiográfico en reposo de 12 derivaciones. Los anticuerpos antiRo y antiRo52/TRIM21 se midieron por ELISA (Anti SSA/Ro (52kD) IgG ELISA KIT, Alpha Diagnostic Intl., San Antonio, TX, USA) y los resultados fueron expresados en unidades por mililitro (U/mL). El valor de corte para considerar positivos los anticuerpos antiRo y antiRo52 fue igual o mayor a 20 U/mL.

El análisis e interpretación de los electrocardiogramas fue realizado por dos electrofisiólogos sesgados a la información clínica de los pacientes. Se consideró QTc prolongado a aquellos pacientes femeninos con un QTc igual o mayor a 460 msec e igual o mayor a 440 msec en masculinos.

Se compararon características clínicas entre la población con QTc prolongado y aquellos con QTc normal.

5.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

5.2.1 POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de LES que cumplan criterios de ACR 1997.

5.2.2 POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes de la población objetivo que acuden a la consulta de Reumatología en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que aceptaron participar en el estudio y que no tenían ningún criterio de exclusión.

5.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- >18 años.
- Diagnóstico de LES criterios ACR 1997.

5.2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Historia de cardiopatía isquémica en últimos 18 meses.
- Pacientes con marcapasos temporales o definitivos.

5.2.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes en quienes no se pudo realizar la toma de muestra o electrocardiograma.

5.3 ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES

Variables cualitativas	Variables cuantitativas
Enfermedad de base y sobrepuesta.	Anticuerpos anti-Ro y anti-Ro52
Genero (Hombre o mujer)	Intervalo QT e Intervalo QTc
Historia farmacológica.	Edad
	Niveles séricos de: creatinina, C3, C4, PCR, VSG, Hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas.
	Dosis acumulada de antimaláricos.
	SLEDAI 2K.

5.4 TÉCNICAS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó una base de datos en el programa Excel de Office y posteriormente en GraphPad Prisma 4.02 (GraphPad Inc, San Diego, CA, USA), mediante el cual se realizó el análisis estadístico y de comparación.

6.0 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron con el programa en GraphPad Prisma 4.02 (GraphPad Inc, San Diego, CA, USA). El comportamiento de normalidad se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se evaluaron las diferencias con chi cuadrada corregida por el método de Yates. Los datos se describieron como promedios y desviación estándar para datos cuantitativos y mediana con rangos intercuartilares según su distribución; para variables cualitativas porcentajes. Se compararon los datos entre ambos grupos con la prueba t de Student. Las proporciones se compararon con prueba de chi cuadrada o prueba de Fisher, según correspondiera. La linealidad de la asociación se evaluó por análisis de regresión lineal. Se fijo un valor $P > 0.05$ para significancia.

7.0 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Enero-Marzo 2016	Marzo-Junio 2016	Mayo 2016	Junio-Julio 2016
Elaboración de documento y recolección de Bibliografía				
Recolección de Datos				
Análisis de Datos				
Presentación de Resultados				
Publicación de Documento				

8.0 RESULTADOS

Fueron estudiados un total de 66 pacientes. El 13.6% fueron hombres y el 86.4% fueron mujeres. La mediana de edad fue 38.9 años. La mediana del diagnóstico de LES en los pacientes fue de 7.1 años. Todos los pacientes cumplían criterios para la clasificación de LES de ACR/EULAR 1997 y se identificaron 5 pacientes con sobre posición, 4 de ellos con diagnóstico de Síndrome de Sjogren Secundario (SS) y 1 con SS y Esclerosis sistémica (SSc). (Tabla 1.)

CARÁCTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Variable	Grupo	Grupo	<i>p</i>
	QTcP	QTcN	
Edad	35.7	39.51	NS
Género masculino	2 (20%)	7 (12.5%)	NS
Género femenino	8 (80%)	49 (87.5%)	NS
IMC	28.8	29.28	NS
Años desde diagnostico LES	7.2	7.18	NS
Uso prednisona	5 (50%)	30 (53.57%)	NS
Dosis media (mg)	7	6.87	

Uso antimaláricos	4 (40%)	44 (78.57%)	0.03
-	4 (40%)	40 (71.42%)	
Hidroxicloroquina	325.98 g	452.21 g	0.3
-Dosis acumulada	0 (0%)	4 (7.14 %)	
-Cloroquina			
Toxicidad por			
antimaláricos	4 (40%)	8 (14.2%)	0.38
-Ocular	4 (30%)	3 (5.35%)	7
- Piel	1 (10%)	1 (1.78%)	
Hipertensión arterial	2 (20%)	17 (30.3%)	0.25
			2
Diabetes Mellitus	0 (0%)	6 (10.7%)	0.27
2			
Síndrome			0.12
anti fosfolípido	3 (30%)	8 (14.28%)	8
Sobreposición			
	1 (10%)	3 (5.35%)	

-Síndrome	2 (20%)	0 (0%)
Sjogren 2		
-Esclerosis		
sistémica		

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes en el estudio.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos: pacientes con QTc prolongado (QTcP) y pacientes con QTc (QTcN) en rangos normales.

Un total de 66 pacientes fueron incluidos en el análisis final del estudio. De ellos, 56 pacientes en el grupo QTcP (84.84 %) con un QTc medio de 414.5 mseg y 10 pacientes en el grupo QTcN (15.16%) con un QTc medio de 469.5 mseg, $p < 0.001$. Respecto a la edad, la mediana en el grupo QTcN fue 39.5 años vs 35.7 años en el grupo QTcP con una $p = \text{NS}$. En género, en el grupo QTcP fueron 2 hombres (20%) y 8 mujeres (80%) y en el grupo QTcN fueron 7 hombres (12.5%) y 49 mujeres (87.5%) con una $p = \text{NS}$. El grupo de QTcP tuvo un IMC de 28.4 vs 29.28 en el grupo de QTcN con una $p = \text{NS}$. El 53.57% de pacientes en el grupo de QTcN reportó uso de glucocorticoides al momento del estudio con una dosis media de prednisona de 6.87 mg/día vs un 50% en el grupo QTcP con una dosis media de 7 mg/día. El uso actual de antimaláricos (hidroxicloroquina o cloroquina) estuvo presente en 44 pacientes (78.57%) de los pacientes en el grupo de QTcN contra un 4 pacientes (40%) en el grupo de QTcP, esta diferencia resultó

estadísticamente significativa, $p=0.03$. También encontramos diferencia en la dosis acumulada de hidroxicloroquina entre ambos grupos, 452.21 gramos en QTcN vs 325.98 gramos en QTcP, $p=0.3$. El antecedente de toxicidad ocular por antimaláricos fue reportado en 6 pacientes (10.71%) del grupo QTcN vs 3 pacientes (30%) del grupo con QTcP, $p=NS$.

Al estudiar la sintomatología cardiovascular interrogada de manera intencional previamente al estudio, la disnea fue reportada en 17 pacientes (30.35%) del grupo QTcN vs 2 pacientes (20%) del grupo QTcP, palpitaciones en 12 pacientes (21.42%) del grupo QTcN vs 2 (20%) del grupo QTcP y síncope en 12 pacientes (21.42%) vs 1 paciente (10%) en QTcP. Tabla con manifestaciones cardiovasculares.

Dentro de otras manifestaciones de LES, la historia previa de diagnóstico por biopsia renal de glomerulonefritis lúpica estuvo presente en 23 pacientes (41.07%) vs 4 pacientes (40%) en QTcP. La concentración media de creatinina sérica resultó mayor en el grupo QTcP; 1.42 mg/dl vs 0.72 mg/dl en grupo QTcN, $p=0.008$.

El grado de actividad al momento del estudio, reportado por el score de SLEDAI fue similar entre ambos grupos; 3.7 vs 3.5 en QTcP. No hubo diferencias significativas en el análisis de resultados de laboratorio. (Tabla tal)

La relación entre QTc prolongado y la presencia de anticuerpos antiRo-52 fue estadísticamente significativa. Del total de la población estudiada, 25 pacientes (37.87%), tenían anticuerpos antiRo52 presentes en suero y en ellos su QTc medio fue de 429.4 msec comparado contra 419.9 msec en 41 pacientes sin anticuerpos antiRo-52 en suero. Al comprar entre grupos QTcN vs QTcP, encontramos también que los niveles séricos

de antiRo-52 fueron significativamente más altos en el grupo QTcP, 75 U/mL vs 29 U/mL en grupo QTcN, $p=0.005$. (Tabla 2.)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

ESTUDIADOS

Variable	Grupo QTcP	Grupo QTcN	p
QTc	469.5	414.57	<0.0001
AntiRo +	6 (60%)	19 (33.92%)	0.2
AntiRo 52	5 (50%)	10 (17.85%)	0.06

Existe una asociación lineal entre el intervalo QTc y los niveles de AntiRo-52 (Ver figura 2), $p=0.002$.

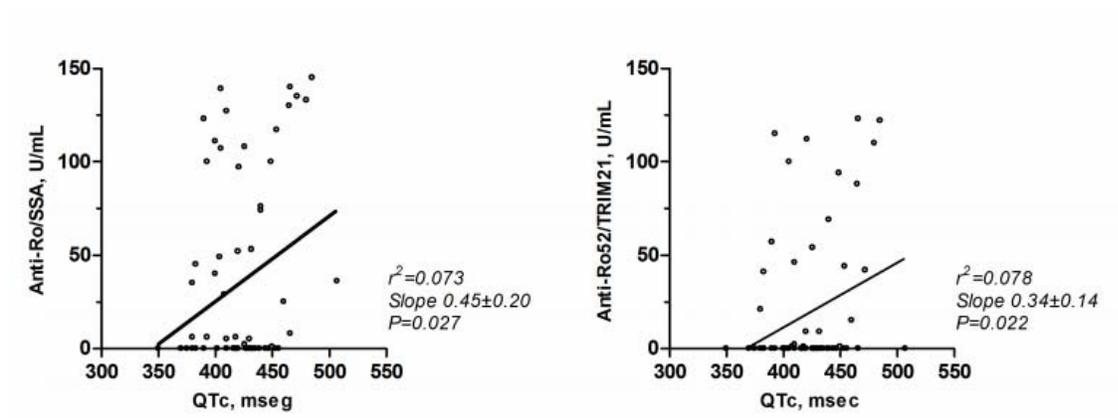


Figura 2. Asociación lineal entre los niveles de anticuerpos anti-Ro y anti-Ro52/TRIM21 y la longitud del intervalo QTc.

9.0 DISCUSIÓN

En nuestro estudio que incluyo población mexicana con LES se identifico a un 15.15% de pacientes con intervalo QTc prolongado previamente no diagnosticado, está cifra se encuentra dentro del rango de 10-60% reportado en estudios similares (REF). Solo una paciente fue clasificada con un QTc prolongado de alto riesgo (>500 ms).

Existe relación lineal entre los niveles de anticuerpos antiRo - antiRo-52 y la

longitud del intervalo QTc. Ver Figura. Estos hallazgos fortalecen la hipótesis alrededor de la nueva asociación entre autoinmunidad y prolongación del intervalo QT, descrita como STQL asociado a autoinmunidad (13) Este síndrome puede afectar población con enfermedades reumatológicas diversas, como LES, SS, SSc, artritis reumatoide, enfermedad mixta de tejido conectivo y poliomiositis/dermatomiositis, ya que en todas estas se han reportado la presencia de anticuerpos antiRo (7, 15) Si bien, la evidencia entre la relación causal entre la prolongación del intervalo QTc y los niveles de anticuerpos antiRo es cada vez más sólida, la patogénesis de este fenómeno es aún poco comprendida. Recientemente estudios in vitro con suero de pacientes con QTc prolongando y enfermedades de tejido conectivo con anticuerpos anti-Ro y antiRo52 circulantes demostraron que estos anticuerpos inhiben de manera funcional I_{Kr} de manera dependiente de tiempo y dosis por interacción directa con el canal HERG/Kv11.1.

Un hallazgo muy interesante en nuestro estudio fue la diferencia significativa entre ambos grupos y el uso de antimaláricos, siendo menor en el grupo QTcP, tanto en el número de pacientes que consumían algún antimalárico al entrar al estudio como en la dosis acumulada en total. En este grupo también resulto mayor el porcentaje de pacientes con historia de toxicidad asociada al uso de antimaláricos, específicamente a nivel ocular y cutáneo. El mecanismo de está toxicidad asociada a antimaláricos no se conoce aún. Se han logrado identificar algunos factores de riesgo como; dosis por kilo excesiva (>5mg/kg/día), duración del tratamiento (>5 años), enfermedad renal, uso de tamoxifeno, enfermedad macular o de retina previa. No existe ningún reporte de asociación de retinopatía por antimaláricos y presencia de anticuerpos anti-Ro.

10.0 CONCLUSIONES

Nuestros resultados fortalecen la hipótesis de que ocurre una prolongación del intervalo QTc específicamente mediada por anticuerpos en pacientes con LES y anticuerpos anti-Ro. Esta interferencia en la repolarización ventricular parece estar asociada a niveles mayores de anticuerpos circulantes contra antígenos del complejo Ro52/TRIM21. Consideramos que los pacientes con enfermedades reumatológicas, específicamente LES y presencia de anticuerpos antiRo y/o antiRo52 se beneficiarían de estudios y

seguimiento electrocardiográfico para disminuir riesgos asociados a QTc prolongado como muerte súbita asociada a arritmias ventriculares.

11.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 82:299-308, 2003.

2. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford)* 45 (Suppl 4):8-13, 2006.
3. Keane MP, Lynch JP; Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 55:159-166' 2000.
4. Bulkey BH, Roberts WC: The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 58:243-264, 1975.
5. Bourre-Tessier J, Urowitz MB, Clarke AE, et al: Electrocardiographic Findings in Systemic Lupus Erythematosus: Data From an International Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67: 128-135, 2015.
6. Hayashi N, Koshiha M, Nishimura K, et al: Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol* 18: 153–160, 2008.
7. Franceschini F, Cavazzana I: Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 38:55–63, 2005.
8. Lee LA. Transient autoimmunity related to maternal auto-antibodies: neonatal lupus. *Autoimmun Rev*: 4;207-213, 2005.
9. Costedoat-Chalumeau N, Georgin-Lavialle S, Amoura Z, et al :Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *Lupus*; 14: 660–664, 2005.

10. Lazzarini PE: Arrhythmogenic effects of anti-Ro/SSA antibodies on the adult heart: more than expected?. *Autoimmun Rev.* 9:40-4, 2009.
11. Lazzarini PE. Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 50; 1248-1252, 2004.
12. Lazzarini PE. Anti-Ro/SSA-Associated Corrected QT Interval Prolongation in Adults: The Role of Antibody Level and Specificity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 63: 1463-1470, 2011.
13. Yue Y. Pathogenesis of the novel autoimmune-associated long QT syndrome. *Circulation*. 132:230-40, 2015.
14. Sordillo P. The prolonged QT interval: role of pro-inflammatory cytokines, reactive oxygen species and the ceramide and sphingosine-1 phosphate pathways. *In vivo*. 29:619-36, 2015.
15. Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac arrhythmias in the adult: facts and hypotheses. *Scand J Immunol.* ;72:213–222, 2010.