

Características de la afección cardíaca de los pacientes con lupus eritematoso sistémico

Santiago Patiño Giraldo¹, Luis Alonso González Naranjo²,
Gloria María Vásquez Duque³, Mauricio Restrepo Escobar⁴

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de etiología autoinmune caracterizada por episodios de crisis y remisiones, en la que se puede afectar cualquier órgano. Luego de las infecciones, las afecciones del sistema cardiovascular explican una parte importante de la mortalidad en pacientes con LES. De hecho, el compromiso valvular en un paciente con lupus cutáneo fue el primer indicio para considerar que esta era una enfermedad sistémica. En dichos pacientes se puede afectar aisladamente cualquier estructura cardiovascular: pericardio, miocardio, endocardio, válvulas y lechos vasculares, y también puede ocurrir compromiso global. Las alteraciones cardíacas se pueden encontrar en cualquier etapa de la evolución de la enfermedad y suelen estar presentes en la mitad o más de los pacientes especialmente en hombres, que tienen más riesgo de compromiso cardiovascular. El presente artículo es una revisión de las características de la afección cardíaca en los pacientes con LES; se incluyen sus manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Aterosclerosis; Enfermedades Cardiovasculares; Lupus Eritematoso Sistémico; Morbilidad; Mortalidad

SUMMARY

Heart disease characteristics in patients with systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by periods of activity and remission in which any organ can be affected. Cardiovascular

¹ Médico y cirujano, estudiante de Especialización en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Médico internista y reumatólogo, Profesor Asistente, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Medellín, Colombia.

³ Médica internista y reumatóloga, Doctora en Inmunología, Profesora Asociada, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Medellín, Colombia.

⁴ Médico internista y reumatólogo, Profesor Auxiliar, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Medellín, Colombia.

Correspondencia: Santiago Patiño Giraldo; drsapg@gmail.com

Recibido: julio 23 de 2012

Aceptado: febrero 19 de 2013

involvement represents an important cause of mortality in SLE patients after infections. Indeed, valvular involvement in a patient with cutaneous lupus is considered the first sign of a systemic condition. These patients may have an isolated condition in the pericardium, myocardium, endocardium, valves and vascular bed or an overall involvement. Cardiac alterations may be present in more than 50% of patients at any stage of disease progression, especially in men, who have a higher risk of cardiovascular disorders. This paper is a review of the characteristics of cardiac involvement in SLE patients and its clinical manifestations, diagnosis and treatment.

KEY WORDS

Atherosclerosis; Cardiovascular diseases; Systemic Lupus Erythematosus; Morbidity; Mortality

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de etiología autoinmune que se caracteriza por episodios de crisis y remisiones. La afección cardíaca del LES es tan común que ha sido informada desde las primeras descripciones de la enfermedad en la literatura médica. Se puede afectar aisladamente cualquier estructura cardíaca -pericardio, miocardio, endocardio, válvulas y lechos vasculares- y también puede ocurrir afectación global (1,2) con variaciones importantes tanto en su frecuencia como en su gravedad (3). Del conocimiento de la frecuencia, etiología y presentación clínica del compromiso cardíaco, dependen el diagnóstico correcto y el tratamiento adecuado que haga el clínico al atender a un paciente con LES. En este artículo se revisan las características, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de estas afecciones.

COMPROMISO PERICÁRDICO

La pericarditis es uno de los hallazgos más comunes en el paciente con LES y se incluye entre los criterios clasificatorios ARA/ACR (*American Rheumatism Association/American College of Rheumatology*). Dependiendo de las series se encuentra entre el 25% y el 50% de los pacientes (4,5), en la mayoría de ellos de forma asintomática. El taponamiento cardíaco se encuentra en 1% a 4% de los casos y en algunas

ocasiones es la manifestación inicial de la enfermedad (6-8). El compromiso puede ser agudo o crónico (9) o tener otras presentaciones como, por ejemplo, el hemopericardio (10,11).

Aunque el asunto no está completamente dilucidado, estudios de inmunofluorescencia que demuestran depósitos de inmunoglobulinas y fracción C3 del complemento sugieren que la pericarditis es mediada por complejos inmunes (12). Por otra parte, el derrame pericárdico es producto de una disminución del drenaje venoso y linfático del miocardio por aumento de la presión de la aurícula derecha e hipoalbuminemia.

Las manifestaciones clínicas incluyen: dolor precordial sordo (39%), disnea (61%) y frote pericárdico (6%); suele encontrarse afectación de otros órganos (2,13) y ser más frecuente en el sexo femenino. En los estudios paraclínicos se encuentran: cambios electrocardiográficos típicos (39%), cardiomegalia en las radiografías de tórax (44%) y derrame pericárdico en el ecocardiograma (94%) (14). Además, estos pacientes tienen menores niveles de albúmina, proteínas séricas y C4, así como mayor frecuencia de proteinuria, PCR elevada y puntajes de actividad del LES (4,15).

En cuanto al tratamiento, los AINE o los esteroides a dosis bajas son suficientes cuando el compromiso es leve, pero se pueden requerir pulsos intravenosos de metilprednisolona en los casos graves. En casos recurrentes se han utilizado los otros inmunosupresores (13). La cirugía es útil en casos de taponamiento cardíaco o en los que no responden a la terapia farmacológica (16).

ENFERMEDADES DEL MIOCARDIO

El compromiso miocárdico en pacientes con LES se encuentra en 40% a 60% de los estudios basados en autopsias, pero solo el 5% al 10% de los pacientes tienen sus manifestaciones clínicas. Law y colaboradores (17) en un estudio retrospectivo encontraron 11 casos de miocarditis en un período de ocho años, definida como compromiso de la función sistólica por ecocardiografía sin evidencia de enfermedad coronaria, lo que corrobora la rareza de la miocarditis lúpica clínica. Todos estos pacientes eran mujeres y la miocarditis fue la manifestación inicial del lupus en ocho de ellas (73%).

La cardiomiopatía lúpica se caracteriza histológicamente por invasión perivascular e intersticial por mononucleares asociada a degeneración miocárdica y fibrosis (18,19), así como depósitos de complejos inmunes y complemento en las paredes vasculares y los espacios perivascuales (12). Estos hallazgos suelen localizarse en los segmentos posterolaterales a semejanza de lo encontrado en la miocarditis viral, pero se desconoce el porqué de tal localización (20). También se ha informado en la literatura una afectación similar a la miocarditis de células gigantes (21).

Los pacientes cursan con un cuadro clínico indistinguible del de otras formas de miocarditis: disnea (76%), edemas, ortopnea, crépitos (72%), taquicardia e ingurgitación yugular (54%) o choque cardiogénico (22). El compromiso concomitante de otros sistemas se encuentra en más de la mitad de los pacientes, especialmente en la piel, el riñón, el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal (17). En los estudios de laboratorio se encuentran: linfopenia, consumo de complemento, anti-DNAs positivo, anticoagulante lúpico (AL) y elevación de la creatín-quinasa total. Además, algunos reportes han asociado la miocarditis lúpica con la presencia de anti-Ro/SSA (23). El compromiso difuso de la contractilidad con o sin caída en la fracción de eyección en el ecocardiograma (24), los trastornos en la gammagrafía de perfusión miocárdica (25,26) y más recientemente alteraciones en la resonancia magnética (27-29) apoyan el diagnóstico.

Se debe instaurar rápidamente el tratamiento con esteroides a altas dosis independientemente de la gravedad del cuadro clínico. En el tratamiento de la miocarditis lúpica también se han utilizado la ciclofosfamida (22,30,31) y la inmunoglobulina intravenosa (IVIg) (32).

Es difícil definir el compromiso miocárdico por lupus dadas las otras entidades que pueden explicarlo (ateroesclerosis, hipertensión arterial [HTA], nefropatía, enfermedad valvular, toxicidad medicamentosa), por lo que se considera que es un diagnóstico por descarte (13).

COMPROMISO VALVULAR

El compromiso valvular es frecuente en los pacientes con LES, en especial en aquellos con anticoagulante lúpico positivo. La prevalencia depende del estudio evaluado: autopsia 13% a 65%, ecocardiograma

transtorácico (ETT) 9% a 28% (33,34) y ecocardiograma transesofágico (ETE) 53% a 73% (35).

Su fisiopatología no está clara, pero dada la asociación con el anticoagulante lúpico, el depósito de complejos inmunes en las válvulas afectadas especialmente en interacción con anticardiolipinas y anti- β 2-glicoproteína-I y el hecho de responder a esteroides sugieren que el mecanismo es de índole inmunológica (1). El hallazgo más común es el engrosamiento de las válvulas del corazón izquierdo seguido de la endocarditis de Libman-Sacks y de otras lesiones inespecíficas. Predomina la insuficiencia valvular y es infrecuente la estenosis (36).

En un estudio de 60 pacientes asintomáticos a quienes se les hicieron ecocardiograma y perfusión miocárdica se encontró relación del compromiso valvular con el tiempo de evolución (más de ocho años), niveles más altos de PCR y menores de C3 y C4. Para los defectos de perfusión y el aumento en la presión del ventrículo derecho se encontró asociación con niveles más altos de IgG anticardiolipina y anti- β 2-glicoproteína-I (37). Además, Jensen-Urstad y colaboradores encontraron asociación del compromiso valvular con niveles más altos de VLDL, triglicéridos y homocisteína (38).

La importancia del compromiso valvular radica en el aumento de eventos cerebrovasculares, embolia periférica, endocarditis infecciosa y falla cardíaca en este grupo de pacientes (35); sin embargo, no amerita hacer tratamiento específico para el compromiso valvular distinto del que es estándar para LES.

Cardiopatía de Libman-Sacks

En 1924 Libman y Sacks describieron los hallazgos posmortem de lesiones valvulares verrucosas especialmente mitrales. Los estudios histológicos han encontrado que son de dos tipos: lesiones activas caracterizadas por acúmulos de fibrina, necrosis focal e infiltrado mononuclear, y lesiones cicatrizadas en las que se observa tejido fibroso vascularizado asociado a calcificaciones (13).

La mayoría de los casos cursan asintóticamente dada la ubicación de dichas vegetaciones en la base de la válvula y ocasionalmente producen soplos. Se presenta compromiso hemodinámico en 3% a 4% de los casos pero solo la mitad de ellos requieren tratamiento quirúrgico. Entre sus complicaciones se

encuentran: la endocarditis infecciosa (7%), la enfermedad cerebrovascular y la embolia periférica (13%). Desde la instauración del tratamiento con corticosteroides ha disminuido su prevalencia; estos medicamentos son la terapia de elección (prednisona 1 mg/kg/día) en los casos sintomáticos que así lo ameriten.

COMPROMISO DEL SISTEMA DE CONDUCCIÓN

Estas alteraciones se encuentran en 16% de los pacientes con daño en otra estructura cardiovascular y en 3,2% de aquellos que no lo tienen (39). La taquicardia sinusal es la alteración del ritmo más frecuente en pacientes con LES; es secundaria a fiebre, anemia, embolia pulmonar y otras anomalías cardíacas (13). Hasta en 25% de los pacientes se encuentra depresión del PR (4). Aunque raros, se han descrito el bloqueo auriculoventricular de segundo grado e incluso el bloqueo completo no congénito (40,41) asociándolos a la presencia de anticuerpos antinucleares RNPU1 (42), a los anticuerpos antiRo y a la actividad de la enfermedad (41). Entre los mecanismos fisiopatológicos propuestos están un fenómeno vasculítico que afecta principalmente al sistema de conducción y la miopatía vacuolar (43). La mayoría de los pacientes no manifiestan síntomas, pero en caso de bloqueos auriculoventriculares suelen presentarse síncope o presíncope.

Dado lo raro de este trastorno no hay estudios que indiquen cuál es el tratamiento para seguir, el cual no difiere del de los pacientes con hallazgos electrocardiográficos sin lupus; sin embargo, hay casos de bloqueo AV que responden a los esteroides sin requerir marcapasos permanente (43-45).

FALLA CARDÍACA

El compromiso de la función ventricular izquierda ya sea sistólica o diastólica se encuentra en 5% a 31% de los casos de lupus, especialmente secundario a enfermedad coronaria (46). En la cohorte LUMINA al evaluar los ítems de daño de órgano blanco, el 42% correspondió a falla cardíaca aislada, el 4,6% a falla cardíaca asociada a infarto agudo de miocardio (IAM) y el 14% a falla cardíaca asociada a enfermedad coronaria (39). El riesgo de hospitalización por falla cardíaca es 3,01, 1,39 y 1,33 veces mayor en las pacientes con lupus de 34-44 años, 45-65 y mayores de 65 años, respectivamente (47).

En un estudio prospectivo de 54 pacientes, la alteración diastólica se asoció con actividad de la enfermedad (44% frente a 3,4%), entendida como un índice (SLEDAI, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) mayor de 5 (48). Otros estudios lo han asociado además a la edad y duración de la enfermedad (46). Los hallazgos clínicos y paraclínicos no difieren de los que ocurren en pacientes con falla cardíaca de otras etiologías.

El tratamiento de elección para estos pacientes, cuando lo ameriten, son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los betabloqueadores y los diuréticos.

ENFERMEDAD CORONARIA E INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Desde 1976, el grupo de Urowitz describió la mortalidad bimodal del LES: una mortalidad temprana, generalmente asociada a la actividad de la enfermedad, y una tardía en la mayoría de los casos producto de IAM (20% a 45% dependiendo de la serie) (49-52). En los últimos años, la observación de este fenómeno como uno de índole inflamatoria ha centrado el interés en el lupus como un modelo *in vivo* del proceso aterosclerótico, aunque no es nueva la observación de la aterosclerosis acelerada en LES.

La aterosclerosis clínica (angina o IAM) se presenta en 6% a 12% de los casos, pero alcanza hasta el 40% si se incluye la forma subclínica (49,50), aunque algunos autores elevan este número hasta el 95% (39). En una de las cohortes más grandes y multiétnicas (LUMINA) se estableció una tasa de daño cardiovascular del 6,8% a 6,6 años (39).

El lupus confiere un riesgo 50 veces mayor de sufrir un IAM en el grupo de 34-44 años, de 8,5 veces la posibilidad de ser hospitalizado por esta causa y de cinco veces la de sufrir un evento cardiovascular, todo ello a edad más temprana que lo descrito en la población general (51-53).

Aunque la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales en los pacientes con lupus no es despreciable, no explica per se la frecuencia aumentada de eventos cardiovasculares en ellos (54-56); se sugiere que el compromiso de la circulación coronaria en pacientes con LES es producto de tres mecanismos: arteritis (el más raro), tendencia a la trombosis (57) y aterosclerosis acelerada (58,59).

Factores de riesgo tradicionales

En el *Registro Internacional de Aterosclerosis* (SLICC-RAS) los pacientes, al ingresar con un promedio de edad de 34 años en el momento del diagnóstico, presentaban HTA (33%), dislipidemia (36%), tabaquismo (16%) y diabetes (3,6%) (60). Luego de tres años de seguimiento, estos porcentajes casi se habían duplicado en esa cohorte: HTA (58%), dislipidemia (60%), tabaquismo (42%) y diabetes mellitus (5%) (61). En la cohorte *Lupus Hopkins* la presencia de factores de riesgo convencionales fue similar: HTA (46%), dislipidemia (55%), tabaquismo (37%), diabetes (6%) y sedentarismo (70%).

La persistencia de hipercolesterolemia al comienzo de la enfermedad parece ser uno de los culpables de la aterosclerosis acelerada (62). Las alteraciones en el perfil lipídico se encuentran desde temprana edad y son muy prevalentes incluso en el lupus pediátrico y juvenil (50% a 85%) dependiendo de la serie (63), en lo que se ha denominado el patrón lúpico de la dislipidemia: triglicéridos y lipoproteína(a) altos con cHDL bajo y LDL normal o ligeramente elevado (64). En un grupo de 40 pacientes con una media de edad de 20 años, Hayata y colaboradores encontraron que el 85% tenían alteraciones de riesgo en el perfil lipídico, más frecuentemente cHDL bajo (65).

El síndrome metabólico (SM) se encuentra en 20% a 38% de los pacientes con lupus (66-69). La mayor prevalencia de SM en la población con LES está en los menores de 40 años (15,8% frente a 4,2%) al compararlos con controles de su misma edad, y no en los pacientes mayores de 40 años lo que sugiere un papel preponderante de los mecanismos inflamatorios en el SM en los jóvenes y una etiología multifactorial en los de mayor edad. Estos pacientes además tienen tres y ocho veces más riesgo de enfermedad cardiovascular que los pacientes con lupus sin SM y que aquellos con SM sin lupus, respectivamente (68). Un diagnóstico tardío, la proteinuria en el rango nefrótico y un mayor índice de daño se han asociado a la presencia de SM (66).

Factores de riesgo no tradicionales

Los otros factores que se han asociado a esta mayor prevalencia de eventos cardiovasculares son: la lipoproteína(a) (70), el LDL oxidado y sus autoanticuerpos, los anticuerpos contra el HDL y su fracción

Apo A1(71), los anticuerpos relacionados con el antifosfolípido, el amiloide sérico A, la baja actividad de la lipoproteína-lipasa (63), los reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno) y la hiperhomocisteinemia (49,72).

El amiloide sérico A, una proteína que se coexpresa con la fosfolipasa A2, parece jugar un papel en la aterosclerosis acelerada del LES. Al unirse al cHDL, esta proteína desencadena la actividad lipolítica de la fosfolipasa A2 que promueve el daño endotelial (62).

El anticoagulante lúpico confiere un alto riesgo de trombosis arterial incluyendo las arterias coronarias (73). En esta familia de autoanticuerpos, se ha puesto mayor interés en los dirigidos contra la β_2 -glicoproteína pues al parecer esta molécula tiene efectos ateroprotectores (74).

Finalmente, la menopausia a edades más tempranas y un ligero aumento del riesgo de calcificaciones coronarias encontrados en un estudio prospectivo de 94 pacientes con lupus de al menos cinco años de evolución (OR: 1,19; IC95%: 1,01-1,35) (75), también contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con LES.

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL LUPUS

A pesar del gran número de puntajes para estratificar el riesgo en la población general, ninguno ha logrado correlacionarse con la mayor incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con lupus. Chung y colaboradores compararon el comportamiento de dos puntajes de riesgo cardiovascular (Framingham y PDAY) y el puntaje de calcio en 93 pacientes con lupus y 63 controles (70). Se encontró que los pacientes con LES tenían mayor prevalencia de calcificaciones coronarias (19,4% frente a 6,2%) así como puntaje de calcio (30 ± 200 frente a 4 ± 30 unidades), pero no hubo diferencias en los puntajes de riesgo. Además, 99% de las pacientes fueron clasificadas como de bajo riesgo por Framingham, a pesar de la presencia importante de calcificaciones coronarias. También se han evaluado otros puntajes de riesgo (Framingham ajustado por edad coronaria, Puntaje de Riesgo de Reynolds clásico y ajustado por puntaje de calcio) sin lograr estratificar adecuadamente el riesgo cardiovascular (76).

Además, se desconoce aún el mejor método diagnóstico para enfermedad coronaria en pacientes con LES pues la correlación entre los estudios no invasivos, sean ecocardiográficos (77) o gammagráficos, no es la mejor con respecto a la coronariografía (78).

Korkmaz y colaboradores (79) recogieron los casos de IAM reportados en la literatura en pacientes de 35 años o menos con lupus eritematoso sistémico; encontraron 50 casos en total (41 mujeres y 9 hombres) con edad media de 20 años. Los hallazgos coronariográficos permitieron dividir este grupo en tres: 1. Pacientes con coronarias sanas o trombosis (32%), que se caracterizaban por una presentación más temprana en el curso de su enfermedad, anticoagulante lúpico positivo e índices de actividad más altos. 2. Pacientes con signos de aneurisma coronario o arteritis (24%), con un tiempo moderado de evolución de su enfermedad de base, enfermedad activa y al parecer alta frecuencia de compromiso renal. 3. Pacientes con aterosclerosis coronaria (44%) que eran los de mayor tiempo de evolución del LES, mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular y ausencia de actividad lúpica.

La decisión terapéutica dependerá del origen del problema: inflamatorio, lesiones mediadas inmunológicamente por actividad o complicación de la enfermedad, y su tratamiento o el de un proceso asociado. Por lo general este tratamiento no difiere del de la población general (betabloqueadores, IECA/ARA-II, estatinas, aspirina) excepto si se presume que el mecanismo es una vasculitis en cuyo caso se sugiere terapia con esteroides a la dosis de 1-1,5 mg/kg/día de prednisona, así como la anticoagulación y vasodilatadores en los casos asociados a síndrome antifosfolípido (13).

El tratamiento con estatinas asociado a sus efectos ya conocidos en el perfil lipídico ha demostrado disminución en los niveles de anti-DNA y nefritis lúpica por lo que se ha intentado universalizarlo en pacientes con LES; sin embargo, un ensayo clínico controlado reciente desestima la utilidad clínica de esta conducta (80). Por otra parte, en un estudio de cohortes se encontró una disminución del 70% en la mortalidad cardiovascular en los pacientes tratados con aspirina así como una ganancia de hasta 11 meses de vida saludable. A pesar de estos datos, no hay estudios clínicos que validen tales observaciones (46).

PROBLEMAS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

Glucocorticoides

Los esteroides son el pilar del tratamiento del LES, pero cabe recordar que el uso de glucocorticoides está asociado a la presencia de factores de riesgo cardiovascular: dislipidemia, HTA, intolerancia a los carbohidratos así como a aterosclerosis acelerada. Además, se asocia a aumento del tejido adiposo en zonas subepicárdicas especialmente las que rodean las arterias epicárdicas e incrementa el grosor de las paredes del ventrículo derecho (81). El análisis de la cohorte del Hopkins (49), luego de un ajuste por diferentes variables, asoció cada aumento de 10 mg en la dosis de prednisona a una variabilidad positiva de $7,5 \pm 1,46$ mg/dL en el colesterol total; de 1,1 mm Hg en la presión arterial media y de $5,5 \pm 1,23$ lb en el peso. Además, demostró que la aterosclerosis acelerada se relaciona con la dosis acumulada (RR: 1,5; IC95%: 1,2-2,4), pero no con las dosis altas (RR: 1; IC95%: 0,3-3) ni con los pulsos de metilprednisolona (RR: 1,1; IC95%: 0,7-1,8). Cabe recordar que el efecto de los glucocorticoides puede ser dual: a bajas dosis protegen el endotelio por su acción antiinflamatoria, pero a altas dosis alteran negativamente el metabolismo cardiovascular. La frontera entre estos dos efectos puede variar de uno a otro paciente. Finalmente, en la cohorte de Puerto Rico (67) se encontró que el consumo de más de 10 mg de prednisona o su equivalente era un factor de riesgo para desarrollar el síndrome metabólico en pacientes con LES (OR: 3,69; IC95%: 1,22-11,11).

Antimaláricos

Los antimaláricos tienen propiedades inmunomoduladores y juegan un papel importante en el tratamiento de las manifestaciones leves a moderadas del lupus. Al parecer, la hipercolesterolemia asociada a esteroides es contrarrestada por el efecto de los antimaláricos en el perfil lipídico (descenso del colesterol total $8,9 \pm 3,44$ mg/dL) (49,62). En la cohorte del Hopkins, la hidroxicloroquina demostró un efecto protector contra la trombosis, que se explica por varios mecanismos: control de la actividad lúpica, efecto antiplaquetario y reducción de los títulos de anticuerpos antifosfolípidos. También se ha encontrado una correlación negativa entre el uso de antimaláricos y los niveles de PCR de alta sensibilidad, un indicador

conocido de riesgo cardiovascular (82). Por otra parte, Bellomio (69) y Sabio (83) encontraron que el uso de antimaláricos reduce el riesgo de síndrome metabólico.

Como efecto adverso, el bloqueo AV completo no congénito se ha asociado a altas dosis de antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina) o a un tratamiento prolongado (40).

Otros inmunosupresores

La azatioprina, la ciclofosfamida y el tacrolimus también tienen efectos negativos sobre el metabolismo de los lípidos. La azatioprina, por su toxicidad hepática, puede desencadenar hígado graso y aumentar el nivel de VLDL. En la cohorte LUMINA se la asoció a un HR de 1,45 para eventos arteriales (84). Un hallazgo similar, aunque sin alcanzar significación estadística, fue el presentado por el grupo de Doria (85). Aún se discute sobre esta asociación pues los pacientes en tratamiento con azatioprina tienen mayor actividad lúpica lo que es un claro factor de confusión.

Finalmente, los citotóxicos (especialmente la ciclofosfamida) aumentan el nivel de colesterol LDL y predisponen a la aterosclerosis acelerada, pero este parece ser un efecto residual (86). También se debe tener en cuenta la cardiotoxicidad reportada para la ciclofosfamida, que es independiente de la dosis.

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune e inflamatoria que frecuentemente compromete el corazón. Este compromiso está mediado por depósitos inmunes, inflamación persistente y autoanticuerpos. La pericarditis, la miocarditis, la afectación valvular y del sistema de conducción y especialmente la aterosclerosis acelerada deben estar en la mente del clínico que atiende al paciente con LES con el fin de identificarlas apropiadamente, definir los estudios necesarios e instaurar la terapia específica según el caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bijl M, Brouwer J, Kallenberg GG. Cardiac abnormalities in SLE: pancarditis. *Lupus*. 2000;9(4):236–40.
2. Weich HS ▽ H, Burgess LJ, Reuter H, Brice EA, Doubell AF. Large pericardial effusions due to systemic lupus

erythematosus: a report of eight cases. *Lupus*. 2005 Jun;14(6):450–7.

3. Pinto L, Velásquez C, Márquez J. Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. *Rev Col Reumatol*. 2008;15(4):291–8.
4. Sugiura T, Kumon Y, Kataoka H, Matsumura Y, Takeuchi H, Doi YL. Asymptomatic pericardial effusion in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009 Feb;18(2):128–32.
5. Cervera R, Font J, Paré C, Azqueta M, Pérez-Villa F, López-Soto A, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis*. 1992 Feb;51(2):156–9.
6. Reiner JS, Furie RA. Cardiac tamponade as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1989 Aug;16(8):1127–9.
7. Inase N, Enomoto N, Sakaino H, Shiigai T. Systemic lupus erythematosus presenting with pericardial tamponade and lupus pneumonitis. *Jpn J Med*. 1989;28(3):362–5.
8. Zashin SJ, Lipsky PE. Pericardial tamponade complicating systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1989 Mar;16(3):374–7.
9. Zashin SJ, Lipsky PE. Pericardial tamponade complicating systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1989 Mar;16(3):374–7.
10. Barrera-Ramírez CF, Pineda-Pompa LR, Melo M, Valdez Castro R, Medina-Gómez H, Godina-Alonso G, et al. [Hemorrhagic pericarditis and cardiac tamponade in systemic lupus erythematosus. A case report]. *Arch Cardiol Mex*. 2005;75 Suppl 3:S3–96–9.
11. Spodick DH. Hemopericardium in a patient with systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 1999 Feb 9;99(5):723–4.
12. Bidani AK, Roberts JL, Schwartz MM, Lewis EJ. Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1980 Dec;69(6):849–58.
13. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*;2005 14(9):683–6.
14. Man BL, Mok CC. Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. *Lupus*. 2005;14(10):822–6.

15. Rosenbaum E, Krebs E, Cohen M, Tiliakos A, Derk CT. The spectrum of clinical manifestations, outcome and treatment of pericardial tamponade in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study and literature review. *Lupus*. 2009 Jun;18(7):608–12.
16. Kamata Y, Iwamoto M, Aoki Y, Kishaba Y, Nagashima T, Nara H, et al. Massive intractable pericardial effusion in a patient with systemic lupus erythematosus treated successfully with pericardial fenestration alone. *Lupus*. 2008 Nov;17(11):1033–5.
17. Law WG, Thong BY, Lian TY, Kong KO, Chng HH. Acute lupus myocarditis: clinical features and outcome of an oriental case series. *Lupus*. 2005;14(10):827–31.
18. Salomone E, Tamburino C, Bruno G, Di Paola R, Silvestri F. The role of endomyocardial biopsy in the diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Heart Vessels*. 1989 Jan;5(1):52–3.
19. Tamburino C, Fiore CE, Foti R, Salomone E, Di Paola R, Grimaldi DR. Endomyocardial biopsy in diagnosis and management of cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol*. 1989 Mar;8(1):108–12.
20. Abdel-Aty H, Siegle N, Natusch A, Gromnica-Ihle E, Wassmuth R, Dietz R, et al. Myocardial tissue characterization in systemic lupus erythematosus: value of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance approach. *Lupus*. 2008 Jun;17(6):561–7.
21. Chung L, Berry GJ, Chakravarty EF. Giant cell myocarditis: a rare cardiovascular manifestation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(2):166–9.
22. Disla E, Rhim HR, Reddy A, Ramaprasad S, Taranta A. Reversible cardiogenic shock in a patient with lupus myocarditis. *J Rheumatol*. 1993 Dec;20(12):2174.
23. Logar D, Kveder T, Rozman B, Dobovisek J. Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1990 Aug;49(8):627–9.
24. Ueda T, Mizushige K, Aoyama T, Tokuda M, Kiyomoto H, Matsuo H. Echocardiographic observation of acute myocarditis with systemic lupus erythematosus. *Jpn Circ J*. 2000 Feb;64(2):144–6.
25. Laganà B, Schillaci O, Tubani L, Gentile R, Danieli R, Coviello R, et al. Lupus carditis: evaluation with technetium-99m MIBI myocardial SPECT and heart rate variability. *Angiology*. 1999 Feb;50(2):143–8.
26. Astorri E, Pattoneri P, Calbani B, Ridolo E, Dall'Aglio PP. Thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with systemic lupus erythematosus. *Minerva Cardioangiol*. 2004 Feb;52(1):49–54.
27. O'Neill SG, Woldman S, Bailliard F, Norman W, McEwan J, Isenberg DA, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1478–81.
28. Kobayashi H, Giles JT, Arinuma Y, Yokoe I, Hirano M, Kobayashi Y. Cardiac magnetic resonance imaging abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus: a preliminary report. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun;20(3):319–23.
29. Saremi F, Ashikyan O, Saggari R, Vu J, Nunez ME. Utility of cardiac MRI for diagnosis and post-treatment follow-up of lupus myocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007 Jun;23(3):347–52.
30. Azzam ZS, Maza I, Zeidan-Shwiri T, Lorber M. Cyclophosphamide restores heart function in a patient with lupus myocarditis. *Isr Med Assoc J*. 2005 Apr;7(4):266–7.
31. Chan YK, Li EK, Tam LS, Chow LTC, Ng HK. Intravenous cyclophosphamide improves cardiac dysfunction in lupus myocarditis. *Scand J Rheumatol*. 2003 Jan;32(5):306–8.
32. Suri V, Varma S, Joshi K, Malhotra P, Kumari S, Jain S. Lupus myocarditis: marked improvement in cardiac function after intravenous immunoglobulin therapy. *Rheumatol Int*. 2010 Sep;30(11):1503–5.
33. Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, Truedsson L, Valind S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)*. 1992 Jul;71(4):216–23.
34. Tornos MP, Galve E, Pahissa A. Clinical considerations regarding infective Libman-Sacks endocarditis. *Int J Cardiol*. 1985 Apr;7(4):409–12.
35. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1996 Nov 7;335(19):1424–30.
36. Fluture A, Chaudhari S, Frishman WH. Valvular heart disease and systemic lupus erythematosus: therapeutic implications. *Heart Dis*. 2003;5(5):349–53.
37. Plazak W, Gryga K, Milewski M, Podolec M, Kostkiewicz M, Podolec P, et al. Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings

- in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011 Aug;20(9):936–44.
38. Jensen-Urstad K, Svenungsson E, de Faire U, Silveira A, Witzum JL, Hamsten A, et al. Cardiac valvular abnormalities are frequent in systemic lupus erythematosus patients with manifest arterial disease. *Lupus*. 2002;11(11):744–52.
 39. Pons-Estel GJ, González LA, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vilá LM, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul;48(7):817–22.
 40. Comín-Colet J, Sánchez-Corral MA, Alegre-Sancho JJ, Valverde J, López-Gómez D, Sabaté X, et al. Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus and recent onset of hydroxychloroquine therapy. *Lupus*. 2001;10(1):59–62.
 41. Lim L-T, Joshua F. Resolution of complete heart block after prednisolone in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(7):561–3.
 42. Bilazarian SD, Taylor AJ, Brezinski D, Hochberg MC, Guarnieri T, Provost TT. High-grade atrioventricular heart block in an adult with systemic lupus erythematosus: the association of nuclear RNP (U1 RNP) antibodies, a case report, and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 1989 Sep;32(9):1170–4.
 43. Fonseca E, Crespo M, Sobrino JA. Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1994 Apr;3(2):129–31.
 44. Gómez-Barrado JJ, García-Rubira JC, Polo Ostáriz MA, Turégano Albarrán S. Complete atrioventricular block in a woman with systemic lupus erythematosus. *Int J Cardiol*. 2002 Mar;82(3):289–92.
 45. Martínez-Costa X, Ordi J, Barberá J, Selva A, Bosch J, Vilardell M. High grade atrioventricular heart block in 2 adults with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1991 Dec;18(12):1926–8.
 46. Szekeanecz Z, Shoenfeld Y. Lupus and cardiovascular disease: the facts. *Lupus*. 2006;15(11 suppl):3–10.
 47. Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(3):166–9.
 48. Kalke S, Balakrishnan C, Mangat G, Mittal G, Kumar N, Joshi VR. Echocardiography in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1998;7(8):540–4.
 49. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus*. 2000;9(3):170–5.
 50. Abu-Shakra M, Codish S, Zeller L, Wolak T, Sukenik S. Atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the Beer Sheva experience. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):43–4.
 51. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, 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 Mar 1;145(5):408–15.
 52. Ward MM. Outcomes of hospitalizations for myocardial infarctions and cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct;50(10):3170–6.
 53. Urowitz M, Gladman D, Bruce I. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Feb;2(1):19–23.
 54. Bessant R, Duncan R, Ambler G, Swanton J, Isenberg DA, Gordon C, et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec 15;55(6):892–9.
 55. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3159–67.
 56. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct;44(10):2331–7.
 57. Brown JH, Doherty CC, Allen DC, Morton P. Fatal cardiac failure due to myocardial microthrombi in systemic lupus erythematosus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 May 28;296(6635):1505.
 58. Shome GP, Sakauchi M, Yamane K, Takemura H, Kashiwagi H. Ischemic heart disease in systemic lupus erythematosus. A retrospective study of 65 patients treated with prednisolone. *Jpn J Med*. 1989;28(5):599–603.
 59. Barker RA. The heart in systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 1989 Jul 22;299(6693):245–7.

60. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, et al. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus*. 2007;16(9):731–5.
61. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, et al. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: data from an international inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb 15;59(2):176–80.
62. Urowitz MB, Gladman DD. Accelerated atheroma in lupus—background. *Lupus*. 2000 Jan;9(3):161–5.
63. Ardoin SP, Sandborg C, Schanberg LE. Management of dyslipidemia in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(8):618–26.
64. Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus*. 2008 May;17(5):364–7.
65. Hayata ALS, Borba EF, Bonfá E, Kochen JAL, Goldstein-Schainberg C. The frequency of high/moderate lipoprotein risk factor for coronary artery disease is significant in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(8):613–7.
66. Telles R, Lanna C, Ferreira G, Ribeiro A. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus*. 2010 Jun;19(7):803–9.
67. Negrón AM, Molina MJ, Mayor AM, Rodríguez VE, Vilá LM. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus*. 2008 Apr;17(4):348–54.
68. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Mediavilla JD, Jiménez-Jáimez J, Díaz-Chamorro A, et al. Prevalence of and factors associated with hypertension in young and old women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):1026–32.
69. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Sueldo R, Berman H, et al. Metabolic syndrome in Argentinian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009 Oct;18(11):1019–25.
70. Chung CP, Oeser A, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):562–9.
71. Narshi CB, Giles IP, Rahman A. The endothelium: an interface between autoimmunity and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2011;20(1):5–13.
72. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001 Oct 16;104(16):1887–93.
73. Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. *Thromb Res*. 2004 Jan;114(5-6):593–5.
74. Vaarala O. Autoantibodies to modified LDLs and other phospholipid-protein complexes as markers of cardiovascular diseases. *J Intern Med*. 2000 Mar;247(3):381–4.
75. Ribeiro GG, Bonfá E, Sasdeli Neto R, Abe J, Caparbo VF, Borba EF, et al. Premature coronary artery calcification is associated with disease duration and bone mineral density in young female systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2010;19(1):27–33.
76. Kawai YK, Solus JF, Oeser A, Rho YH, Raggi P, Bian A, et al. Novel cardiovascular risk prediction models in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011 Dec;20(14):1526–34.
77. García-Carrasco M, Escárcega RO, Pérez-Terrón J, Ramírez A, Muñoz-Guarneros M, Beltrán A, et al. Lack of subclinical myocardial ischaemia in Mexican patients with systemic lupus erythematosus without traditional risk factors for coronary artery disease. *Lupus*. 2007;16(4):298–301.
78. Nikpour M, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Relationship between cardiac symptoms, myocardial perfusion defects and coronary angiography findings in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011 Mar;20(3):299–304.
79. Korkmaz C, Cansu DU, Kaşifoğlu T. Myocardial infarction in young patients (< or =35 years of age) with systemic lupus erythematosus: a case report and clinical analysis of the literature. *Lupus*. 2007;16(4):289–97.
80. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, Ardoin SP, Yow E, Evans GW, et al. Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):285–96.
81. Roberts WC, High ST. The heart in systemic lupus erythematosus. *Curr Probl Cardiol*. 1999 Jan;24(1):1–56.

82. Barnes E V, Narain S, Naranjo A, Shuster J, Segal MS, Sobel ES, et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus*. 2005;14(8):576–82.
83. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A, et al. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Oct;36(10):2204–11.
84. Calvo-Alén J, Toloza SMA, Fernández M, Bastian HM, Fessler BJ, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2060–8.
85. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2003 Nov;62(11):1071–7.
86. Wierzbicki AS. Lipids, cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(3):194–201.

