

# Archivos de Cardiología de México

Volumen 74  
Volume

Suplemento 2  
Supplement

Abril-Junio 2004  
April-June

*Artículo:*

## Valvulopatías no reumáticas

Derechos reservados, Copyright © 2004  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

## Valvulopatías no reumáticas

María del Carmen Ávila Casado,\* Virgilia Soto Abraham,\* Teresa Fortoul\*

### Resumen

**Introducción:** La epidemiología de las valvulopatías se ha modificado reflejando los cambios socioeconómicos y en la salud de la población general a nivel mundial. En México, en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", un estudio prospectivo preliminar del 2001 a 2003 reveló que sólo el 30% de los casos se diagnosticaron como reumáticos. **Objetivo:** Revisar algunos tipos de valvulopatía no reumática cuya incidencia está aumentando a nivel mundial y que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con valvulopatía. La valvulopatía por síndrome antifosfolípido (SAF) primario o asociada a lupus eritematoso generalizado ha aumentado en su frecuencia y algunos estudios prospectivos ecocardiográficos han mostrado una alta prevalencia de lesiones valvulares en SAF. Se considera que puede ser resultado del daño directo al endotelio del endocardio por los anticuerpos. Los pacientes tratados con supresores del apetito desarrollan un tipo particular de valvulopatía relacionada con aumento de los niveles de serotonina circulante como sucede en el síndrome carcinóide. Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana pueden desarrollar lesiones cardíacas. Dentro de las lesiones valvulares se describe una en particular que es interesante porque parece ser similar a la observada en pacientes con SAF.

### Summary

#### NON-RHEUMATIC VALVULOPATIES

The incidence of chronic rheumatic heart disease has declined remarkably worldwide. Epidemiology of valvular heart disease has been changing recently due to the improvement of socioeconomic conditions and general changes on public health in different countries. Chronic rheumatic valvulopathy was present only in 30% of the cases prospectively studied between 2001 and 2003 at the Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" in Mexico. **Objective:** To review several non-rheumatic valvulopathies with an increasing incidence in different centers worldwide. Heart valve lesions in patients with antiphospholipid syndrome have been reported to have a high prevalence in patients with systemic lupus eritematosus as well as the primary form. A multicentre prospective echocardiographic study showed a significant prevalence of valvulopathy. The pathogenesis of the lesion includes direct endothelial damage. Valvular heart disease induced by anorectic drugs has also been described. Pathogenesis seems to be related with the serotonin levels in circulation, as described in the carcinoid syndrome affecting the heart. Cardiac involvement in HIV-infected patients can be appreciated early. Three different types of valvulopathy have been described. There is one type similar to the one described in antiphospholipid antibody syndrome.

**Palabras clave:** Valvulopatía por síndrome antifosfolípido. Valvulopatía por anorexígenos. Valvulopatía en SIDA.  
**Key words:** Valvulopathy by anti-phospholipid syndrom. Valvulopathy by anoregics. Valvulopathy in AIDS.

### Introducción

La epidemiología de las lesiones valvulares ha cambiado en los últimos años siendo en parte el reflejo del desarrollo socioeconómico de las diferentes naciones. De esta

manera, en países como Estados Unidos la valvulopatía reumática ha disminuido de manera marcada limitándose a cinturones de pobreza y marginación en algunas ciudades; mientras que en países en vías de desarrollo la fiebre reumática

\* Departamento de Patología Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: María del Carmen Ávila Casado. Departamento de Patología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH Juan Badiano 1. Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.). Teléfono 5573 2911 ext. 1217. Fax: 5573 0926  
mcavila@cardiologia.org.mx

ca y la enfermedad cardíaca reumática crónica siguen siendo un problema de salud.<sup>1</sup> Datos preliminares de un análisis histopatológico prospectivo en especímenes quirúrgicos realizado en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” de 2001 a 2003 reveló que las lesiones reumáticas crónicas se observaron únicamente en 30% de los casos. Existen por lo tanto otros tipos de lesiones valvulares que están cobrando importancia porque son el reflejo de cambios epidemiológicos en la salud de la población general a nivel mundial y que actualmente deben ser considerados en el diagnóstico diferencial en pacientes con lesiones valvulares. Algunas de estas valvulopatías serán revisadas a continuación.

### **Enfermedad valvular cardíaca en pacientes con síndrome antifosfolípido**

En los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) no es infrecuente encontrar afección valvular.<sup>2</sup> Este síndrome se caracteriza por episodios repetidos de trombosis y/o pérdida fetal asociado con la presencia de niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos.<sup>3</sup> El SAF se reconoció de manera original en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) y posteriormente asociado a otras enfermedades reumatólogicas y no reumatólogicas, así como una forma primaria en la que no es posible demostrar alguna enfermedad de base.<sup>3</sup> Es más frecuente que las lesiones se localicen en el lado izquierdo afectando principalmente la válvula mitral y aórtica, y aunque la mayoría pueden permanecer de manera clínicamente asintomática, otras cursan con manifestaciones clínicas.<sup>3</sup> La afección valvular en SAF primario se presenta con una frecuencia de 30 al 40% de los casos que se estudian con ecocardiografía. En un estudio multicéntrico prospectivo en el que participó el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, el Hospital St. Thomas de Londres y el Hospital Clínica de Barcelona, se detectaron anormalidades ecocardiográficas en 38% de los pacientes con SAF en los cuales la lesión no se había sospechado clínicamente.<sup>4</sup> Las lesiones valvulares encontradas en este estudio consistieron en el engrosamiento valvular con estenosis o insuficiencia pero sin evidencia de vegetaciones, estudiadas por ecocardiografía bidimensional.<sup>4</sup> La descripción original de las lesiones valvulares cardíacas asociadas a la presencia de anticuer-

pos antifosfolípido se hizo en un grupo de pacientes con LEG en 1989<sup>5</sup> y desde entonces han aparecido en la literatura numerosos estudios tanto en lesiones asociadas a LEG como en SAF primario.<sup>3-5</sup> Las clásicas vegetaciones verrucosas que se presentan en la endocarditis no infecciosa de Libman-Sacks eran las lesiones valvulares descritas con mayor frecuencia en los pacientes con LEG.<sup>5</sup> Hasta el momento no se ha podido establecer si las lesiones descritas por Libman y Sacks corresponden en realidad a las lesiones observadas en los pacientes con anticuerpos antifosfolípido en una época en donde esta enfermedad era totalmente desconocida. Otra controversia es dilucidar si los anticuerpos antifosfolípido son la causa de la lesión valvular o si simplemente son un acompañante de una lesión que tiene una base inmunológica. Un hallazgo frecuente en la endocarditis lúpica es la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las paredes vasculares de las vegetaciones.<sup>6</sup> Como muchas otras series muestran ausencia de los depósitos de inmunocomplejos y complemento, se ha sugerido también que los anticuerpos antifosfolípido pudieran ser los responsables de la valvulopatía a través del daño directo al endotelio de la superficie endocárdica, activación de los factores de coagulación, consumo plaquetario y formación de trombos.<sup>3</sup> Reforzando lo anterior, las dos teorías aceptadas en el desarrollo de las lesiones en SAF son: el daño endotelial por los anticuerpos induciendo la activación del endotelio que se manifiesta con el aumento en la producción de citocinas, moléculas de adherencia y el metabolismo de prostaciclinas. El otro mecanismo de daño endotelial es como consecuencia de los cambios inducidos por la activación de los macrófagos por lípidos oxidados de baja densidad y producción de estrés oxidativo.<sup>6</sup>

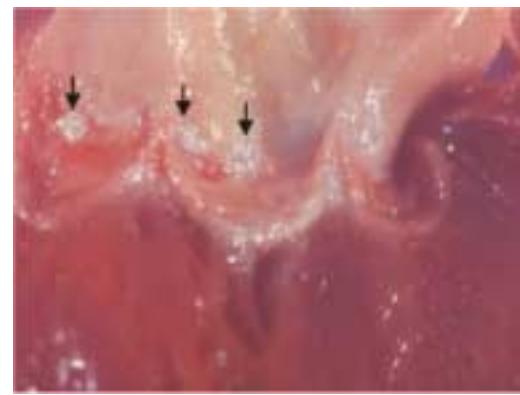
### **Enfermedad valvular inducida por sustancias anorexigénicas**

Mundialmente, el problema de la obesidad y la presentación cada vez más frecuente de trastornos alimentarios han dado como resultado la prescripción o autoadministración de sustancias supresoras del apetito que se han implicado recientemente con el desarrollo de formas poco comunes de enfermedad valvular.<sup>7</sup> Existen ciertas limitantes en los estudios iniciales de esta patología ya que no se ha establecido a través de estudios epidemiológicos la prevalencia de insuficiencia valvular en pacientes obesos, no se han defi-

nido los factores de riesgo para el desarrollo de la valvulopatía, no se ha descrito la historia natural de la misma y, por último, no se han definido los efectos y dosis de los medicamentos relacionados (fenfluoramina y dexfenfluoramina en combinación con fentermina). La fenfluoramina es una amina simpaticomimética que promueve la liberación de serotonina con un efecto anorexigénico. La desfenfluoramina actúa de manera similar aunque es más selectiva. La fentermina es un noradrenérgico del sistema nervioso central supresor del apetito. En 1997 se describió un grupo de 24 mujeres que presentaron insuficiencia aórtica y/o mitral posterior a un tratamiento promedio de 11 meses con fenfluoramina y fentermina.<sup>8</sup> Un estudio ecocardiográfico prospectivo en 257 pacientes bajo tratamiento con anorexigénicos contra 239 controles mostró una frecuencia estadísticamente significativa de lesión mitral en pacientes que recibieron combinaciones de dexfenfluoramina y fentermina.<sup>9</sup> Se ha propuesto que la incidencia de la lesión es directamente proporcional al tiempo y duración del tratamiento.<sup>9</sup> Los hallazgos ecocardiográficos incluyen engrosamiento de bordes libres e importante enfermedad subvalvular con acortamiento y engrosamiento de cuerdas tendinosas lo que resulta en insuficiencia valvular.<sup>8,9</sup> En algunas ocasiones la válvula tricúspide está también afectada.<sup>9</sup> La patogénesis de la lesión parece ser similar a la del síndrome carcinoide en donde hay niveles elevados de serotonina en suero.<sup>10</sup> Se ha demostrado que la serotonina estimula el crecimiento de fibroblastos y la fibrogénesis.<sup>10</sup> Se sugiere que para la producción del daño por estas sustancias debe activarse el receptor 5-TH<sub>2b</sub>, ya que aquellos medicamentos que no activan a este receptor no inducen daño valvular.<sup>11</sup>

#### Valvulopatía asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Es interesante mencionar que se pueden observar lesiones cardíacas en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) aún antes del diagnóstico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) hasta en 24% de los casos.<sup>12</sup> Estas lesiones se presentan tanto en niños como en adultos. Además de presentar lesiones valvulares los pacientes con SIDA pueden cursar con pericarditis, enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar, miocarditis, cardiomiopatías, neopla-



**Fig. 1. Válvula aórtica.** Aspecto macroscópico de un corte del corazón izquierdo en donde se observa la válvula aórtica de un paciente con lupus eritematoso generalizado y anticuerpos antifosfolípidos. Sobre el borde libre de las valvas se pueden apreciar pequeñas vegetaciones de color blanco perlado señaladas con flechas.



**Fig. 2. Válvula mitral.** Fotomicrografía de una valva de la válvula mitral de un paciente con síndrome antifosfolípido primario. En el borde distal se observa un engrosamiento que se encuentra constituido por tejido conectivo fibromixoide, sin infiltrado inflamatorio y/o proliferación vascular. Esta imagen le da un aspecto en "palillo de tambor" a la válvula que en ocasiones permite el diagnóstico diferencial durante el estudio ecocardiográfico. (Hematoxilina y eosina, 40x).

sias y un aumento en la frecuencia de enfermedad coronaria.<sup>12</sup> Existen tres tipos de valvulopatías descritas en asociación a la infección por VIH: endocarditis trombótica no bacteriana, endocarditis infecciosa y prolapsio de la válvula mitral.<sup>13</sup> La endocarditis trombótica no bacteriana o también llamada marántica es una lesión muy interesante que consiste en la presencia de vegetaciones estériles endocárdicas que se presentan en cualquiera de las válvulas, más frecuentemente la mitral y la aórtica, de manera similar a lo que ocurre en el SAF.<sup>12</sup> Este hallazgo suele encontrarse en las autopsias, sobre todo en los pacientes caquéticos. Generalmente es una lesión asintomática excepto si presenta emboliz-

mo a distancia. Algunos autores han sugerido que el mecanismo de producción de las vegetaciones es similar al de la lesión por SAF en la cual existe

un daño directo al endotelio endocárdico en un paciente que antes de cursar con inmunodeficiencia presenta un trastorno de inmunorregulación.<sup>13</sup>

## Referencias

1. SCHOEN FJ, EDWARDS W: *Valvular heart disease: General principles and stenosis*. In: Silver MD Editor. *Cardiovascular Pathology*, 3era. Ed. New York. Churchill Livingstone, 2001;p 402-440.
2. ÁLVAREZ-BLANCO A, EGURBIDE-ARBERAS V, AGUIRRE-ERRASTI C: *Several valvular Heart disease in a patient with primary antiphospholipid syndrome*. Lupus 1994; 3: 433-434.
3. ASHERSON R, CERVERA R: *Antiphospholipid antibodies and the heart. Lessons and pitfalls for the cardiologist*. Circulation 1991; 84: 920-923.
4. CERVERA R, KHAMASHTA MA, FONT J, REYES PA, VIANNA JL, LÓPEZ-SOTO A, AMIGO MC, ASHERSON RA, AZQUETA M, PARÉ C, VARGAS J, ROMERO A, INGELMO M, HUGHES G: *High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the "primary" antiphospholipid syndrome*. Lupus 1991; 1: 43-47.
5. CHARTASH EK, LANS DM, PAGET SA, QAMAR T, LOCKSHIN MD: *Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome*. Am J Med 1989; 86: 407-412.
6. LEVINE JS, BRANCH DW, RAUCH J: *The antiphospholipid syndrome*. N Engl J Med 2002; 346: 756-763.
7. ROSENBAUM M, LEIBEL RL, HIRSCH J: *Obesity (review)*. N Engl J Med 1997; 337: 397.
8. CONNOLLY HM, CRARY JL, McGOON MD: *Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine*. N Engl Med 1997; 337: 581-84.
9. KHAN MA, HERZOG CS, ST PETER JV: *The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs*. N Engl J Med 1998; 339: 713-16.
10. ROBIOLIO PA, RIGOLIN VH, WILSON JS: *Carcinoid heart disease: correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac auscultation and echocardiography*. Circulation 1995; 92: 790-93.
11. ROTHMAN RB, BAUMANN MH, SAVAGE JE, RAUSER L, MACBRIDE A, HUFEISEN SJ, ROTH PL: *Evidence for possible involvement of 5-HT2b receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications*. Circulation 2000; 102: 2836-2841.
12. CAMMAROSANO C, LEWIS W: *Cardiac lesions in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 703-706.
13. CURRIE PF, SUTHERLAND GR JACOB AJ: *A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection*. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl B): 15-18.