

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPULVEDA G.
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI

**CORRELACION ENTRE LESIÓN ENDOTELIAL MEDIDA POR MALONDIALDEHÍDO Y CARDIOPATÍA
ASINTOMÁTICA MEDIDA POR PEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL EN PACIENTES CON MIOPATÍA
INFLAMATORIA**



TESIS
PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD DE
REUMATOLOGÍA



PRESENTA:

DRA. KATIA RAMIREZ SANTILLAN

ASESORES DE TESIS:

DR. MIGUEL ÁNGEL VÁZQUEZ ZARAGOZA

DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL

DR. JAVIER JIMENEZ BALDERAS

DR. RAMIRO HERNÁNDEZ VÁSQUEZ

DR. ADOLFO CHAVEZ NEGRETE

DRA. LEONOR BARILE FABRIS

MÉXICO, D.F. FEBRERO DEL 2012

MEXICO, D.F.



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.

2012

Dra. Diana G Menez Diaz
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dr. Adolfo Chavez Negrete
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dra. Leonor Adriana Barile Fabris
JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dr. Miguel Angel Vázquez Zaragoza
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dr. Adolfo Camargo Coronel
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dr. Ramiro Hernandez Vázquez
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS



Protocolo en salud presentado, cuyo título es:

CORRELACION ENTRE LESIÓN ENDOTELIAL MEDIDA POR MALONDIALDEHÍDO Y
CARDIOPATÍA ASINTOMÁTICA MEDIDA POR PEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL
EN PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA

Número de Registro en el comité local de investigación

F-2011-3601-16



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 3 SUROESTE Unidad de Adscripción UMAE CMN SXXI

Autor

Apellido Paterno Ramírez Materno Santillán Nombre Katia

Matricula 99377238 Especialidad Reumatología

Fecha Grad. 28/02/2012 No. de Registro F-2011-3601-16

Título de la tesis:

Correlación de lesión endotelial medida por malondialdehído y cardiopatía asintomática medida por péptido natriurético cerebral en pacientes con miopatía inflamatoria.

Resumen:

Las miopatías inflamatorias son un grupo de enfermedades autoinmunes musculares que se caracterizan por debilidad muscular e infiltración de linfocitos T y macrófagos en el músculo esquelético y la presencia de autoanticuerpos. Las manifestaciones no se limitan al músculo sino también piel y órganos como es el caso del corazón. En éste la afección es menos evidente y en su mayoría asintomática.

Objetivo: Determinar la correlación entre la lesión endotelial medida por malondialdehído y la miocardiopatía asintomática medida por péptido natriurético cerebral en pacientes con miopatía inflamatoria idiopática

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria de acuerdo a los criterios de 1975 de Bohan y Peter que acudieron a la consulta externa del departamento de reumatología. Se registraron datos demográficos, enzimas musculares (CPK, TGO, TGO, DHL), marcadores de inflamación (VSG, PCR), tratamiento establecido y diagnósticos concomitantes. Se les realizó determinación de malondialdehído y péptido natriurético cerebral

Resultados: Un total de 25 pacientes, 17 mujeres y 8 hombres de edad promedio 44.7 años, en tratamiento en su mayoría con prednisona con una dosis promedio de 22.5 mg, metotrexate dosis media de 16.5 mg semanales, 2 pacientes azatioprina 50 mg al día, cloroquina 225 mg y un paciente Rituximab. Se encontró una buena correlación de TGO con DHL $r=0.93$, $p=0.01$ y con CPK $r=0.98$, $p=0.01$, la medición de TGP tuvo buena correlación con DHL $r=0.87$, $p=0.01$ y CPK $r=0.87$, $p=0.01$, CPK también se correlacionó de manera adecuada con TGO $r=0.98$, $p=0.01$, TGP $r=0.87$ $p=0.01$ y DHL $r=0.93$, $p=0.01$, se obtuvo una correlación leve de MDA con VSG $r=0.42$, $p=0.05$ y BNP no correlacionó con ninguna de las variables.

Conclusiones: Los pacientes con miopatía inflamatoria presentan alteraciones además de musculares a nivel endotelial, por lo que existió correlación del marcador de lesión endotelial y velocidad de sedimentación globular aunque de manera leve. El BNP no demostró ser un marcador de disfunción ventricular ni se relacionó con enzimas musculares en éste estudio.

Palabras Clave:

1) Miopatías inflamatorias 2) Malondialdehído 3) Péptido natriurético cerebral

Pags. Ilus.

Tipo de Investigación:

Tipo de Diseño:

Tipo de Estudio:

1.- Datos del alumno	
Apellido Paterno	Ramírez
Apellido Materno	Santillán
Nombre (s)	Katia
Telefono	55 37 26 10 59
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
No. De Cuenta	508221855
2.- Datos del Asesor	
Apellido paterno	Barile
Apellido Materno	Fabris
Nombre (s)	Adriana
	Chavez
	Negrete
	Adolfo
	Vazquez
	Zaragoza
	Miguel Angel
	Camargo
	Coronel
	Adolfo
	Hernandez
	Vazquez
	Ramiro
3.- Datos de la tesis	
Titulo	Correlación de lesión endotelial medida por malondialdehído y cardiopatía asintomática medida por péptido natriurético cerebral en pacientes con miopatía inflamatoria.
No. de paginas	29
Año	2012

INDICE

I. RESUMEN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	2
III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	8
IV. RESULTADOS.....	12
V. DISCUSIÓN.....	15
VI. CONCLUSIONES.....	17
VII. ANEXOS.....	18
VIII. REFERENCIAS	20

RESUMEN

CORRELACION ENTRE LESIÓN ENDOTELIAL MEDIDA POR MALONDIALDEHÍDO Y CARDIOPATÍA ASINTOMÁTICA MEDIDA POR PEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL EN PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA

Objetivo: Determinar la correlación entre la lesión endotelial medida por malondialdehído y la miocardiopatía asintomática medida por peptido natriurético cerebral en pacientes con miopatía inflamatoria idiopática

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria de acuerdo a los criterios de 1975 de Bohan y Peter que acudieron a la consulta externa del departamento de reumatología. Se registraron datos demográficos, enzimas musculares (CPK, TGO, TGO, DHL), marcadores de inflamación (VSG, PCR), tratamiento establecido y diagnósticos concomitantes. Se les realizó determinación de malondialdehído y peptido natriurético cerebral.

Resultados: Un total de 25 pacientes, 17 mujeres y 8 hombres de edad promedio 44.7 años, en tratamiento en su mayoría con prednisona con una dosis promedio de 22.5 mg, metotrexate dosis media de 16.5 mg semanales, 2 pacientes azatioprina 50 mg al día, cloroquina 225 mg y un paciente Rituximab. Se encontró una buena correlación de TGO con DHL $r=0.93$, $p=0.01$ y con CPK $r=0.98$, $p=0.01$, la medición de TGP tuvo buena correlación con DHL $r=0.87$, $p=0.01$ y CPK $r=0.87$, $p=0.01$, CPK también se correlacionó de manera adecuada con TGO $r=0.98$, $p=0.01$, TGP $r=0.87$ $p=0.01$ y DHL $r=0.93$, $p=0.01$, se obtuvo una correlación leve de MDA con VSG $r=0.42$, $p=0.05$ y BNP no correlacionó con ninguna de las variables.

Conclusiones: Los pacientes con miopatía inflamatoria presentan alteraciones además de musculares a nivel endotelial, por lo que existió correlación del marcador de lesión endotelial y velocidad de VSG aunque de manera leve. El BNP no demostró ser un marcador de disfunción ventricular ni se relacionó con enzimas musculares en éste estudio.

PALABRAS CLAVE: MIOPATÍA INFLAMATORIA, MALONDIALDEHÍDO, PEPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo heterogéneo de síndromes autoinmunes caracterizados por debilidad muscular crónica e inflamación. Los subtipos reconocidos tratados en reumatología son dermatomiositis y polimiositis; que se caracterizan por inicio insidioso de debilidad proximal y simétrica, pueden afectar a músculos flexores del cuello, músculos respiratorios y músculos del esófago; la dermatomiositis se caracteriza por lesiones dérmicas como pápulas de Gottron y eritema en heliotropo, las cuales son consideradas patognomónicas, además de eritema en V del escote y espalda (Signo del Chal), fotosensibilidad y eritema periungueal.

Grundtman et al. (1) ha demostrado que la dermatomiositis y polimiositis se caracterizan por un número menor de capilares en el tejido muscular durante las fases aguda y crónica de la enfermedad, aun cuando no se encuentren infiltrados inflamatorios en la biopsia muscular. Esta pérdida de capilares eficientes y el cambio fenotípico de las células endoteliales, puede resultar en hipoxia tisular y alteraciones metabólicas que disminuyen los niveles de ATP y fosfocreatina, que contribuyen a la fatiga muscular, síntoma predominante de estas enfermedades.

Banker et al. (2) demostró que las anomalías musculares principales están en las células endoteliales de capilares, arteriolas y venas.

Las miopatías inflamatorias se caracterizan por infiltrado celular inflamatorio y degeneración de fibras musculares con distribución en parches, sin embargo se ha visto que las alteraciones inflamatorias en la biopsia muscular no siempre corresponden a los síntomas musculares, por esto, las alteraciones metabólicas en los músculos afectados se sugieren como posibles explicaciones de su disfunción. Estas alteraciones metabólicas en los músculos se han correlacionado con disfunción endotelial, la cual es consecuencia de hipoxia, sustentada por el

incremento en la expresión de moléculas de adhesión y citocinas como IL-1a, IL-1B, TGF β , moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y moléculas de adhesión vascular 1 (VCAM-1), ésta última implicada en la angiogénesis. Las células endoteliales de las vénulas se encuentran también edematizadas debido a la activación del endotelio, además de engrosamiento de la membrana basal capilar, que conduce a una disminución de la perfusión tisular que contribuye a más hipoxia celular y alteraciones metabólicas. (1, 8)

El depósito de complemento C5b9 en los capilares endomisiales es evidencia de que en la dermatomiositis existe una vasculopatía (3). Se ha demostrado que las estructuras capilares no están enteramente perdidas, sino que conservan la lámina basal y los pericitos. La tinción del complejo de ataque a la membrana C5b9 y PECAM-1 son marcadores de las estructuras necróticas y dañadas en la dermatomiositis.

En algunos casos las miopatías inflamatorias presentan afectación cardíaca, en su mayoría asintomática; las alteraciones electrocardiográficas son las más frecuentes en un 30 a 80% de los casos, incluyen arritmias auriculares y/o ventriculares, bloqueos de rama, bloqueos auriculoventriculares, latidos ventriculares prematuros, anormalidades en la onda Q, T y segmento S-T. Dentro de éstas alteraciones las más frecuentes son hemibloqueo anterior izquierdo y bloqueo de la rama derecha. Se ha reportado también desde un 8 a un 65% de prolapso valvular mitral por ecocardiografía (25) En cuanto a las alteraciones serológicas los muestran alteración de la CK-MB y troponina T en el 2.5% de los casos.(4)

Otras manifestaciones cardíacas son la falla cardíaca congestiva; la disfunción ventricular diastólica izquierda que se observa en el 12 hasta 42% de los casos, comparado con 30% en la población general y una contracción ventricular izquierda hiperdinámica en un 12 a 15%. (25) La falla cardíaca puede ocurrir al inicio de la miopatía inflamatoria, lo cual es poco frecuente,

aunque puede desarrollarse en el transcurso de la enfermedad e incluso durante la remisión de esta. (4) Recientemente Schwartz et al. han reportado disfunción diastólica mediante ecocardiograma en el 22% de los pacientes con dermatomiositis juvenil. (20)

La afectación arterial coronaria como la angina o infarto al miocardio ha sido reportada en pacientes con miopatía inflamatoria, se ha encontrado en un 44% aterosclerosis coronaria (25) lo cual puede relacionarse con una enfermedad específica de vasos pequeños miocárdicos con hiperplasia de la media sin proliferación de la íntima.

El fenómeno de Raynaud que se caracteriza por ataques de vasoespasmo en las arteriolas digitales, sistemas circulatorios como arterias coronarias, renales y pulmonares; Bazzania et al. han observado casos de dermatomiositis con fenómeno de Raynaud caracterizados por la presencia de angina vasoespástica (Angina de Prinzmetal). (4)

Los estudios realizados en autopsias de pacientes con miopatías inflamatorias reportaron presencia de miocarditis en pacientes sin síntomas cardíacos, la miocarditis se ha reportado en el 25% de los pacientes.

La alteración de la microcirculación, hiperplasia de la íntima y esclerosis de la túnica media puede explicar la disfunción ventricular y las alteraciones del ritmo, además se ha observado que los mismos hallazgos presentes en el músculo esquelético son detectables en el músculo cardíaco. (4)

La disfunción endotelial genera vasoconstricción, incremento del potencial protrombótico y producción de intermediarios reactivos de oxígeno. Hay que tomar en cuenta que también los riesgos cardiovasculares como hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo promueven el estrés oxidativo e incrementan la disfunción endotelial (7)

Debido a la correlación que se ha encontrado entre la vasculopatía y disfunción cardiaca, se han realizado estudios de disfunción endotelial en pacientes con enfermedades autoinmunes, buscando la correlación cardiaca con métodos como velocidad de onda de pulso, flujo arterial braquial mediado por vasodilatación y medición de la intima media, se han realizado en distintos tipos de vasculopatías como esclerosis sistémica, artritis reumatoide, polimiositis (miopatías inflamatorias) y síndrome antifosfolípido donde se ha concluido que éstas tres técnicas no invasivas son útiles para la valoración de ésta correlación. (7) La resonancia magnética cardiaca se ha probado también como otro método para reconocer la existencia de áreas de inflamación del miocardio en pacientes asintomáticos.(4)

Otra forma de correlacionar éstos hallazgos es mediante el método de capilaroscopia, la cual es una técnica útil, no invasiva que ayuda al diagnóstico, clasificación y potencialmente a la evaluación del desenlace clínico. La alteración observada es la pérdida de los capilares y datos de neovascularización con vasos tortuosos o ramificados, debido a alteraciones hemodinámicas, donde se observan capilares dilatados e incluso áreas de hemorragia. El recuento de los capilares en el lecho ungueal puede predecir vasculopatía; sin embargo es un método que no se encuentra validado, por lo que se deben utilizar otros marcadores de daño endotelial, como por ejemplo malondialdehído. (8)

De los múltiples marcadores biológicos para el estrés oxidativo, los lípidos son el más importante, ya que la oxidación lipídica genera una gran cantidad de productos secundarios; estos productos son principalmente aldehídos con la característica de exacerbar el daño oxidativo. De las moléculas asociadas al estrés oxidativo el malondialdehído es una sustancia reactiva del ácido tiobarbitúrico, que es el principal producto de la oxidación de la grasa poliinsaturada (13); por lo cual es uno de los marcadores más comúnmente usados para estrés oxidativo debido a su fácil y rápida detección con bajo costo. (12)

El malondialdehído se ha considerado como un biomarcador de estrés oxidativo derivado de la peroxidación lipídica, predictora de eventos ateroscleróticos. Este mecanismo se produce mediante la β-escisión del 3-hidroperoxialdehído o por la reacción entre acroleína y radicales hidroxilo que reaccionan con el ADN celular y desarrollar cambios mutagénicos. Uno de los métodos más simples y frecuentemente utilizados para su detección es mediante el método de TBA (Thiobarbituric Acid Assay); donde en un medio ácido y alta temperatura las muestras reaccionan con ácido tiobarbitúrico formando productos con coloración rosada que son medidos por métodos colorimétricos o fluorométricos. Debido a el bajo costo y la factibilidad del método puede ser utilizado como marcador de daño endotelial en la práctica clínica. (14)

Como parte de los marcadores específicos de afectación miocárdica se encuentra el péptido natriurético cerebral (BNP), ésta es una hormona polipeptídica del sistema natriurético cardíaco que es sintetizada en los ventrículos como reacción a la distensión de la pared cardíaca y activación neurohormonal.

El péptido natriurético del tipo P (BNP) pertenece a una familia de neurohormonas de estructura similar que incluye también el péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético de tipo C (CNP), cuya función es regular la tensión arterial, el equilibrio hidroelectrolítico y el volumen de fluido. El ANP se almacena en gránulos en el interior de la aurícula y se libera rápidamente en respuesta al estiramiento auricular. Por su parte, el BNP es sintetizado, almacenado y liberado principalmente por el miocardio ventricular en respuesta a la expansión de volumen y a la sobrecarga de presión. El pre-pro-BNP (134 aminoácidos) se sintetiza en los miocitos cardíacos y se procesa para dar una molécula precursora pro-BNP (108 aminoácidos). A continuación el pro-BNP se descompone en el fisiológicamente activo BNP (32 aminoácidos) y un fragmento N-terminal denominado pro-BNP N-terminal (76 aminoácidos). (23)

El BNP es utilizado para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, pronóstico y tratamiento; tiene efectos diuréticos, natriuréticos, vasodilatadores, antifibróticos y antihipertróficos mediante la activación de la guanilil ciclasa-A, expresada en una variedad de tejidos como el riñón, vasos sanguíneos y glándulas suprarrenales que incrementa el cGMP intracelular. (15, 16)

Numerosos estudios clínicos sugieren la posible utilidad clínica del nivel de BNP en plasma en el diagnóstico de la disnea y de la insuficiencia cardiaca, la detección de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, monitorización de la terapia de pacientes con insuficiencia cardiaca, el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardiaca y síndromes coronarios agudos.

Steg, y col. indicaron en 2005 que la medición de BNP es siempre superior a una única determinación ecocardiográfica del EF del ventrículo izquierdo para identificar a pacientes con CHF, con independencia del valor umbral. (22)

Se ha observado que los niveles de péptido natriurético cerebral se correlacionan directamente con pronóstico, clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), presión intraventricular, presión pulmonar y de manera inversamente proporcional al gasto cardiaco.

En estudios recientes se ha documentado elevaciones del BNP en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica, disfunción diastólica e hipertrofia de ventrículo izquierdo, por lo tanto guardan relación directa con la masa miocárdica, el engrosamiento interventricular y la pared posterior del ventrículo. A pesar de ser un prueba útil, esta puede ser alterada por varios factores entre los cuales se encuentra la obesidad que disminuye los niveles de BNP y la falla renal que los aumenta. (16)

Debido a que el malondialdehído es un buen marcador de disfunción endotelial y es aceptado utilizar el BNP como marcador de disfunción cardiaca, sería de utilidad realizarlo en pacientes con miopatías inflamatorias para detectar anomalías cardiacas de manera temprana.

PACIENTES Y MÉTODOS

Objetivo. Determinar la correlación entre la lesión endotelial medida por malondialdehído y la miocardiopatía asintomática medida por péptido natriurético cerebral en pacientes con miopatía inflamatoria idiopática

Diseño del estudio. Transversal, analítico, comparativo.

Selección y reclutamiento de pacientes. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria de acuerdo a los criterios de 1975 de Bohan y Peter que acudieron a la consulta externa del departamento de reumatología del hospital de especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI en el periodo correspondiente de noviembre del 2010 a junio del 2011. Todos los participantes firmaron el consentimiento bajo información para participar en el estudio. Los criterios de inclusión fueron: Edad mayor de 16 años, género masculino o femenino y que firmaran el consentimiento bajo información. No se incluyó a los pacientes con cardiopatía sintomática, embarazadas, pacientes con obesidad morbida, insuficiencia renal crónica o síndrome anémico.

Registro de información. Se registraron datos demográficos, enzimas musculares (CPK, TGO, TGO, DHL), marcadores de inflamación (VSG, PCR), tratamiento establecido y diagnósticos concomitantes los cuales fueron obtenidos del expediente clínico.

Toma y análisis de muestra de malondialdehído y péptido natriurético cerebral. A los pacientes se les extrajeron 6 ml de sangre periférica, se colocó en tubo estéril seco, se centrifugó por 5 minutos y se congeló el suero a -4°C para posteriormente realizar la medición de malondialdehído mediante la técnica TBA (Thiobarbituric Acid Assay) en el laboratorio de investigación del Centro Medico Nacional SXXI, y la medición del péptido natriurético cerebral se realizó mediante radioinmunoanálisis en el laboratorio del Hospital de Cardiología del Centro Medico Nacional SXXI.

Determinación de peptido natriurético cerebral

Se realizó con el método ELISA (Análisis inmunoenzimático por absorción, Enzyme-linked Immunosorbant Assay) de tipo doble (24). Un sensor electroquímico fabricado sobre un chip de silicio contiene anticuerpos específicos del BNP. En otra ubicación del chip de silicio del sensor también se ha depositado un conjugado enzimático de fosfatasa alcalina/anticuerpos específico de una parte

determinada de la molécula BNP. La muestra de plasma o sangre entera se pone en contacto con los sensores, lo que permite que el conjugado enzimático se disuelva en la muestra. El BNP de la muestra queda marcado con la fosfatasa alcalina y capturado en la superficie del sensor electroquímico durante un período de incubación de aproximadamente siete minutos. Los sensores se limpian para eliminar la muestra

y el exceso de conjugado enzimático. El fluido de lavado contiene un sustrato para la enzima de fosfatasa alcalina. La enzima, unida al sándwich anticuerpo/antígeno/anticuerpo, penetra en el sustrato liberando un producto electroquímicamente detectable. El sensor electroquímico (amperométrico) mide este producto enzimático, cuya cantidad es proporcional a la concentración de BNP en la muestra.

Determinación de malondialdehído

La determinación de malondialdehído se realizó mediante la técnica Thiobarbituric Acid Assay , en la cual se utilizan tubos de 5 ml borosilicato de 16 x 80 mm tubos donde se coloca 300 (75) uL de plasma aforado a 1.0ml con NaCl (0.9%), 4 (1) ml de reactivo de TBA (preparados ese mismo día). Se cubre con canicas de vidrio y se incuba a 95°C por 80 min (baño maría), se enfría en agua con hielo 4ml (1) de reactivo de extracción y se tapa con parafilm, se agita el vortex 1 minuto y se incuba por 15 segundos a temperatura ambiente y crentrifuga a 3000 rpm (rotor de 10 cm de radio) por 15 min. Se toma una alícuota de 1.5 ml (en cubeta semimicro plástica Fisher Scientific)

- Reactivo de TBA:

40.5 ml de TBA al 0.8% en agua

40.5 ml de ácido acético glacial al 20% (Mallinkrodt) a pH de 3.5 amortiguado con NaOH 1 M

(Monterrey)

13 ml de SDS al 8.2%

6ml de agua destilada (Preparados ese mismo día)

-Solución de extracción:

15 ml de n-butanol (lab)

3ml de agua destilada

1 ml de piridina

Análisis estadístico. Se calcularán medidas de tendencia central (media, mediana, desviación estándar). Se determinaron la correlación entre los niveles de malondialdehído y péptido auricular natriuretico mediante la correlación de Pearson para la asociación entre variables categóricas. Se utilizó el software SPSS V.17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) y el software Excell 2007 (Microsoft).

RESULTADOS

Un total de 26 pacientes ingresaron al estudio, los cuales acudieron a la consulta externa de reumatología del hospital de especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI que cumplieron los criterios de Bohan y Peter para clasificación de miopatía inflamatoria definida, 6 con polimiositis y con 19 con dermatomiositis, a los cuales se les realizó toma de muestra de sangre periférica para determinación de malondialdehído y a 10 se les realizó determinación de BNP.

Dentro de las características de los pacientes 2 de ellos tenían diagnóstico de diabetes mellitus, 4 hipertensión arterial sistémica, 2 con hipotiroidismo, 3 dislipidemia y 2 pacientes con neoplasia asociada uno otro con tumor benigno del estroma gastrointestinal y otro con cancer gástrico. Se excluyó a un paciente debido a que se le diagnosticó insuficiencia renal crónica terminal. Finalmente ingresaron un total de 25 pacientes, 17 mujeres y 8 hombres de edad promedio 44.7 años, rango de (18 a 67 años). Los pacientes se encontraban en tratamiento en su mayoría con prednisona con una dosis promedio de 22.5 mg, metotrexate dosis media de 16.5 mg semanales, 2 pacientes azatioprina 50 mg al día, cloroquina 225 mg y un paciente con administración > 6 meses previa de Rituximab. Se encontró una buena correlación de TGO con DHL $r=0.93$, $p=0.01$ y con CPK $r=0.98$, $p=0.01$, la medición de TGP tuvo buena correlación con DHL $r=0.87$, $p=0.01$ y CPK $r=0.87$, $p=0.01$, CPK también se correlacionó de manera adecuada con TGO $r=0.98$, $p=0.01$, TGP $r=0.87$ $p=0.01$ y DHL $r=0.93$, $p=0.01$, se obtuvo una correlación leve de MDA con VSG $r=0.42$, $p=0.05$ y BNP no correlacionó con ninguna de las variables.

Tabla 1

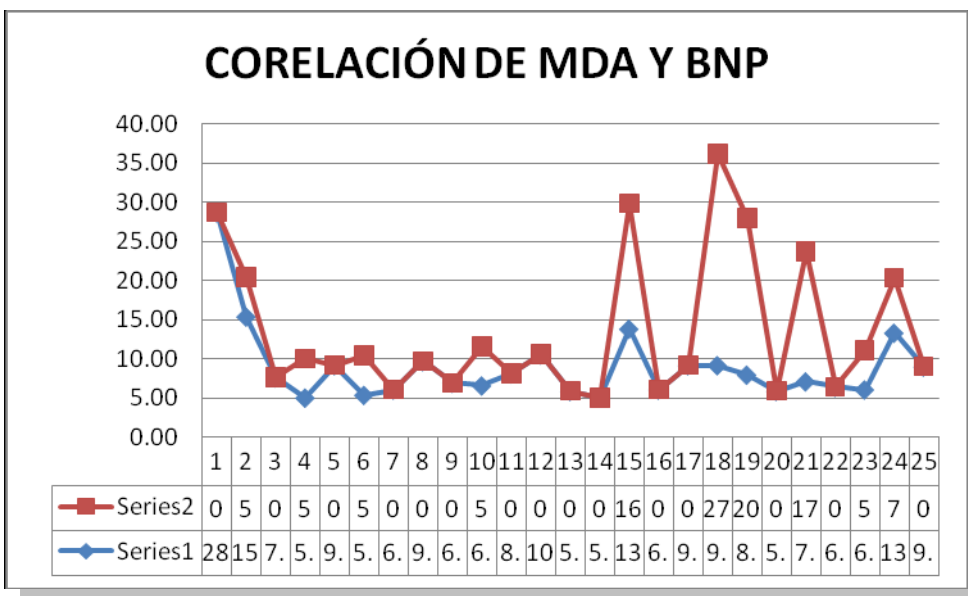
Características demográficas de los pacientes con miopatía inflamatoria

Sexo (hombre/mujer)	8/17
Edad (años) (media)	44.7
Peso (kg) (media)	66.67
Talla (m) (media)	1.60
IMC (kg/m ²) (media)	25.5
VSG (mm/hr) (media)	11.6
PCR (mg/dl) (media)	0.63
Tratamiento	Pacientes / Dosis
Prednisona (mg)	13 / 22.5
Metotrexate (mg/semana)	18 / 16.8
Azatioprina (mg)	2 / 50
Rituximab (gr)	1 / 2
Cloroquina (mg)	4 / 225
Neoplasias	
Gastrointestinal	2
Otras enfermedades	
Diabetes Mellitus	2
Hipertensión Arterial	4
Hipotiroidismo	2
Dislipidemia	3

Tabla 2

Determinaciones de enzimas musculares, malondialdehído y peptido natriurético cerebral en los pacientes.

	Media
TGO	57.8 U/l
TGP	52.6 U/l
DHL	481.1 U/l
CPK	669.4 U/l
VSG	11.6 mm/hr
PCR	0.63 mg/dl
MDA	9.0 mcM
BNP	11.1 pg/ml



DISCUSIÓN

Las miopatías inflamatorias son un grupo de enfermedades autoinmunes musculares que se caracterizan clínicamente por debilidad del músculo esquelético y por un fenómeno autoinmune por infiltración de linfocitos T y macrófagos en el músculo esquelético y por la presencia de autoanticuerpos. Sus manifestaciones no se limitan a nivel muscular sino que también pueden afectar la piel, articulaciones incluso órganos como pulmón, aparato gastrointestinal o corazón. El corazón es un músculo pero en éste tipo de enfermedades la afección cardiaca es menos evidente y en su mayoría asintomática. Hay muy pocos estudios controlados en las que las manifestaciones cardiacas de los pacientes con miopatías inflamatorias han sido investigadas, la mayoría en dermatomiositis juvenil, probablemente por la prevalencia mayor de manifestaciones cardiacas en adultos de la población general, incluso en 1993 Taylor et al. demostraron que a mayor edad fue un factor de riesgo independiente de desarrollar afección cardiaca en miopatías inflamatorias. Recientemente un estudio similar al realizado, con marcadores bioquímicos y ecocardiográficos fue llevado a cabo con pacientes con diagnóstico de dermatomiositis juvenil demostrando disfunción diastólica en un 22%. En éste se realiza la toma de BNP en los pacientes pero no se reportan los resultados, probablemente al igual que en éste estudio no se encontró elevación significativa para insuficiencia cardiaca.

La frecuencia de afección cardiaca en pacientes adultos se ha reportado desde 6 a 75%, esto debido a la definición de cardiopatía en cada uno de los estudios, una de las afecciones cardiacas encontradas en los pacientes con miopatías inflamatorias es la insuficiencia cardiaca por disfunción ventricular, que se ha llegado a encontrar en un 42% por lo que se ha considerado de manera especial en éste estudio, para detectarla una forma validada es la realización de péptido cerebral natriurético por lo que se determinó en los pacientes pero no se encontró correlación con malondialdehído ni con ninguna de las variables consideradas, posiblemente se deba a la baja muestra de pacientes a los que se midió éste marcador.

Las variables que correlacionaron de manera significativa fueron transaminasas con DHL y CPK

lo que es conocido por practica clínica y de manera leve ($r < 0.5$) correlacionó malondialdehído con velocidad de sedimentación globular.

Otro de los aspectos que se evaluaron en los pacientes fue la lesión endotelial debido a que las citocinas inflamatorias no son solo se producen en el músculo o por las células inflamatorias que lo infiltran, sino también por el endotelio vascular, principalmente se produce IL-1a por lo que en éste estudio se consideró como forma de lesión endotelial la medición de malondialdehído y posteriormente su correlación con afección cardíaca medida en éste caso con BNP y posteriormente con ecocardiograma el cual actualmente se está llevando a cabo en éstos pacientes. El malondialdehído solamente correlacionó con velocidad de sedimentación globular, esto posiblemente porque donde se encuentra histológicamente vasculopatía es en dermatomiositis y se incluyeron también pacientes con polimiositis.

CONCLUSION

Los pacientes con miopatía inflamatoria presentan alteraciones además de musculares a nivel endotelial, por lo que existió correlación del marcador de lesión endotelial y velocidad de sedimentación globular aunque de manera leve. El BNP no demostró ser un marcador de disfunción ventricular ni se relacionó con enzimas musculares en éste estudio.

ANEXOS

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE MIOPATIA INFLAMATORIA

BOHAN Y PETER 1987

- 1- Debilidad muscular proximal y simétrica con o sin disfagia y debilidad de los músculos respiratorios. Se desarrolla en varias semanas e incluso meses.
- 2- Elevación de enzimas séricas (CK, aldolasa, DHL, transaminasas)
- 3- Triada electromiográfica: Amplitud pequeña, potenciales de unidades motoras polifásicas de corta duración. Fibrilaciones, ondas agudas positivas, incremento de la irritabilidad de inserción. Descargas espontáneas, con frecuencia bizzarras (repetitivas complejas).
- 4- Anormalidades de la biopsia muscular: Degeneración musculoesquelética, regeneración, necrosis y fagocitosis, con infiltrado celular mononuclear intersticial.
- 5- *Exantema de dermatomiositis: Exantema heliotrópico. Papulas o signos de Gottron, comprometiendo las articulaciones de los dedos de las manos, rodillas, codos y/o maleolos mediales. Exantema eritematoso y/o poiquilodermatoso.

Excluyendo: Sarcoidosis, infección activa que compromete músculo, medicamentos o toxinas relacionadas con miopatía, rhabdomiolisis, desordenes metabólicos de músculo, distrofia muscular, arteritis de células gigantes y otras vasculitis, miastenia grave, vacuna contra la Rubéola, microembolización ateromatosa o carcinomatosa, Sx. De Guillain-Barré, Malnutrición.

Diagnostico:

Definido: Polimiositis 4 Dermatomiositis 3 o 4 con exantema

Probable: Polimiositis 3 Dermatomiositis 2 con exantema

Posible: Polimiositis 2 Dermatomiositis 1 con exantema

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

En la ciudad de México, D.F., en el día _____ del mes _____ del año 20____, Yo _____, con número de afiliación _____, y con pleno uso de mis facultades mentales, estoy en pleno conocimiento del procedimiento que se me realizará en esta institución.

1. Expreso mi libre voluntad para la toma de muestra de sangre, en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con fines de investigación.
2. Que el médico _____, con número de matrícula _____ me ha proporcionado la información completa sobre el procedimiento en forma amplia, precisa y suficiente, en lenguaje claro y sencillo, haciéndome saber los posibles riesgos y complicaciones del procedimiento (toma de muestra sanguínea), además de:

Que el objetivo fundamental es de proporcionar información sobre mi enfermedad evitando al máximo posibles riesgos y complicaciones.

Se me ha garantizado la salvaguarda de mi intimidad, privacidad y que no será divulgada información del estudio de mi padecimiento, salvo con mi consentimiento expreso por escrito.

Que se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido, derivadas de la información recibida, por lo que manifiesto estar enteramente satisfecho y he comprendido cabalmente.

Firma del paciente

Firma del médico responsable

REFERENCIAS

- (1) Cecilia Grundtman, Emma Tham, Ann-Kristin Ulfgren, and Ingrid E. Lundberg. Vascular Endothelial Growth Factor Is Highly Expressed in Muscle Tissue of Patients With Polymyositis and Patients With Dermatomyositis. *Arthritis & Rheum* 2008; 58, 3224–3238
- (2) Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol*. 1990;27:343-56.
- (3) Pestronk A, Schmidt RE, Choski R. Vascular pathology in dermatomyositis and anatomic relations to myopathology. *Muscle Nerve* 2010;42: 53–61.
- (4) Chiara Bazzania, Ilaria Cavazzana, Angela Ceribellia, Enrico Vizzardib, Livio D. Casb and Franco Franceschinia. Cardiological features in idiopathic inflammatory myopathies. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2010,11:000–000
- (5) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis: Parts 1 and 2. *N Engl J Med* 1975; 292:344–347; 403–407.
- (6) Shen GL, Lv H, Bi HY, Zhang W, Yao s. Yuan Y. Reduction expression of thrombomodulin and endothelial cell nitric oxide synthase in dermatomyositis. *Neuropathology* 2007;27:309-13.
- (7) Pál Soltész, Henriett Dér, György Kerekes, Péter Szodoray, Gabriella Szücs, Katalin Dankó, Yehuda Shoenfeld, Gyula Szegedi & Zoltán Szekanecz. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima–media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2009; 28:655–662
- (8) Sandrine Compeyrot-Lacassagne, Brian M. Feldman. Miopatías inflamatorias en niños. *Clínicas reumatológicas de Norteamérica* 2007,33: 525-553.
- (9) Kanneboyina Nagaraju, Ludenberg. *Kelleys textbook Rheumatology* 8va Ed. Pp 1353-1376

- (10) S. Limaye, P. Blumbergs, P. J. Roberts-Thomson. Idiopathic inflammatory myopathies. *Internal Medicine Journal* 2009;39:179–190
- (11) Nusret Acikgoz, Necip Ermis, Ju" lide Yag"mur, Mehmet Cansel, Yelda Karıncaođ lu, Halil Atas, Bilal Cuglan, Irfan Barutcu, Hasan Pekdemir, and Ramazan O " zdemir. Elevated Oxidative Stress Markers and its Relationship With Endothelial Dysfunction in Behc,et Disease. *Angiology* 2010;14:
- (12) Peter Voss, Werner Siems. Clinical oxidation parameters of aging *Free Radical Research*, December 2006; 40: 1339–1349
- (13) Daniele Del Rio, Amanda J. Stewart, Nicoletta Pellegrini. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2005; 15: 316-328
- (14) Jens Lykkesfeldt. Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clinica Chimica Acta*. 2007; 380: 50–58
- (15) Koichiro Kuwahara , Kazuwa Nakao. Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones. *Endocrine Journal* 2010; 57: 555-565
- (16) A Palazzuoli, M Gallotta, I Quatrini, R Nuti. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6: 411–418
- (17) Lilia Andrade-Ortega. Instrumentos de evaluación. *Reumatol Clin*. 2009.doi:10.1016/j.reuma.2009.07.001
- (18) D. A. Isenberg, E. Allen, V. Farewell, M. R. Ehrenstein, M. G. Hanna, I. E. Lundberg, C. Oddis, C. Pilkington, P. Plotz, D. Scott, J. Vencovsky, R. Cooper, L. Rider, F. Miller for the International Myositis and Clinical Studies Group (IMACS) y International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology* 2004;43:49-54

- (19) Sharratt GP, Danta G, Carson PH. Cardiac abnormality in polymyositis. *Annals Rheumatic Diseases* 1977 ; 36 : 575 – 8
- (20) Thomas Schwartz, Helga Sanner, Trygve Husebye, Berit Flatø, Ivar Sjaastad. Cardiac dysfunction in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:766–771.
- (21) Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G, Gastone Neri Serneri G. Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2000 Sep;2(3):273-80
- (22) Steg P G, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T, et al. B-Type Natriuretic Peptide and Echocardiographic Determination of Ejection Fraction in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients with Acute Dyspnea. *Chest.* 2005; 128: 21-9.
- (23) Wu AH. B-Type Natriuretic Peptide and Its Clinical Utility in Patients with Heart Failure, *MLO Med Lab Obs.* 2001; 33: 10-4
- (24) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R. Utility of B-natri-uretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recording. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
- (25) Lundberg E. I. *The Heart in Systemic Autoimmune Diseases.* 1ra Ed. Volumen 1 2004;197-211