

Archivos de Cardiología de México

Volumen **74**
Volume

Suplemento **2**
Supplement

Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:

Aportaciones de la Reumatología a la
Cardiología. Nuevas perspectivas de las
enfermedades valvulares 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***

Aportaciones de la Reumatología a la Cardiología. Nuevas perspectivas de las enfermedades valvulares no reumáticas

Mary Carmen Amigo Castañeda*

Resumen

El síndrome antifosfolípido primario presenta una elevada prevalencia de valvulopatías, por lo que constituye una alternativa diagnóstica frente a las valvulopatías de origen reumático.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido primario. Daño endotelial. Valvulopatías de origen inmunológico.
Key words: Primary antiphospholipid syndrome. Endothelial injury. Valvulopatías of immune origin.

Summary

RHEUMATOLOGY APORTATIONS TO CARDIOLOGY

Primary antiphospholipid syndrome presents high prevalence of valvulopathies, so it can be regarded as a diagnostic alternative for rheumatic origin valvulopathies.

“El Instituto está aquí con un pasado que lo sustenta y con raíces que lo vivifican. Pero con algo más: con la visión clara de su destino. Es que sabemos bien lo que queremos, conocemos bien nuestro programa y nuestra meta. Queremos atacar el problema de las enfermedades del corazón y de los vasos, en todos sus aspectos, con la visión muy ancha: tratamiento y prevención en la medida en que sea dable, investigación y enseñanza, obra social y obra humana”.

Ignacio Chávez

Discurso
Inauguración del INC
20 de Abril de 1944

En 1924, Emmanuel Libman y Benjamin Sacks describieron una forma de endocarditis valvular y mural en 4 autopsias de pacientes con enfermedad multisistémica, a la que llamaron “endocarditis verrucosa atípica”.¹ Desde entonces, la endocarditis de Libman y Sacks se ha asociado al lupus eritematoso generalizado (LEG). Sin embargo, con el avance del conocimiento científico y el descubrimiento de nuevas entidades clínicas, se ha hecho evidente

la presencia de una valvulopatía similar en pacientes con otras condiciones patológicas. Tal es el caso de la endocarditis marántica en pacientes con neoplasias malignas, la valvulopatía secundaria a drogas y la valvulopatía del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF).

Es así que la introducción de la ecocardiografía bidimensional y el eco Doppler así como posteriormente la ecocardiografía transesofágica abrieron la posibilidad del estudio de las lesiones valvulares desde los puntos de vista morfológico y funcional. Esto permitió llevar a cabo estudios sobre la prevalencia y el tipo de valvulopatía en pacientes con LEG.

Pero sin duda, la descripción del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en los 80, marcó un hito en la investigación dentro de diversas disciplinas médicas.^{2,3} Si bien se describió en pacientes con LEG, pronto se hizo evidente que podía ocurrir en su forma primaria sin existir ninguna otra enfermedad subyacente. Hoy se considera al SAF como la trombofilia adquirida más común y una causa tratable de pérdidas de embarazo.

Por tratarse de una trombofilia autoinmune y por asociarse a diversas enfermedades reumáticas

* Reumatóloga. Departamento de Reumatología INC “Ignacio Chávez”. Profesora Asociada Curso de Especialización en Reumatología UNAM. Investigadora Nacional. Miembro de la Academia Nacional de Medicina.

Correspondencia: Médico adscrito al Departamento de Reumatología. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.).

generalizadas, el SAF es materia de estudio de los reumatólogos. Pero por su carácter generalizado, este síndrome es de interés para muy diversos especialistas.

Dado que el corazón es un órgano blanco en este síndrome, el Instituto Nacional de Cardiología que el día de hoy cumple 60 años de vida, ha sido tierra fértil para la investigación entretejiendo las ideas y el entusiasmo de diversos especialistas que con gran orgullo somos parte de esta gran familia.

Es así que dentro de los aportes que ha hecho la reumatología a la cardiología, vamos a comentar ahora las investigaciones que hemos realizado en relación a la valvulopatía del SAF primario.

A partir de las primeras comunicaciones sobre la asociación entre valvulopatía cardíaca y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, nació nuestro interés en estudiar la prevalencia de valvulopatía en nuestro grupo de pacientes con SAF primario. El primer estudio lo llevamos a cabo en 1989 cuando contábamos con 16 pacientes con este diagnóstico.⁴ En el Departamento de ecocardiografía se evaluó la presencia de valvulopatía mediante ecocardiografía modo M, 2D, Doppler y color en los 16 pacientes con SAF y comparamos los hallazgos con los de 34 pacientes con LEG, 56 con cardiopatía reumática inactiva (CRI) y 25 con otras cardiopatías predominantemente isquémica y congénita. A todos los pacientes se les determinó la presencia de anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG por ELISA. Nuestros resultados mostraron que los 16 pacientes con SAF tenían títulos por arriba de 5 DE sobre el nivel de corte. De los pacientes con LEG, 17 tuvieron aCL positivos. Para nuestra sorpresa, 13 de los 56 pacientes con CRI y 9 de los 25 con otras cardiopatías presentaron aCL pero a títulos bajos. El estudio ECOTT mostró valvulopatía en 12/16 pacientes con SAF, en 6/34 con LEG (3/17 aCL+, 3/17 aCL-) y en 3/25 con otras cardiopatías (aCL-). Por definición 100% de los pacientes con CRI tenían valvulopatía. En el grupo de pacientes con SAF se afectaron las 4 válvulas de la siguiente manera: Mitral: regurgitación (1 caso), doble lesión (2), aórtica: regurgitación (2), estenosis (1), doble lesión (1), tricúspide: regurgitación (3), pulmonar: regurgitación (2), estenosis (2). Llamó la atención el engrosamiento de las válvulas así como nódulos en la válvula tricúspide en 2 casos. En los pacientes con CRI y otras cardiopatías que presentaron aCL+, no encontramos datos clínicos ni de labo-

ratorio que apoyaran la presencia de SAF. Consideramos que si bien el anticuerpo estaba presente no era patogénico. En ese estudio concluimos que en nuestro grupo de pacientes con SAF, la prevalencia de valvulopatía era muy elevada (75%) por el sesgo en cuanto al tipo de pacientes que acude al INC pero que el SAF debía considerarse como otra alternativa diagnóstica ante valvulopatías tradicionalmente catalogadas como reumáticas.

Por continuar nuestro interés en el tema participamos en un estudio prospectivo multicéntrico e internacional en el cual estudiamos 55 pacientes con SAF y 55 controles sanos mediante estudio ECOTT modo M, 2D, Doppler y color encontrando valvulopatía en el 38% en contraste con 4% en el grupo control.⁵ En este estudio, la regurgitación mitral y aórtica fueron las lesiones más frecuentes. No encontramos vegetaciones. Sin embargo, durante el seguimiento 4 pacientes presentaron deterioro hemodinámico y uno requirió recambio valvular. Si bien no era el objetivo del estudio, encontramos que 11 de los 21 pacientes con valvulopatía presentaron isquemia cerebral, mientras que sólo 5 pacientes sin valvulopatía la presentaron (52% vs 15%; $p < 0.01$). En 1993, la prevalencia de valvulopatía mediante ECOTT en 26 pacientes con SAF primario fue de 46%.⁶ Para 1996, 4 pacientes habían fallecido y 2 habían requerido recambio valvular. Con el deseo de profundizar en conocimiento de la valvulopatía del SAF y ya que sólo existían comunicaciones aisladas sobre la histopatología de las lesiones valvulares, decidimos estudiar los 6 casos de pacientes (4 autopsias y 2 recambios valvulares) de quienes teníamos tejido valvular.⁷ Estudiamos un total de 18 válvulas, 16 provenientes de las 4 autopsias y 2 válvulas (una mitral y una aórtica) provenientes de recambio valvular. Encontramos anormalidades en 7 válvulas (una o más válvulas en todos los casos), incluyendo 2/5 aórticas, 2/5 mitrales, 1/4 pulmonares y 2/4 tricúspideas. Los cambios macroscópicos consistieron en engrosamiento valvular, despulimiento de la superficie valvular, trombosis verrucosa, retracción de cuerdas tendinosas y fusión de comisuras. Los hallazgos microscópicos incluyeron lesiones recientes como trombosis capilar intravalvular, edema focal, hemorragias y necrosis, trombosis superficial laminar o verrucosa y muy escaso infiltrado celular. Las lesiones antiguas incluyeron proliferación vascular, hiperplasia de la pared vascular, fibrosis nodular o laminar y

calcificación focal. En un caso en que se realizó inmunofluorescencia, ésta fue negativa. Una observación interesante fue la coexistencia de lesiones recientes y antiguas sugiriendo un estímulo persistente.

Posteriormente participamos en un estudio colaborativo internacional en donde utilizando técnicas de inmunohistoquímica se documentó una expresión aumentada de $\alpha 3\beta 1$ integrina en las válvulas con vegetaciones provenientes de pacientes con SAF así como depósito lineal subendotelial de inmunoglobulinas y componentes del complemento, incluyendo la presencia de aCL en los depósitos inmunes.⁸ Estos hallazgos sugieren que la activación endotelial y el daño valvular están causados directamente por estos anticuerpos. El consenso general favorece que el daño endotelial desencadena la serie de eventos que finalmente conducen a engrosamiento valvular, nodulaciones, fusión, rigidez y finalmente alteraciones funcionales. Sin embargo, el insulto inicial que conduce al daño valvular aún no se conoce. Hemos considerado que los factores hemodinámicos como la hipertensión arterial sistémica para las válvulas izquierdas y la hipertensión pulmonar para las válvulas derechas deben jugar un papel muy importante en la localización y extensión del daño valvular. Falta también dilucidar el papel de los aPL como mediadores de daño valvular, los factores de riesgo o el disparador que conduciría a la expresión clínica valvular. Pero independientemente de la patogénesis de la valvulopatía, estos pacientes tienen una tendencia incrementada a desarrollar trombosis arteriales, particularmente en el sistema nervioso central. Es por esto que la anticoagulación oral formal con INR entre 2.5 y 3.0 es imprescindible.

De particular importancia es el hecho que si bien la anticoagulación previene las recurrencias de trombosis, no previene las lesiones nodulares valvulares. Esto lo hemos estudiado en 2 oportunidades. En el primer caso,⁹ estudiamos a 29 pacientes con SAF primario mediante ECO transesofágico (ECOTE), encontrando lesiones valvulares en el 76% de los pacientes. Las lesiones se observaron como nódulos irregulares en la cara auricular del borde libre de la mitral y la tricúspide y en la cara vascular de las válvulas pulmonar y aórtica. Desde luego otros hallazgos ecocardiográficos frecuentes en estos pacientes son las alteraciones en la movilidad ventricular, trombosis apical, infarto del miocardio e hipertensión

arterial pulmonar. Sin embargo, en esta ocasión, solamente me he dedicado a la valvulopatía. Un año después de haber iniciado el tratamiento anticoagulante y/o aspirina, fue posible realizar un nuevo ECOTE en 13 pacientes. En 6 pacientes no se modificaron las lesiones pero en los 7 pacientes restantes aparecieron nuevas lesiones valvulares. Recientemente, en un estudio ECOTE de seguimiento a 5 años en 12 de estos pacientes, encontramos afección valvular en el 100% de los casos.¹⁰ Lo más notable es que en 3 pacientes las lesiones valvulares no se han modificado en relación al ECOTE previo (hace 5 años), en 3 pacientes han aparecido nuevas lesiones y en los 6 pacientes restantes no sólo han aumentado en tamaño las lesiones sino que han aparecido nuevas lesiones en otras válvulas. Es evidente que el tratamiento anticoagulante y antiplaquetario que reciben estos pacientes no previene ni disminuye estas nodulaciones valvulares. Necesitamos entender los mecanismos fisiopatogénicos por los que ocurre el daño valvular para poder ofrecer otras alternativas terapéuticas más eficaces.

Quisiera comentar brevemente las dificultades diagnósticas del SAF con la cardiopatía reumática (CRI). Existen casos con diagnóstico de CRI porque en la juventud presentaron un cuadro clínico que sugería fiebre reumática, basado en artralgias, disnea, palpitaciones y en algunos casos corea. Sin embargo, durante su evolución, se hicieron aparentes ciertos datos de enfermedad autoinmune. Uno de estos casos comunicado en la literatura corresponde a una paciente de este instituto, con diagnóstico de fiebre reumática a los 15 años de edad.¹¹ A los 49 años, un estudio ECOTE mostró grandes nódulos en el borde libre de las valvas de la mitral sin engrosamiento ni fusión del aparato subvalvular, con moderada regurgitación mitral, así como nódulos en la válvula aórtica que era bicúspide y que mostraba ligera regurgitación. Debido a las imágenes ecocardiográficas que no eran lo esperado para una cardiopatía reumática, fue evaluada en nuestro Departamento de Reumatología en donde solicitamos los exámenes inmunológicos que mostraron un falso VDRL 1:1 y títulos muy elevados y sostenidos de anticuerpos anti beta 2 glicoproteína 1, un anticuerpo de gran importancia en el SAF por lo que se concretó el diagnóstico del síndrome. Este es un ejemplo de la dificultad diagnóstica de estas valvulopatías. Pero si desde el punto de vista clínico y ecocardiográfico hay dificultad diagnósti-

ca, no es mejor el panorama desde el punto de vista histopatológico, ya que en ausencia de nódulos de Aschoff, típicos de cardiopatía reumática aguda, es imposible el diagnóstico diferencial en estadios avanzados de daño valvular. Muy probablemente, otros métodos más finos de diagnóstico tales como la inmunohistoquímica e inmunofluorescencia del tejido valvular, si bien no disponibles en la gran mayoría de sitios de trabajo, aportarán más datos para el estudio y entendimiento de esta valvulopatía.

Finalmente, en esta fecha tan importante, en el 60 aniversario de nuestro instituto, permítanme hacerlos partícipes de un estudio actualmente en proceso, que ha reunido a entusiastas investigadores de los Departamentos de Ecocardiografía, Patología, Cirugía y Reumatología de este Instituto así como de los Departamentos de Cardiología, Inmunología/Reumatología, Cirugía y Patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán". Nuestro objetivo es investigar en los inicios del tercer milenio, cuál es la etiología de las valvulopatías cuya gravedad conduce a recambio valvular.

En 1956, el Dr. Ignacio Chávez escribió en el prólogo de las memorias del Primer Symposium Internacional sobre Fiebre Reumática organizado por

el INC en colaboración con la SIBIC: "El problema mayor que el Instituto Nacional de Cardiología ha debido afrontar desde su fundación en 1944 ha sido el de las carditis reumáticas, lo mismo por razón de su frecuencia que de su severidad".

Hoy, en el 2004, nuestros resultados preliminares muestran que un 30% de los casos corresponden a valvulopatías inmunológicas, 20% a daño valvular indefinido y el resto, esto es el 50% de casos, a valvulopatía reumática. Si bien son datos importantes, lo más interesante de este estudio es que nos ha enfrentado a tener que definir o re-definir, desde los puntos de vista clínico, ecocardiográfico e histopatológico, las características de cada una de estas formas de daño valvular. En ello estamos con nuestro mejor esfuerzo.

"Si México ha de contar un día en el mundo del pensamiento, no ha de ser por la ciencia que importe y ni siquiera por la cultura que asimile; ha de ser por lo que produzca, por lo que cree, por el acento original que ponga en el concierto de las ideas".

Ignacio Chávez

Inauguración obras de ampliación INC
Abril, 1952

Referencias

- LIBMAN E, SACKS B: *A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis*. Arch Intern Med 1924; 33: 701-37.
- HUGHES GRV, HARRIS EN, GHARAVI AE: *The antinuclear antibody syndrome*. J Rheumatol 1986; 13: 486-9.
- ALARCÓN-SEGOVIA D, SÁNCHEZ-GUERRERO J: *Primary antiphospholipid syndrome*. J Rheumatol 1989; 16: 482-88.
- AMIGO MC, NAVA A, BAÑALES JL, ET AL: *Valvulopatía en el síndrome antifosfolípido primario, cardiopatía reumática y otras cardiopatías. Relación con anticuerpo anticardiolipina*. Rev Mex Rheumatol 1992; 7: 32.
- CERVERA R, KHAMASHATA MA, FONT J, ET AL: *High prevalence of significant Herat valve lesions in patients with the "primary" antiphospholipid syndrome*. Lupus 1991; 18: 43-7.
- AMIGO MC, DE PABLO P, COINDREAU J: *Las enfermedades reumáticas generalizadas y el corazón*. PAC Cardio-2 Tomo 8, 1999. Ed. Intersistemas SA de CV.
- GARCÍA-TORRES R, AMIGO MC, DE LA ROSA A, ET AL: *Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings*. Lupus 1996; 5: 56-61.
- AFEK A, SHOENFELD Y, MANOR R, ET AL: *Increased endothelial cell expression of $\alpha 3 \beta 1$ integrin in cardiac valvulopathy in the primary (Hughes) and secondary antiphospholipid syndrome*. Lupus 1999; 8: 502-7.
- ESPÍNOLA-ZAVALETA N, VARGAS-BARRÓN J, COLMENARES T, ET AL: *Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome*. Am Heart J 1999; 137: 974-9.
- ESPÍNOLA-ZAVALETA N, MONTES RM, SOTO ME, ET AL: *Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic follow-up study*. Enviado a publicación.
- ESPÍNOLA-ZAVALETA N, AMIGO MC, VARGAS-BARRÓN J, ET AL: *Two-and three-dimensional echocardiography in primary antiphospholipid syndrome: misdiagnosis as rheumatic valve disease*. Lupus 2001; 10: 511-3.