

REVISIÓN DE TEMAS CARDIOLÓGICOS

Manifestaciones cardiovasculares en el lupus eritematoso generalizado

Amir Gómez-León Mandujano,* Luis Manuel Amezcuá-Guerra**

Resumen

La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente en pacientes con LEG, aunque las lesiones valvulares y la afección miocárdica y vascular pueden ocurrir. En el pasado, las manifestaciones cardíacas eran graves y ponían en riesgo la vida. Sin embargo, las opciones terapéuticas actuales han hecho que estas manifestaciones ahora sean frecuentemente asintomáticas y de bajo riesgo. Las occlusiones vasculares (incluyendo a las arterias coronarias) pueden ser condicionadas por aterosclerosis prematura, arteritis o por la frecuente asociación del LEG con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. La aterosclerosis prematura es la causa más frecuente de enfermedad arterial coronaria en pacientes con LEG. Las terapias actuales permiten controlar la mayor parte de eventos de actividad lúpica; sin embargo, predisponen al desarrollo de un abanico de manifestaciones clínicas que presupone un nuevo reto diagnóstico y terapéutico para el clínico moderno.

Summary

CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Pericarditis is the most common cardiac manifestation in systemic lupus erythematosus (SLE) patients, although lesions of valves, myocardium and coronary arteries may also occur. In the past, cardiac abnormalities were severe and life threatening. Nowadays, cardiac manifestations are often mild and asymptomatic. However, they can be easily recognized by echocardiography and other novel tests. Vascular occlusion, including coronary vessels, may develop due to vasculitis, premature atherosclerosis or antiphospholipid antibodies. Premature atherosclerosis is the most frequent cause of coronary artery disease in SLE patients. Efforts should be made to control traditional risk factors as well as all other factors that are intrinsic to SLE, which could contribute to atherosclerotic plaque development.

(Arch Cardiol Mex 2008; 78: 421-430)

Palabras clave: Lupus eritematoso generalizado. Afección cardiovascular. Aterosclerosis.

Key words: Systemic lupus erythematosus. Cardiovascular involvement. Atherosclerosis.

Introducción

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad crónica de etiología autoinmune, caracterizada por la presencia de remisiones y exacerbaciones en la activi-

dad de la enfermedad y que puede afectar a cualquier aparato y sistema del organismo. Las manifestaciones cardiovasculares del LEG fueron reconocidas desde principios del siglo XX,^{1,2} aunque su adecuada descripción fue realizada

www.medigraphic.com

* Departamento de Cardiología Geriátrica. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México.

** Departamento de Inmunología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México.

Correspondencia: Dr. Luis Manuel Amezcuá-Guerra. Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano Núm. 1 Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México D.F.). Teléfono: 5573-2911, ext. 1255. E-mail: lmamezcua@gmail.com

Recibido: 29 de enero de 2007

Aceptado: 10 de octubre de 2007

hasta la segunda mitad de ese siglo. Actualmente, con métodos altamente sensibles de investigación cardiovascular, se ha encontrado una prevalencia de involucro cardíaco del 50%.³

La historia evolutiva del LEG es un fiel reflejo del desarrollo de la terapéutica médica y del advenimiento de nuevas técnicas de diagnóstico. La llegada de los glucocorticoides al arsenal terapéutico proveyó al clínico de un fármaco altamente efectivo para las manifestaciones graves del LEG. Sin embargo, su uso trajo aparejado el desarrollo de disfunción metabólica, hipertensión arterial sistémica (HAS), osteoporosis e incremento en el número y gravedad de los episodios infecciosos intercurrentes. Una vez abatida la incidencia de muerte asociada a la actividad lúpica, las infecciones tomaron un papel preponderante como causa de morbilidad y mortalidad en LEG. El uso extendido de agentes antimicrobianos ha logrado relegar a un segundo término las infecciones como causa de muerte en pacientes con LEG. Actualmente la esperanza de vida en pacientes con LEG es igual o mayor al 90% a 10 años;⁴ sin embargo, este incremento de la supervivencia nos plantea ahora el problema clínico de lidiar con la aterogénesis acelerada que subyace a la actividad lúpica, constituyéndose ahora como primera causa de muerte el desarrollo de complicaciones ateroscleróticas crónicas.⁵

Así, un adecuado conocimiento del tipo de involucro que prevalece en la actualidad es indispensable para el clínico moderno, quien se enfrenta con nuevos y diferentes retos diagnósticos y terapéuticos en pacientes con esta enfermedad y como resultado del inevitable efecto deletéreo que la terapia farmacológica presenta.

Afección pericárdica

La pericarditis es una de las manifestaciones más características de la enfermedad y está incluida como uno de los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para LEG. El estudio ecocardiográfico muestra alteraciones pericárdicas hasta en el 54% de pacientes, aunque frecuentemente se detectan más sus secuelas que la presencia de pericarditis clínicamente manifiesta.⁶

En la mayoría de los casos la pericarditis aguda se presenta asociada a derrame pleural y los síntomas son similares a los que se presentan en los enfermos en general, incluyendo dolor precor-

dial y disnea. Los signos incluyen fiebre, taquicardia, ruidos cardíacos apagados y, en pacientes con taponamiento o pericarditis constrictiva, la presión venosa yugular se encuentra aumentada y el pulso yugular es prominente. En el taponamiento cardíaco, la onda de pulso venoso "x" es prominente y la "y" se encuentra ausente. En la pericarditis constrictiva la "y" es prominente y la presión venosa no se modifica con la inspiración (signo de Kussmaul). En algunos pacientes es posible escuchar frote pericárdico. El electrocardiograma puede demostrar depresión del segmento PR y elevación diseminada del segmento ST. En ocasiones, la única evidencia de pericarditis nos la proporciona la evaluación electrocardiográfica de la enfermedad. El derrame pericárdico puede ser documentado por radiografía de tórax sólo cuando la cantidad de líquido es elevada, mientras que la ecocardiografía es el método estándar para su detección. El involucro pericárdico aparece más frecuentemente al inicio de la enfermedad y durante los brotes agudos de actividad, usualmente en asociación con actividad en otros órganos. El depósito de inmunoglobulinas y C3 detectado por inmunofluorescencia directa apoya el papel de los inmunocomplejos en el desarrollo de la pericarditis.⁷

El taponamiento cardíaco es un evento poco frecuente y se estima su incidencia en menos del 1%, aunque en series pequeñas o seleccionadas puede ser mayor.⁸ El cuadro clínico incluye disnea progresiva, ausencia de ruidos cardíacos a la auscultación, hipotensión arterial, aumento de la presión venosa yugular y pulso paradójico. Si el taponamiento es de instalación aguda, el derrame puede ser escaso. Debido a la baja frecuencia del taponamiento, existen pocos trabajos que analicen las características del derrame; sin embargo, es notorio que en la mayoría de los casos se demuestre una marcada leucocitosis con predominio de neutrófilos (en ocasiones mayor al 90%) con niveles de glucosa significativamente menores a su contraparte sérica. Es claro que las características del derrame pueden sugerir la presencia de pericarditis bacteriana, por lo que este último diagnóstico debe tenerse en mente y en todos los casos descartarse mediante los estudios apropiados. La presencia de pericarditis bacteriana ha sido reportada en un pequeño número de pacientes con LEG bajo tratamiento con glucocorticoides y su mortalidad es elevada. El microorganismo aislado con

mayor frecuencia (al igual que en la población general) es el *Staphylococcus aureus*, aunque se pueden encontrar microorganismos poco frecuentes como *Salmonella spp.*⁹

No se ha demostrado que la búsqueda de anticuerpos antinucleares, niveles de complemento o células LE en el líquido del derrame tenga alguna utilidad de carácter diagnóstico o clínico y en ningún caso su presencia descarta la posibilidad de que coexista la serositis lúpica con un proceso infeccioso. La pericarditis de tipo constrictivo suele presentarse pocas semanas después de un evento agudo de derrame pericárdico, aún cuando este último haya sido apropiadamente manejado y resuelto. Aunque puede presentarse sin relación con los glucocorticoides, se ha sugerido que el uso de éstos puede influir para que la resolución del evento inflamatorio se convierta en un proceso fibrótico en lugar de serofibrinoso, como normalmente ocurre.¹⁰

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y/o los glucocorticoides (prednisona –PDN- 0.5 mg/kg/día) son efectivos en la pericarditis leve. En casos más graves y en el taponamiento cardíaco, se requieren dosis más elevadas de glucocorticoides, frecuentemente administrados en bolos intravenosos (1 g de metilprednisolona diario por tres días). En pacientes con pericarditis recurrente, el uso de inmunosupresión crónica con metotrexato, azatioprina o mofetil micofenolato es benéfico. En casos de afección hemodinámica grave se requiere drenaje mediante pericardiocentesis o ventana pericárdica.⁶

Afección miocárdica

La miocarditis es la manifestación más característica del involucro miocárdico en LEG. Actualmente, la miocarditis clínica es poco frecuente, informada en 7 a 10% de los casos.¹¹ Sin embargo, antes de la llegada de los glucocorticoides su prevalencia llegó a ser informada hasta en un 40 a 60% en series de necropsias. Parece ser que esta discrepancia es debida en parte a que la afección subclínica es mucho más frecuente y que ésta se encuentra presente en una mayor proporción de pacientes que mueren como consecuencia del LEG.^{7,10,12}

Mediante ecocardiografía es posible demostrar hipocinesia global sugestiva de miocarditis en el 6% de los pacientes con LEG.¹²⁻¹⁸ Aunque se ha demostrado por medio de biopsia el carácter autoinmune en algunos pacientes,^{7,19} es claro

que la mayoría de los casos de disfunción miocárdica están relacionados más bien con entidades específicas como una crisis hipertensiva en portadores de HAS, enfermedad coronaria por aterosclerosis prematura, vasculitis coronaria, valvulopatía, insuficiencia renal, anemia o calcifilaxis.²⁰⁻²⁴ Aunque frecuentemente utilizada para tratar la miocarditis asociada a LEG, la ciclofosfamida puede inducir cardiotoxicidad (incluyendo miocarditis) independientemente de la dosis acumulada total.²⁵

En el estudio anatopatológico la miocarditis se caracteriza por edema intersticial, degeneración fibrinoide de la colágena, agregados focales de células plasmáticas, monocitos, linfocitos y algunos neutrófilos en el intersticio miofibrilar, así como focos aislados de necrosis y fibrosis sin relación anatómica con estenosis u oclusión coronaria. Estas alteraciones pueden presentarse en cualquier región del miocardio, sin importar si se encuentra involucrado algún elemento del sistema de conducción eléctrica. Además, el grado de disfunción miocárdica (incluso la presencia de falla cardíaca y miocardopatía dilatada) está en relación directa con la extensión del daño tisular. La distribución focal del daño sugiere que éste es ocasionado por el depósito de complejos inmunes, los que inducen la activación del sistema del complemento y conducen a inflamación y daño miocárdico localizado. Es posible que diversos auto-anticuerpos circulantes generen daño de manera directa, dentro de los cuales destacan los anticuerpos anti-ribonucleoproteína, anti-miocardio, anti-Ro/SSA y antifosfolípidos. El papel patogénico específico de cada uno de estos anticuerpos todavía está por definirse.^{26,27}

Considerando que la mayor parte de los casos son asintomáticos, las manifestaciones clínicas son de lo más variado y el diagnóstico se fundamenta en la sospecha clínica. Al igual que en miocarditis de otra etiología, los pacientes sintomáticos se pueden presentar con fiebre, taquicardia, disnea, palpitaciones y dolor torácico no relacionado con esfuerzo físico o cambios posturales. Se puede encontrar ingurgitación venosa yugular, taquicardia sin relación con la temperatura corporal del paciente, ritmo de galope y soplos cardíacos de reciente aparición, cardiomegalía (sin presencia de derrame pericárdico) y edema periférico. En el electrocardiograma podemos encontrar cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T, defectos de con-

ducción, presencia de complejos ventriculares prematuros y taquicardia tanto supraventricular como ventricular en su origen. En algunos pacientes puede haber una rápida progresión hacia disfunción ventricular, cardiomiopatía dilatada, formación de aneurismas ventriculares izquierdos y falla cardíaca. También puede presentarse en asociación con otras manifestaciones cardíacas del LEG como pericarditis y endocarditis. En raras ocasiones la insuficiencia cardíaca se constituye como la manifestación inicial del LEG.²⁸⁻³⁰

A pesar de que el dolor torácico no es un dato que los pacientes refieran de forma constante, es interesante hacer notar que se puede encontrar elevación de enzimas de lisis miocárdica, por lo que en esos casos tendrá que descartarse la presencia de infarto agudo del miocardio (IAM).^{20,31} La toma de biopsia endomiocárdica puede ser necesaria para distinguir entre miocarditis y otras causas de miocardiopatía (amiloidosis o miopatía por hidroxicloroquina), aunque este procedimiento está sujeto a errores de muestreo por el carácter focal del daño.³²

Los hallazgos ecocardiográficos no son específicos pero muestran datos sugestivos de inflamación miocárdica y disfunción de la movilidad (81%), sea global, regional o segmentaria, disminución en la fracción de expulsión e incremento en el tiempo de relajación isovolumétrica.³³ Otra técnica no invasiva útil en la evaluación de estos pacientes es la medicina nuclear. Los defectos de perfusión miocárdica ocurren hasta en el 50% de los pacientes, independientemente de la presencia de sintomatología.^{34,35} En el cateterismo cardíaco se ha excluido enfermedad coronaria significativa, lo cual sugiere que los defectos de perfusión se deben a espasmo coronario, fibrosis miocárdica o lesión miocárdica secundaria a involucro microvascular. Comparada con la centelleografía convencional, la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) detecta una mayor proporción de pacientes con anomalías de perfusión miocárdica.³⁶ La inmuno-centelleografía puede ser más específica para la presencia de miocarditis que la biopsia endomiocárdica; sin embargo, se requiere de mayor evidencia para considerarla un método diagnóstico útil en la clínica. La resonancia magnética puede ser útil en el diagnóstico de inflamación miocárdica.³⁷

La miocarditis, aunque sea leve, requiere tratamiento inmediato con dosis elevadas de gluco-

corticoides. En las formas graves, es necesario el uso de glucocorticoides intravenosos en pulsos (metilprednisolona 1 g diario por 3 días) continuado por dosis altas de PDN oral. Los inmuno-supresores como la ciclofosfamida, la azatioprina o la inmunoglobulina intravenosa pueden tener efectos benéficos en casos graves o recalcitrantes de miocarditis. Una vez instaurado el tratamiento, tanto los hallazgos clínicos y electrocardiográficos, como las determinaciones de función ventricular y los hallazgos histopatológicos se resuelven satisfactoriamente en la mayor parte de los pacientes.

Afección valvular

Se han descrito alteraciones tanto anatómicas como funcionales en las válvulas cardíacas de pacientes con LEG. La endocarditis de Libman-Sacks, también llamada "endocarditis verrucosa atípica" es la lesión más característica, aunque los engrosamientos valvulares son encontrados con mayor frecuencia.² Las lesiones anatómicas son encontradas en un 15 a 75% de los estudios de necropsia, en 40 a 50% de casos con ecocardiografía transtorácica y en 50 a 60% con abordaje transesofágico.^{38,39}

Las alteraciones anatómicas son encontradas habitualmente en las válvulas mitral y aórtica. Los estudios anatopatológicos pueden mostrar dos tipos diferentes de verrucosidades: 1) lesiones activas con necrosis focal e infiltración de células mononucleares, más frecuentemente observadas en pacientes jóvenes con inicio reciente de la enfermedad; y 2) lesiones antiguas cicatriciales caracterizadas por tejido fibroso vascularizado asociado con calcificaciones, encontradas en pacientes con enfermedad de larga evolución y que frecuentemente se asocian con insuficiencia valvular.¹² La asociación entre anomalías valvulares y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos también se ha informado,⁴⁰ y su evolución no parece modificarse por la administración de anticoagulantes orales.⁴¹ De la misma manera, se ha encontrado una mayor frecuencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en pacientes con afección valvular, aunque su papel patogénico no está dilucidado.⁴²

Se han postulado dos diferentes hipótesis sobre la patogénesis de las alteraciones valvulares en LEG: 1) los anticuerpos antifosfolípidos y anti-endotelio se unen y activan a las células endoteliales, llevando a agregación plaquetaria con

formación de trombos; o 2) el depósito de los complejos inmunes entre el endotelio y la membrana basal lleva a infiltración por células inflamatorias. Es posible que ambos mecanismos actúen de manera sinérgica.⁶

La endocarditis verrucosa habitualmente es asintomática y rara vez lleva al desarrollo de soplos audibles. Las vegetaciones crecen cerca de los bordes libres de las valvas, por lo que no alteran el sistema de cierre valvular, aun cuando sean grandes y protruyan dentro de las cámaras cardíacas. Las complicaciones de la endocarditis verrucosa son raras, aunque los eventos embólicos pueden ocurrir. Las lesiones hemodinámicamente significativas se presentan en sólo 3 a 4% de los pacientes. La endocarditis infecciosa se observa en un 7% de los pacientes con enfermedad valvular, mientras que el embolismo central o periférico se presenta hasta en un 13%.³⁹ La incidencia de este hallazgo en los estudios *post-mortem* ha mostrado tendencia hacia su disminución en los últimos 40 años, lo cual puede ser resultado del uso generalizado de glucocorticoides. Es probable que, aunado a los efectos terapéuticos de los glucocorticoides, se favorezca la aparición de un proceso cicatricial con la fibrosis y contracción resultantes a nivel del anillo valvular, y que esto sea lo que explique el aumento en la frecuencia de incompetencia valvular que se ha visto posterior a la introducción de esta terapia.¹²

Dado que la endocarditis de Libman-Sacks habitualmente es silente, generalmente no es tratada. Cuando se logra detectar en estadios tempranos y activos, los glucocorticoides (PDN 1 mg/kg/día) son recomendados, especialmente en aquellos pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulante lúpico negativos. A diferencia de las lesiones en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, las vegetaciones de Libman-Sacks se pueden resolver con el tratamiento.³⁹ El daño valvular puede ser tan grave que frecuentemente se requiera su reemplazo por medios quirúrgicos hasta en un 20% de los pacientes.⁴³ El cuadro clínico más grave lo representa la insuficiencia aórtica y los factores clínicos más comúnmente asociados a su presencia son la HAS, la válvula aórtica bicúspide y la historia de fiebre reumática.⁴¹

Afección del sistema de conducción

La afección del sistema de conducción se presenta en un 5 a 10% de pacientes con LEG. Se

han descrito bloqueos aurículo-ventriculares (primero, segundo o tercer grado), bloqueos de rama del haz de His, taquicardia sinusal, contracciones auriculares prematuras y fibrilación auricular. Aunque pueden ser condicionadas por el LEG, en algunas ocasiones estas arritmias son el reflejo de enfermedad isquémica coronaria, HAS o disautonomía.^{44,45} Actualmente hay evidencia que sugiere que la hidroxicloroquina no incrementa de manera significativa el riesgo de arritmias cardíacas, aunque es probable que la cloroquina sí lo haga.⁴⁶ El tipo de ritmo que se presente, la velocidad con la que se instala y la gravedad del mismo, serán responsables de las manifestaciones clínicas del paciente y dictarán el tipo de manejo. Habitualmente, los pacientes responden bien con fármacos antiarrítmicos, aunque en ocasiones es necesaria la colocación de un marcapasos.

Los hijos de madres portadoras de anticuerpos anti-Ro/SSA (independientemente de la presencia de LEG) tienen un incremento en el riesgo de presentar bloqueo cardíaco congénito. Hasta una tercera parte de los niños nacidos con bloqueo cardíaco completo tienen una madre que padece una enfermedad autoinmune del tejido conectivo; se ha informado que el 2 a 3% de los recién nacidos de madres portadoras del anticuerpo anti-Ro/SSA presentarán bloqueo A.V. completo.^{47,48} En estudios de necropsia se ha documentado la ausencia parcial o completa del tejido de conducción, por lo que se ha sugerido que el daño generado al sistema de conducción está mediado por el paso transplacentario de anticuerpos.⁴⁹⁻⁵¹ Los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB parecen tener un papel patogénico directo al unirse a los miocardiocitos en apoptosis, induciendo su opsonización y posterior eliminación.⁵² Adicionalmente, se ha mostrado que los cardiocitos residentes participan activamente en la depuración de los cardiocitos fetales apoptóticos. Sin embargo, en presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB esta depuración es inhibida, resultando en la acumulación de células apoptóticas que promueven procesos inflamatorios.⁵³

Una conducta razonable es realizar un escrutinio para la presencia de estos anticuerpos en madres de alto riesgo, y en caso de resultar positivo, realizar una vigilancia ecosonográfica periódica del feto. El tratamiento del bloqueo cardíaco congénito se basa en el uso de esteroides fluorados (dexametasona o betametasona), los

cuales son capaces de cruzar la barrera placentaria en su forma activa, limitando el proceso inmune que afecta al corazón fetal.⁵⁴ El manejo profiláctico de mujeres que previamente han tenido hijos con bloqueo cardíaco aún no está establecido, máxime si consideramos la baja seguridad fetal de los esteroides (abortos espontáneos, retardo del crecimiento intrauterino e insuficiencia adrenal).⁵⁵ Se ha sugerido una guía de vigilancia y tratamiento para el manejo del bloqueo cardíaco congénito.⁵⁶

Afección coronaria

El involucro coronario en LEG fue descrito mucho después que el resto de las manifestaciones cardiovasculares. Éste incluye aterosclerosis, arteritis, trombosis, embolización, espasmo coronario y una reserva coronaria disminuida. Un hallazgo más o menos constante en todos los pacientes con LEG es la presencia de proliferación celular al nivel de la íntima y obstrucción focal o difusa de las arterias intramurales por material fibrinoide o hialino. No está claro si estos hallazgos corresponden a secuelas de arteritis o de trombosis, ya sea primaria (como consecuencia de la presencia del anticoagulante lúpico o de los anticuerpos antifosfolípidos), o secundaria (debida a la agregación de plaquetas y neutrófilos en el lumen de estos vasos). Es posible que estos eventos contribuyan a la fibrosis en parches que frecuentemente se observa en el miocardio de los pacientes con LEG. La manifestación clínica más común de la enfermedad arterial coronaria es el infarto agudo del miocardio. Muchos de estos pacientes son mujeres premenopáusicas e inclusive se ha reportado su ocurrencia en niños. En la actualidad, queda claro que este grupo de pacientes tiene un riesgo incrementado (9 a 50 veces) de presentar un evento coronario agudo si se les compara con sujetos sanos pareados para edad y género.^{57,58}

Desde hace tres décadas se describió el patrón de mortalidad bimodal en pacientes con LEG.⁵⁹ Se observó que las muertes que sucedían temprano en la evolución de la enfermedad eran secundarias a actividad lúpica o a complicaciones infecciosas asociadas, mientras que las muertes en etapas posteriores (> 5 años después del diagnóstico) eran frecuentemente asociadas a complicaciones ateroscleróticas. Desde entonces, diferentes grupos de estudio han informado sobre una incidencia incrementada de enferme-

dad isquémica aterosclerótica en cohortes de pacientes con LEG de diferente sustrato étnico. En cohortes prospectivas de pacientes con LEG, la prevalencia de enfermedad arterial coronaria es de 6 a 10%, con una incidencia estimada de nuevos eventos de 1.2 a 1.5% al año.^{60,61} Estudios de comparación poblacional han mostrado un incremento global en el riesgo de enfermedad arterial coronaria de 5 a 6 en mujeres con LEG, y esta cifra se eleva hasta 52 cuando se analiza sólo el estrato de edad comprendido entre 35 y 44 años.⁵⁸ En mujeres con LEG de 18 a 44 años, la razón de momios para desarrollar un IAM es de 2.27 (IC 1.08-3.46), para insuficiencia cardíaca congestiva es de 3.8 (IC 2.41-5.19), mientras que para enfermedad vascular cerebral es de 2.05 (IC 1.17-2.93).⁶²

Adicional al incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, la frecuencia de la enfermedad aterosclerótica subclínica también parece ser mayor en los pacientes con LEG. En una revisión de autopsias de pacientes con LEG se encontró que, independientemente de la causa de muerte, el 52% de los pacientes tenían evidencia de aterosclerosis generalizada al momento de su muerte.⁶³ Después de recibir glucocorticoides por más de un año, el 42% de los pacientes con LEG tiene formación de placas ateroescleróticas en al menos un vaso coronario, y la mitad de ellos tienen historia de IAM. Con el uso de técnicas avanzadas de imagen (SPECT), se ha demostrado que el 40% de los pacientes con LEG tienen anormalidades de perfusión, 27% de los cuales corresponden con defectos fijos consistentes con necrosis miocárdica previa.⁶⁴ De la misma manera, la prevalencia de placas ateroescleróticas en carótidas detectadas por ultrasonido en modo-B es de 29 a 37%, un valor significativamente mayor al encontrado en controles pareados (15%).^{65,66}

La presencia de angina o IAM ocurre en 2-16% de los pacientes,^{67,68} pero es mucho más frecuente la presencia de enfermedad subclínica. La prevalencia tanto en estudios de necropsia como de perfusión miocárdica va de 25 a 45%.⁶⁹ Actualmente, se puede considerar que la afección cardiovascular constituye la causa más común de muerte tardía en LEG.

Así, la evidencia actual apoya la presencia de aterosclerosis acelerada en pacientes con LEG, aunque los factores subyacentes aún no están bien esclarecidos. Algunos factores de riesgo clásicos como la HAS y la diabetes mellitus son

más prevalentes en pacientes con LEG. Otros cambios metabólicos como menopausia prematura, insuficiencia renal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperhomocisteinemia también ocurren más frecuentemente en LEG. Sin embargo, estos factores de riesgo no explican por sí solos el exceso de riesgo observado, y aun después de ajustar las cohortes por factores de riesgo la presencia de LEG persiste como una asociación independiente con la enfermedad aterosclerótica.⁷⁰ El papel de otros factores que coinciden en el LEG como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, la activación generalizada del sistema del complemento o la presencia de citocinas pro o anti-inflamatorias está bajo intensa investigación.

Después de la aterosclerosis, la arteritis ocupa el segundo lugar en frecuencia dentro de las manifestaciones coronarias del LEG.⁷¹ La distinción entre aterosclerosis y arteritis coronaria en el escenario clínico es complicada. Tal vez la presencia de vasculitis a otro nivel sugiera más arteritis; sin embargo, la ausencia de actividad del LEG tampoco la descarta por completo.⁷² La presencia de arteritis se ha documentado mediante angiografía coronaria. Los aneurismas coronarios o estenosis u oclusiones arteriales de instalación rápida, documentadas mediante estudios seriados, apoyan el diagnóstico de arteritis coronaria. Tanto la aterosclerosis prematura como la arteritis pueden presentarse en pacientes jóvenes con LEG e inclusive pueden coexistir. Debido a que los estudios de medicina nuclear pueden reportar falsos positivos en pacientes con LEG,⁷³ frecuentemente es necesario someterlos a evaluación angiográfica directa para documentar la presencia y etiología de la enfermedad arterial coronaria.

El manejo de esta manifestación también requiere del uso de glucocorticoides a dosis altas. Sin embargo, reviste una gran importancia definir con seguridad si en realidad se trata de una manifestación de la actividad del LEG (potencialmente reversible con el tratamiento), ya que el uso de glucocorticoides puede exacerbar el depósito de lípidos y con ello la gravedad de la enfermedad aterosclerótica. Se han utilizado anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios con la finalidad de disminuir el riesgo de oclusión trombótica en este grupo de pacientes, sobre todo en aquéllos en quienes existen otros factores de riesgo como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Hipertensión arterial pulmonar

Descripción como una manifestación poco frecuente (1%), la hipertensión arterial pulmonar (HAP) puede ser el resultado tanto de enfermedades pulmonares intrínsecas como de afección vascular pura. En la evaluación *post-mortem* es común encontrar enfermedad oclusiva, aunque la arteritis es un hallazgo poco frecuente.⁷⁴ La presentación clínica incluye disnea de medianos a pequeños esfuerzos, tos no productiva, fatiga y palpitaciones en ausencia de otras manifestaciones que sugieran actividad del LEG. Hasta un 60% de los pacientes con HAP y LEG tienen fenómeno de Raynaud. En la exploración física se encuentra reforzamiento del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, frémito parasternal a nivel del segundo espacio intercostal izquierdo, edema periférico, ascitis e incremento de la presión venosa yugular. La radiografía de tórax puede demostrar cardiomegalia con prominencia del cono de la arteria pulmonar y oligohemia periférica. El electrocardiograma demuestra signos de hipertrofia y sobrecarga ventricular derecha. En pacientes con LEG y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, el desarrollo de eventos tromboembólicos de repetición y la activación del endotelio por anticuerpos puede llevar a HAP.⁷⁵

La ciclofosfamida administrada en bolos intravenosos mensuales disminuye la presión sistólica de la arteria pulmonar y mejora la funcionalidad de los pacientes con HAP secundaria a LEG.^{76,77} Es promisorio el efecto de nuevos fármacos como los inhibidores de endotelina-1 (bosentán),⁷⁸ los análogos sintéticos de prostaglandinas (iloprost)⁷⁹ y los inhibidores de fosfodiesterasas (sildenafil)⁸⁰ para el tratamiento de la HAP, tanto en su variedad primaria como en la asociada a enfermedades reumáticas.

Conclusiones

Como prototipo de enfermedad autoinmune generalizada, el LEG puede producir daño a cualquier nivel del sistema cardiovascular. Sin embargo, el espectro de afección ha ido evolucionando conforme se han refinado las técnicas de diagnóstico e incrementado el arsenal terapéutico.

Un adecuado conocimiento del perfil de afección que ocurre actualmente en LEG es indispensable para procurar una atención precoz y acertada en pacientes portadores de esta enfermedad.

Referencias

- OSLER W: *On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases*. Am J Med Sci 1904; 127: 1-17.
- LIBMAN E, SACKS B: *A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis*. Arch Intern Med 1924; 33: 701-709.
- KAO AH, MANZI S: *How to manage patients with cardiopulmonary disease?* Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16: 211-227.
- KASITANON N, MAGDER LS, PETRI M: *Predictors of survival in systemic lupus erythematosus*. Medicine (Baltimore) 2006; 85: 147-156.
- DORIA A, IACCARINO L, GHIRARDELLO A, ZAMPIERI S, ARIENTI S, SARZI-PUTTINI P, ET AL: *Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus*. Am J Med 2006; 119: 700-706.
- DORIA A, IACCARINO L, SARZI-PUTTINI P, ATZENI F, TURRIEL M, PETRI M: *Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus*. Lupus 2005; 14: 683-686.
- BIDANI AK, ROBERTS JL, SCHWARTZ MM, LEWIS EJ: *Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus*. Am J Med 1980; 69: 849-858.
- KAHL LE: *The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus: report of ten patients*. Arthritis Rheum 1992; 35: 1343-1349.
- SÁNCHEZ-GUERRERO J, ALARCÓN-SEGOVIA D: *Salmonella pericarditis with tamponade in systemic lupus erythematosus*. Br J Rheumatol 1990; 29: 69-71.
- BULKLEY BH, ROBERTS WC: *The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients*. Am J Med 1975; 58: 243-264.
- ROBERTS WC, HIGH ST: *The heart in systemic lupus erythematosus*. Curr Probl Cardiol 1999; 24: 1-56.
- DOHERTY NE, FELDMAN G, MAURER G, SIEGEL RJ: *Echocardiographic findings in systemic lupus erythematosus*. Am J Cardiol 1988; 61: 1144.
- LEUNG WH, WONG KL, LAU CP, WONG CK, CHENG CH: *Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: a prospective M-mode, cross sectional and Doppler echocardiographic study*. Int J Cardiol 1990; 27: 367-375.
- CUJEC B, SIBLEY J, HAGA M: *Cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus*. Can J Cardiol 1991; 7: 343-349.
- CERVERA R, FONT J, PARE C, AZQUETA M, PEREZ-VILLA F, LOPEZ-SOTO A, ET AL: *Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients*. Ann Rheum Dis 1992; 51: 156-159.
- GIUNTA A, PICILLO U, MAIONE S, MIGLIARESI S, VALENTINI G, ARNESE M, ET AL: *Spectrum of cardiac involvement in systemic lupus erythemato-*
sus: echocardiographic, echo-Doppler observations and immunological investigation. Acta Cardiol 1993; 48: 183-197.
- KALKE S, BALAKRISHNAN C, MANGAT G, MITTAL G, KUMAR N, JOSHI VR: *Echocardiography in systemic lupus erythematosus*. Lupus 1998; 7: 540-544.
- GAZARIAN M, FELDMAN BM, BENSON LN, GILDAY DL, LAXER RM, SILVERMAN ED: *Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus*. J Pediatr 1998; 132: 109-116.
- BERG G, BODET J, WEBB K, WILLIAMS G, PALMER D, RUOFF B, ET AL: *Systemic lupus erythematosus presenting as isolated congestive heart failure*. J Rheumatol 1985; 12: 1182-1185.
- HOLMES D, ST. PIERRE M, TALLEY JD: *Systemic lupus erythematosus: a review of the cardiac manifestations*. J Ark Med Soc 1999; 95: 355-357.
- PETRI M: *Systemic lupus erythematosus and the cardiovascular system: the heart*. En: Lahita RG, ed, *Systemic lupus erythematosus*. San Diego CA: Academic Press. 1999: 687-706.
- MODER KG, MILLER TD, TAZELAAR HD: *Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus*. Mayo Clin Proc 1999; 74: 275-284.
- MACLEAN C, BRAHN E: *Systemic lupus erythematosus: calciphylaxis induced cardiomyopathy*. J Rheumatol 1995; 22: 177-179.
- FALCAO CA, LUCERA N, ALVES IC, PESSOA AL, GOODY ET: *Lupus carditis*. Arq Bras Cardiol 2000; 74: 55-71.
- TANIGUCHI I: *Clinical significance of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity*. Intern Med 2005; 44: 89-90.
- LOGAR D, KVEDER T, ROZMAN B, DOBOVISEK J: *Possible association between Ro-antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis 1990; 49: 627-629.
- O'NEILL TW, MAHMOUD A, TOOKE A, THOMAS RD, MADDISON PJ: *Is there a relationship between sub-clinical myocardial abnormalities, conduction defects and Ro/La antibodies in adults with systemic lupus erythematosus?* Clin Exp Rheumatol 1993; 11: 409-412.
- SANDRASEGARAN K, CLARKE CW, NAGENDRAN V: *Sub-clinical systemic lupus erythematosus presenting with acute myocarditis*. Postgrad Med J 1992; 68: 475-478.
- FRUSTACI A, GENTILONI N, CALDARULO M: *Acute myocarditis and left ventricular aneurysm as presentation of systemic lupus erythematosus*. Chest 1996; 109: 282-284.
- CHENG SM, CHANG DM, LEE WH, DING YA: *Acute myocarditis as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus: a case report*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 1996; 58: 205-208.

31. FELDMAN AM, McNAMARA D: *Myocarditis*. N Engl J Med 2000; 343: 1388-1398.
32. FAIRFAX MJ, OSBORN TG, WILLIAMS GA, TSAI CC, MOORE TL: *Endomyocardial biopsy in patients with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol 1988; 15: 593-596.
33. LAW WG, THONG BY, LIAN TY, KONG KO, CHANG HH: *Acute lupus myocarditis: clinical features and outcome of an oriental case series*. Lupus 2005; 14: 827-831.
34. LAGANA 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; 50: 143-148.
35. SCHILLACI O, LAGANA B, DANIELI R, GENTILE R, TUBANI L, BARATTA L, ET AL: *Technetium 99-m sestamibi single-photon emission tomography detects subclinical myocardial perfusion abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus*. Eur J Nucl Med 1999; 26: 713-717.
36. ISHIDA R, MURATA Y, SAWADA Y, NISHIOKA K, SHIBUYA H: *Thallium-201 myocardial SPET in patients with collagen disease*. Nucl Med Commun 2000; 21: 729-734.
37. SINGH JA, WOODARD PK, DÁVILA-ROMÁN VG, WAGGONER AD, GUTIERREZ FR, ZHENG J, ET AL: *Cardiac magnetic resonance imaging abnormalities in systemic lupus erythematosus: a preliminary report*. Lupus 2005; 14: 137-144.
38. OMDAL R, LUNDE P, RASMUSSEN K, MELLGREN SI, HUSBY G: *Transesophageal and transthoracic echocardiography and Doppler-examination in systemic lupus erythematosus*. Scand J Rheumatol 2001; 30: 275-81.
39. ROLDAN CA, SHIVELY BK, CRAWFORD MH: *An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med 1996; 335: 1424-1430.
40. LESZCZYNSKI P, STRABURZYNKA-MIGAJ E, KORCZOWSKA I, LACKI JK, MACKIEWICZ S: *Cardiac valvular disease in patients with systemic lupus erythematosus. Relationship with anticardiolipin antibodies*. Clin Rheumatol 2003; 22: 405-408.
41. ZAVALET A NE, MONTES RM, SOTO ME, VANZZINI NA, AMIGO MC: *Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic follow up study*. J Rheumatol 2004; 31: 2402-2407.
42. SHAHIN AA, SHAHIN HA, HAMID MA, AMIN MA: *Cardiac involvement in patients with systemic lupus erythematosus and correlation of valvular lesions with anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibody levels*. Mod Rheumatol 2004; 14: 117-122.
43. GEORGHIOU GP, SHAPIRA Y, DROZD T, EREZ E, RAAANANI E, VIDNE BA, ET AL: *Double-valve Libman-Sacks endocarditis: an entity that demands special consideration*. J Heart Valve Dis 2003; 12: 797-801.
44. BHARATI S, DE LA FUENTE DJ, KALLEN RJ, FREIJ Y, LEV M: *Conduction system in systemic lupus erythematosus with atrioventricular block*. Am J Cardiol 1975; 35: 299-304.
45. ROSNER S, GINZLER EM, DIAMOND HS, WEINER M, SCHLESINGER M, FRIES JF ET AL: *A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death*. Arthritis Rheum 1982; 25: 612-617.
46. COSTEDOT-CHALUMEAU N, HULOT JS, AMOURA Z, LE-ROUX G, LCHAT P, FUNCK-BRENTANO C, ET AL: *Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxicloroquine for connective tissue diseases*. Rheumatology 2007; 46: 808-810.
47. LOCKSHIN MD, BONFA E, ELKON K, DRUZIN ML: *Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 1988; 31: 697-701.
48. BRUCATO A, DORIA A, FRASSI M, CASTELLINO G, FRANCESCHINI F, FADEN D, ET AL: *Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study*. Lupus 2002; 11: 716-721.
49. BUYON JP, BEN-CHETRIT E, KARP S, ROUBEY RA, POMPEO L, REEVES WH, ET AL: *Acquired congenital heart block: pattern of maternal antibody response to biochemically defined antigens of the SSA/Ro-SSB/La system in neonatal lupus*. J Clin Invest 1989; 84: 627-634.
50. HACKEL DB: *Pathology of primary congenital complete heart block*. Mod Pathol 1988; 1: 114-128.
51. ISHIBASHI-UEDA H, YUTANI C, IMAKITA M, KANZAKI T, UTSU M, CHIBA Y: *An autopsy case of congenital complete heart block in a newly born of a mother with systemic lupus erythematosus*. Pediatr Cardiol 1988; 9: 157-161.
52. REED JH, NEUFING PJ, JACKSON MW, CLANCY RM, MACARDLE PJ, BUYON JP, ET AL: *Different temporal expression of immunodominant Ro60/60 kDa-SSA and La/SSB apotopes*. Clin Exp Immunol 2007; 148: 153-160.
53. CLANCY RM, NEUFING PJ, ZHENG P, O'MAHONY M, NIMMERJAHN F, GORDON TP, ET AL: *Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA/Ro and -SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block*. J Clin Invest 2006; 116: 2413-2422.
54. COSTEDOAT-CHALUMEAU N, AMOURA Z, VILLAIN E, COHEN L, PIETTE JC: *Anti-SSA/Ro antibodies and the heart: more than complete congenital heart block? A review of electrocardiographic and myocardial abnormalities and of treatment options*. Arthritis Res Ther 2005; 7: 69-73.
55. COSTEDOAT-CHALUMEAU N, AMOURA Z, LE THI HONG D, WECHSLER B, VAUTHIER D, GHILLANI P, ET AL: *Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block*. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1010-1012.

56. BUYON JP, CLANCY RM: *Maternal autoantibodies and congenital heart block: mediators, markers, and therapeutic approach*. Semin Arthritis Rheum 2003; 33: 140-154.
57. JOHNSSON H, NIVED O, STURFELT G: *Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population*. Medicine 1989; 68: 141-150.
58. MANZI S, MEILAHN EM, RAIRIE JE, CONTE CG, MEDSGER TA JR, JANSEN-MC WILLIAMS 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; 145: 408-415.
59. UROWITZ MB, BOOKMAN AA, KOEHLER BE, GORDON DA, SMYTHE HA, OGRYZLO MA: *The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus*. Am J Med 1976; 60: 221-225.
60. 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; 44: 2331-2337.
61. BRUCE IN, UROWITZ MB, GLADMAN DD, HALLET DC: *Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol 1999; 26: 2137-2143.
62. WARD MM: *Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 1999; 42: 338-346.
63. ABU-SHAKRA M, UROWITZ MB, GLADMAN DD, GOUGH J: *Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death*. J Rheumatol 1995; 22: 1259-1264.
64. BRUCE IN, BURNS RJ, GLADMAN DD, UROWITZ MB: *Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities*. J Rheumatol 2000; 27: 2372-2377.
65. ROMAN MJ, SHANKER BA, DAVIS A, LOCKSHIN MD, SAMARITANO L, SIMANTOV R ET AL: *Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med 2003; 349: 2399-2406.
66. AHMAD Y, BODILL H, SHELTERDINE J: *Antiphospholipid antibodies (APLA) contribute to atherogenesis in SLE*. Arthritis Rheum 2004; 50(Suppl 1): S191.
67. BADUI E, GARCIA-RUBI D, ROBLES E, JIMÉNEZ J, JUAN L, DELEZE M, ET AL: *Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus: prospective study of 100 patients*. Angiology 1985; 36: 431-441.
68. 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 1992; 71: 216-223.
69. HAYDER YS, ROBERTS WC: *Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus: quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years*. Am J Med 1981; 70: 775-781.
70. BRUCE IN. "Not only... but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2005; 44: 1492-1502.
71. KORBET SM, SCHWARTZ MM, LEWIS EJ: *Immune complex deposition and coronary vasculitis in systemic lupus erythematosus: report of two cases*. Am J Med 1984; 77: 141-146.
72. WILSON VE, ECK SL, BATES ER: *Evaluation and treatment of acute myocardial infarction complicating systemic lupus erythematosus*. Chest 1992; 101: 420-424.
73. SUMINO H, KANDA T, SASAKI T, KANAZAWA N, TAKEUCHI H: *Myocardial infarction secondary to coronary aneurysm in systemic lupus erythematosus: an autopsy case*. Angiology 1995; 46: 527-530.
74. SROCK K, KERR LD, POON M, FALLON JT: *Refractory pulmonary hypertension in a lupus patient with occult pulmonary vasculitis*. J Clin Rheumatol 2003; 9: 263-266.
75. SOLTESZ P, SZEKANECZ Z, KISS E, SHOENFELD Y: *Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome*. Autoimmun Rev 2007; 6: 379-386.
76. GONZÁLEZ-LÓPEZ L, CARDONA-MUÑOZ EG, CELIS A, GARCÍA-DE LA TORRE I, OROZCO-BAROCIO G, SÁLAZAR-PÁRAMO M, ET AL: *Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus*. Lupus 2004; 13: 105-112.
77. SÁNCHEZ O, SITBON O, JAIS X, SIMONNEAU G, HUMBERT M: *Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension*. Chest 2006; 130: 182-189.
78. GALIE N, MANES A, FARAHANI KV, PELINO F, PALAZZINI M, NEGRO L, ET AL: *Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases*. Lupus 2005; 14: 713-717.
79. GHOFRANI HA, ROSE F, SCHERMULY RT, OLSCHEWSKI H, WIEDEMANN R, WEISSMANN N, ET AL: *Amplification of the pulmonary vasodilatory response to inhaled iloprost by subthreshold phosphodiesterase types 3 and 4 inhibition in severe pulmonary hypertension*. Crit Care Med 2002; 30: 2489-2492.
80. MOLINA J, LUCERO E, LULUAGA S, BELLOMIO V, SPINDLER A, BERMAN A: *Systemic lupus erythematosus-associated pulmonary hypertension: good outcome following sildenafil therapy*. Lupus 2003; 12: 321-323.