

11244
7
201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MEDICO "20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.**

**ALTERACIONES CARDIACAS EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TESIS DE POSTGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA**

**P R E S E N T A :
DR. IVAN FRANCISCO CHAVIRA RUIZ**

Asesor: Dra. Fedra Irazoque Palazuelos



México, D. F.

FACULTAD DE MEDICINA	
MÉXICO, D. F. FEB. 6 1992	
SECRETARÍA DE SERVICIOS ESCOLARES DEPARTAMENTO DE REGISTRO AMM	

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México

UNAM



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Resumen

Se realizó un estudio abierto, transversal, en 30 pacientes del servicio de reumatología del Centro Médico "20 de Noviembre" con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, tomados al azar, a los que se les practicó una historia clínica, exámenes de laboratorio de rutina, así como la determinación de anticuerpos anticardiolipina, electrocardiograma y ecocardiograma.

La edad promedio de los pacientes fue de 37.7 años, con un rango de 6 a 54 años; predominaron los pacientes del sexo femenino (28/30). Se encontró que seis de los individuos estudiados tenían el antecedente de abortos de repetición, y 17, de artropatía. Los resultados de laboratorio mostraron anemia en nueve, trombocitopenia en seis, leucopenia en cinco y linfopenia en seis, proteinuria en ocho, VDRL positivo en cuatro y anticuerpos anticardiolipina en cuatro. A los cuatro pacientes que presentaron anticuerpos anticardiolipina se les realizó un electrocardiograma, que mostró fundamentalmente alteraciones en la conducción. Por medio del ecocardiograma se encontró derrame pericárdico en tres de estos pacientes, defectos del funcionamiento de la válvula aórtica en uno y dilatación del ventrículo izquierdo en uno. La conclusión muestra que, a pesar de que la muestra fue pequeña, existe una correlación fisiopatológica entre el hallazgo de anticuerpos anticardiolipina en pacientes con lupus y la afección

cardiológica, lo que corrobora las observaciones de los estudios previos.

Introducción

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes; se caracteriza por la producción de múltiples autoanticuerpos y la formación de complejos inmunes con participación sistémica.(1-3) Su etiología es desconocida. Sin embargo, se ha propuesto que en el huésped con susceptibilidad genética, hay factores ambientales y hormonales que interactúan de manera que rompen el equilibrio de la compleja red de la inmunorregulación. Esta gran variedad de autoanticuerpos en el LEG es el reflejo de una actividad policlonal de linfocitos B.(1-4)

Un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos hacia ciertos fosfolípidos pueden verse tanto en el LEG como en otras enfermedades autoinmunes, infecciosas y neoplásicas, así como en personas sin enfermedad reconocida.(3,5-8) Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) son inmunoglobulinas de la clase IgG, IgM e IgA que se dirigen contra los fosfolípidos, sobre todo los de carga negativa (5-7,9), y que son responsables de la serología lútica positiva falsa (5,6,9), del anticoagulante lúpico (ACL) (5,6,9) y de la positividad del radioinmunoanálisis (RIA) (5,6,9) o del enzimoimmunoanálisis (ELISA) (4-6,10-12), de los anticuerpos anticardiolipina (ACC). Además, se dirigen contra fosfolípidos como la fosfa-

tidilserina, el fosfatidilinositol, el ácido fosfatídico de cargas negativas, la fosfatidiletanolamida y la fosfatidilcolina de cargas neutras (5).

La importancia clínica de los AAF radica en que permiten detectar un subgrupo de pacientes que corren el riesgo de sufrir una serie de problemas clínicos, como trombosis (arterial y venosa), trombocitopenia, abortos de repetición y otras afecciones que han sido relacionadas --aunque a veces no confirmadas-- en algunos de los estudios; entre ellos están los siguientes: *livedo reticularis*, anemia hemolítica, hipertensión arterial pulmonar, mielitis transversa, migraña y valvulopatías cardíacas (4-6,10,13-15).

Al conjunto de manifestaciones clínicas ya mencionadas que se observan en personas con AAF que no padecen otra enfermedad que las explique se le llama síndrome antifosfolípido primario (SAP), y cuando éste se relaciona con alguna enfermedad se le conoce como síndrome antifosfolípido secundario (5). Se han propuesto criterios para clasificar este síndrome antifosfolípido con base en dos o más manifestaciones clínicas y en la determinación de AAC por medio del equipo comercial REAADS (valores de referencia: IgG menos de 23 unidades e IGM menos de 11 unidades).

La afección cardíaca constituye un gran capítulo de la patología relacionada con los AAF. Su frecuencia en el LEG varía de acuerdo con el método empleado para estudiarla (8,9,15-17,25). Los métodos no invasores, como el electrocardiograma y

el ecocardiograma con Doppler, detectan un mayor número de pacientes que presentan alteraciones sin manifestaciones clínicas (14,16,18-21); del mismo modo, la frecuencia también aumenta cuando se analizan los informes sobre estudios *postmortem* (16,19,20).

Se ha publicado que existen relaciones entre los AAF y algunas alteraciones cardíacas, sobre todo las afecciones endocárdicas y las valvulopatías, en pacientes con LEG (4,16,18-22). Sin embargo, éstas no han sido ampliamente caracterizadas ni se ha definido la función patogénica que desempeñan estos autoanticuerpos.

El objetivo del presente estudio es conocer la frecuencia de alteraciones cardíacas en pacientes con LEG y establecer su relación con los AAF.

Material y método

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional, abierto y transversal, con un corte de treinta pacientes que padecían LEG y que cumplieron con cuatro o más de los criterios propuestos por la ARA (14), tomados en una forma aleatoria del servicio de reumatología del Centro Médico "20 de Noviembre", del ISSSTE, durante los meses de enero a septiembre de 1991.

Fueron excluidos los pacientes que presentaban insuficiencia renal crónica, estado séptico, antecedente de fiebre reumática, endocarditis bacteriana y alteraciones cardíacas secundarias a

otras enfermedades distintas del LEG, ya fuera al inicio del estudio o en el transcurso del mismo.

Todos los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista clínico por medio de una historia clínica. Se efectuaron los siguientes estudios de laboratorio: biometría hemática con diferencial (Coulter Counter), velocidad de sedimentación (método de Westergren), química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático (transaminasas, bilirrubinas, colestero, deshidrogenasa láctica), pruebas de funcionamiento renal (depuración de creatinina y albúmina en orina de 24 horas), examen general de orina, tiempo de protrombina (método de Quick), tiempo de trombina plasmática (método de Rapaport), VDRL (reactivo de Bhring), inmunoglobulinas (Igs) (ICS analyzerll), complemento sérico (Cs) (ICS analyzerll), anticuerpos antinucleares (AAN) (AFT system Hep), anticuerpos anti-DNA nativo (Ac anti-DNA) (in-munofluorescencia, AFT system II), anticuerpos anti-Sm (ENA I), anticuerpos antirribonucleoproteína (anti-RNP) (ENA I BE), anticuerpos anti-SS-A (ENA II B), anticuerpos anti-SS-B (ENA II), anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos (AAF) (isotipos IgG e IgM, equipo comercial READS).

Los estudios radiológicos y de gabinete fueron los siguientes: serie cardíaca, electrocardiograma y ecocardiograma modo M.

Se definió la actividad del padecimiento de acuerdo con lo propuesto por Urowitz (18).

El análisis estadístico se realizó por medio de la prueba de Fisher.

Resultados

De los treinta pacientes estudiados, sólo cuatro tuvieron resultados positivos para AAF y se describen a continuación:

Paciente No 1: L.R.C., mujer de 55 años de edad, con un padecimiento de diez años de evolución que inició como anemia hemolítica y después se manifestó como LEG. Sus antecedentes importantes fueron los siguientes: un aborto, fenómeno de Raynaud y datos de hemólisis a pesar de estar recibiendo un tratamiento. Los datos clínicos fueron: artralgias, desprendimiento fácil del cabello, *livido reticularis* y equimosis. Resultados de laboratorio: factor reumatoide (+) a titulaciones de 62.2, VDRL (+), Cs e Igs dentro de los límites normales, AAN (+) con patrón lineal periférico, depuración de creatinina dentro de límites normales, AAF (+) con las siguientes titulaciones: IgG=10.9 e IgM= 0.463, anticoagulante lúpico negativo. Electrocardiograma: Complejos de bajo voltaje, que indicaban un derrame pericárdico. Ecocardiograma: Se corroboró el derrame pericárdico.

Paciente No. 2: C.O.N., mujer de 16 años de edad, con el antecedente de problemas trombóticos recurrentes en las extremidades inferiores, sin otros datos clínicos relacionados. Los datos de laboratorio fueron los siguientes: hematológicos, dentro de límites normales; tiempos de coagulación, normales;

VDRL (+) a titulaciones de 1:16, con FTA (+); AAN (+), con patrón lineal periférico; C3 normal, C4 con consumo, Igs dentro de límites normales; depuración de creatinina, más de 100 mL/min; anticoagulantes lúpico (+) a titulaciones de IgG de 115 e IgM de 16; anticoagulante lúpico negativo. Electrocardiograma: Dentro de límites normales. Ecocardiograma: Válvula aórtica con un registro deficiente, acompañado de un pequeño derrame pericárdico.

Paciente No 3: D.G.G., hombre de 21 años de edad, con problemas trombóticos en las extremidades inferiores de doce meses de evolución; presentó dos tromboembolias pulmonares, que fueron corroboradas por medio de un gammagrama pulmonar; úlceras persistentes en las extremidades inferiores. Datos de laboratorio: Síndrome anémico, trombocitopenia, tiempo de coagulación dentro de límites normales; VDRL (+) a titulaciones de 1:1, FTA (---); AAN negativos, anticardiolipinas (+) a titulaciones de IgG de 34.8 e IgM de 10.1; anticoagulante lúpico (+), C4 con consumo e Igs incrementadas. Electrocardiograma: Hipertensión pulmonar, con predominio de fuerzas derechas.

Paciente No 4: G.G.J., mujer de 37 años de edad, con dieciocho meses de evolución de los siguientes síntomas: fiebre, eritema malar, fotosensibilidad, púrpura, artralgias. Resultados de laboratorio: Síndrome anémico, trombocitopenia, tiempos de coagulación dentro de límites normales, C3 con consumo, IgM con consumo; depuración de creatinina de 75 mL/min; albuminuria de 2 g/día; AAC (+), con titulaciones de

IgM de 0 e IgG de 47.1; anticoagulante lúpico negativo. Electrocardiograma: Taquicardia sinusal, con bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His. Ecocardiograma: Dilatación del ventrículo izquierdo, derrame posterior.

Las observaciones han especulado que el síndrome antifosfolípido desempeña una función patogénica en la disfunción miocárdica por la formación de macro-microtrombos.

Murphy y Learch describieron al síndrome ANF con lesiones aórticas e insuficiencia del ventrículo izquierdo, incluyendo problemas trombóticos, trombocitopenia, abortos de repetición y AAC (+).

En el presente estudio se revisaron 30 pacientes con el diagnóstico de LEG, de los cuales resultaron positivos sólo cuatro de ellos, quienes presentaron las siguientes características:

Edad	33 + 7 años
Sexo (femenino)	3
Eritema malar	2
Fotosensibilidad	2
Artralgias	3
Abortos	1
Síndrome anémico	2
Trombocitopenia	2
VDRL (+)	4
Inmunológicos	3
AAN	2

AAF	4
AAC	1

Las alteraciones electrocardiográficas fueron:

- 1) Complejos pequeños, sugestivos de derrame pericárdico.
- 2) Normal.
- 3) Hipertensión pulmonar.
- 4) Taquicardia sinusal, más bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His.

Las alteraciones ecocardiográficas encontradas en los cuatro pacientes fueron las siguientes:

- 1) Derrame pericárdico.
- 2) Válvula aórtica deficiente, más derrame pericárdico.
- 3) Normal.
- 4) Dilatación del ventrículo izquierdo, más derrame pericárdico.

En los veintiséis pacientes restantes, las manifestaciones que predominaron fueron las siguientes:

Antecedente de abortos, seis (25%). Las manifestaciones generales que predominaron fueron: astenia (16%), fiebre (12%), adinamia (12%), pérdida de peso (9%), anorexia (6%). Dentro de las manifestaciones mucocutáneas se encontraron: fenómeno de Raynaud (24.5%), eritema malar (20.8%), fotosensibilidad (20.8%). Las manifestaciones hematológicas fueron: anemia (18%), linfopenia (15%), leucopenia (13%) y trombocitopenia (13%); consumo de Cs (10 pacientes), AAN positivos (13

pacientes) con el siguiente patrón: lineal periférico (5), homogéneo (5), moteado (4).

Discusión

A pesar de que este estudio no tiene significancia estadística debido al número de pacientes incluido, es importante continuarlo porque los datos encontrados en los pacientes se relacionan con los informes previos.

La determinación de anticardiolipinas en los pacientes que padecen LEG u otras enfermedades autoinmunes posee un alto valor como factor de predicción. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (incluyendo anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y VDRL positivo falso) en los pacientes con LEG se relaciona con un síndrome caracterizado por trombosis (arterial y venosa), abortos recurrentes y trombocitopenia.

A través de la trombosis, que es una complicación bien determinada, en enfermedades cardíacas no se encuentra bien caracterizada. En los casos publicados se ha descrito una fuerte relación entre estos anticuerpos y las lesiones valvulares en los pacientes que padecen LEG.

Conclusiones

1. En este grupo, la frecuencia de los AAC fue baja (12%), lo cual puede obedecer al hecho de ser un estudio abierto de pacientes consecutivos sin selección alguna.

2. Los AAC se correlacionaron en una forma significativa con la actividad de la enfermedad (4/4).

3. Como en los estudios previos, se demostró una correlación entre la disfunción miocárdica, los problemas trombóticos, los abortos recurrentes, la trombocitopenia y el VDRL positivo falso. En este estudio se corroboró lo descrito en la literatura, a pesar de que la muestra fue pequeña y no alcanzó una significancia.

4. Tanto la prueba del VDRL, como el ensayo prolongado del tiempo de trombina y el de ELISA, distinguieron a los pacientes con AAC.

5. Es necesario continuar el estudio, solicitando la determinación de AAC en todos los pacientes que padezcan LEG, sobre todo en aquellos con antecedentes clínicos que indiquen la posibilidad de que exista tal relación.

6. Los datos de este estudio señalan que la afección cardíaca relacionada con los AAC, incluye no sólo a las valvulopatías y a los problemas trombóticos, sino también a los cambios en el tejido de conducción que se observan en el electrocardiograma.

Referencias

1. Datta S. A search for the underlying mechanism of systemic autoimmune disease in the NZBx-SWE model. *Clin Exp Immunol* 1990;51:141-156.

2. Yoshida S, Castles JJ, Gershwin ME. The pathogenesis of autoimmunity in New Zealand mice. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19:224-242.
3. Pisetsky DS, Grudier JP, Gilkeson GS. A role for immunogenic DNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990;33:153-159.
4. Asherson RA, Munther AK, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt H, Hughes GR. The "primary" antiphospholipid syndrome: mayor clinical and serological features. *Medicine* 1989;68:366-374.
5. Alving BM, Barr CF, Douglas TB. Correlation between lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies in patients with prolonged activated partial thromboplastin time. *Am J Med* 1990;80:112-116.
6. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting KQ, Hellman D, Corash L. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987;106:524-531.
7. Ho Samuel, Salem HH, Howard MA, Oldmeadow MJ, Firkin BG. Studies of natural anticoagulant protein and anticardiolipin antibodies in patients with the lupus anticoagulant. *Brit J Hematol* 1990;76:380-386.
8. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, Fernández L, Ponce de León S. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1989;68:353-365.

9. Castañeda-Sanz S, Herrera-Beamont G, Tornero-Molina J, Aguado-García JM, Outeirinho J. Anticoagulante lúpico: Marcador en expansión. *Rev Clin Esp* 1985;177:1-6.
10. Sammaritana LR, Charavi AE, Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome: Immunologic and clinical aspects. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:81-96.
11. Alving BM, Barr CF, Tang DB. Correlation between lupus anticoagulants and anticardiolipin in patients with prolonged activated partial thromboplastin time. *Am J Med* 1990;88:112-116.
12. Martínez-Cordero E. Autoanticuerpos en niños con enfermedad del tejido conjuntivo. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:4-14.
13. Love FE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990;112:686-698.
14. Wing-Hung L, Kee-Lam W, Chun-Ho C, Yau-Ting T. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1990;120:82-86.
15. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart J, Vázquez JJ, Paré C, Ingelmo M, Oliver J, Graham Hughes. Association of antibodies against phospholipid with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*

16. Nihoyannaoupos P, Gómez PM, Jayshee J, Joshi BS, Laizoun S, Jiwalport M, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 1990;82:369-375.
17. Watson KV, Schorer AE. Lupus anticoagulant inhibition of in vitro prostacyclin release is associated with a thrombosis prone subset of patients. *Am J Med* 1990;90:47-53.
18. Klenkhorff AV, Thompson CR, Reid GD, Tomlinson CW. M-mode and two-dimensional echocardiographic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1990;3273-3277.
19. Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1987;126-141.
20. Badui-Dergal E. El corazón en algunas enfermedades del tejido conjuntivo. *Gaceta Medica* 1990;126:175-187.
21. Grozier IG. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. *Am J Cardiol* 1990;1:1145-1148.
22. Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C, Fermanyer-Miralda G, García del Castillo H, Soler-Soler J. Prevalence morphologic in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988;319:817-822.
23. Wing-Hung L, Kee-Lam W, Chu-Pak L, Cheuk-Kit W, Hing-Wing L. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990;89:411-419.
24. Urowitz MR, Gladman DD, Tozman EC, Goldsmith CH. The lupus activity criteria count (LACC). *J Rheum* 1984;11-783-787.

25. Watson KV, Schorer AE. Lupus antocoagulant inhibition of in vitro prostacyclin release is associated with thrombosis prone subset of patients. *Am J Med* 1990;90:47-53.