

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Enfermedad valvular cardiaca en espondilitis anquilosante

Missael de Jesús Salcedo-Hernández,* Erik Alain Aguilar-Ríos,**
 Jonathan Eliseo Delgado-Nuño,* Andrea Jazmín Gómez-Andrade,* Alexis Ordaz-Contreras,*
 Zandra Gabriela Vizcaíno-Cortez,* Gloria Cruz-Sandoval,*
 Jessica Leticia Villaseñor-Padilla,*** Daniel Centeno-Valadez,***
 Gustavo Echeverría-González,*** Norma Alejandra Rodríguez-Jiménez⁺

RESUMEN. La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a las articulaciones sacroiliacas y a la columna lumbar. Además de las manifestaciones articulares, los pacientes con EA presentan afecciones extra-articulares, de las cuales la afección cardiaca llega a presentarse en el 30%. Las manifestaciones de la afección cardiaca en EA más frecuentes son la enfermedad valvular cardiaca, las anomalías de la conducción y la raíz aórtica. La enfermedad valvular cardiaca se caracteriza por el engrosamiento de las válvulas, la regurgitación, disfunción diastólica y/o sistólica, fibrosis, etc. El objetivo de esta revisión fue abordar la frecuencia de afección valvular cardiaca, sus diferentes manifestaciones y la relación de los tratamientos en EA.

Palabras clave: Espondilitis anquilosante, afección cardiaca, válvula cardiaca.

ABSTRACT. Ankylosing spondylitis (AS) is an autoimmune inflammatory disease, which affects the sacroiliac and the lumbar spine joints. In addition to joint manifestations, AS patients presented extra-articular disorders of which the heart condition occurs in 30% of patients. The most frequent manifestations of heart disease in AS are the valvular heart disease, abnormalities of conduction and the aortic root. The Valvular heart disease is characterized by thickening of the valves, regurgitation, diastolic and / or systolic dysfunction, fibrosis, etc. The objective of this review was to address the frequency of cardiac valvular affection, its different manifestations and the relationship of treatments in AD.

Key words: Ankylosing spondylitis, cardiac affection, heart valve.

- * Médico Pasante de Servicio Social en Investigación (Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Secretaría de Salud), Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.
- ** Médico Interno de Pregrado, Hospital General Regional 110, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara Jalisco, México.
- *** Departamento de Reumatología, UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara Jalisco, México.
- + Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia:

Norma Alejandra Rodríguez Jiménez

E-mail: azul_umi@hotmail.com

Conflictos de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 28 de febrero de 2019. Aceptado con modificaciones: 9 de abril de 2019.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medicgraphic.com/elresidente

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática autoinmune que pertenece a las enfermedades conocidas como espondiloartritis, la cual se caracteriza por afectar el esqueleto axial, principalmente las articulaciones sacroiliacas y la columna lumbar,¹ se ha demostrado que el antígeno leucocitario humano (HLA)-B27 es la primera molécula fuertemente asociada con la enfermedad.² La EA se presenta a la edad de los 30 años, es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 2-3:1, afecta a más del 1% de la población mundial.³ Sin embargo, en México la prevalencia de EA es de cerca del 0.1%.⁴

La afección clínica no solamente se presenta a nivel axial y en articulaciones sacroiliacas, sino que también existen afecciones extraarticulares, tales como manifestaciones oculares (10-50%),⁵ cutáneas (10-25%),⁶ gastrointestinales (5-10%)⁷ y cardiacas (10-30%).⁸

AFECCIÓN CARDIACA EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

El involucramiento cardiaco en EA se presenta como un proceso inflamatorio esclerosante que afecta principalmente a la raíz aórtica y a las cúspides de la válvula, cuya lesión puede generar regurgitación aórtica,⁹ la inflamación crónica puede extenderse hacia el ventrículo septal, causando alteraciones en la conducción, en las fibras elásticas y musculares de la pared aórtica, lo que repercute en la disminución de la distensibilidad.⁹

Aunque con menos frecuencia el endocardio y miocardio también se ven afectados. Por lo tanto, las alteraciones de la conducción (3-33%) como los bloqueos auriculoventriculares (BAV) de rama e intraventriculares pueden estar presentes.⁹ Además se ha reportado taquicardia supraventricular paroxística (TSVP) y síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW).¹⁰ La proporción de pacientes con EA y TSVP (21.8/1,000) fue mayor en comparación con la población general (2.25/1,000), lo mismo se observó en el síndrome de WPW en EA (6.24/1,000 vs. 0.9-1.5/1,000).¹⁰

Con relación a las arritmias cardíacas se presentaron en un 17.9% de los pacientes femeninos con diagnóstico de EA, y en los pacientes masculinos fue de un 14.5%; sin embargo, solamente 1.4% de los pacientes masculinos requirieron marcapasos, y ninguno en el grupo femenino.¹¹ También se puede presentar infarto al miocardio (IAM) y aortitis en EA, la prevalencia de IAM es de 4.4% en EA y 1.2% en la población general,¹² la aortitis se ha descrito en EA definida como destrucción focal de las estructuras musculares y de las fibras elásticas de la túnica media, además del engrosamiento de la íntima y la adventicia, también como enfermedad vascular obliterativa, similar a la aortitis sifilítica.¹³

ENFERMEDAD VALVULAR CARDIACA EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La enfermedad valvular cardiaca cumple con varios cambios estructurales que van desde engrosamiento menor de las válvulas hasta la regurgitación severa, la cual requiere el reemplazo quirúrgico de la válvula afectada. Los signos clínicos de cardiompatía a menudo se asociaron con disfunción diastólica y/o sistólica de los ventrículos.¹⁴ La válvula aórtica es la válvula mayormente afectada en EA, la prevalencia informada de regurgitación aórtica varía de 6-10% en EA.⁹ Han sido descritas lesiones fibróticas precoces, con cúspides espesadas y retrai das con bordes laminados.¹⁵

Diversos estudios se han dedicado a evaluar la presencia de afección valvular cardiaca en EA como consecuencia de su patogenia, inclusive se ha mencionado como factor de riesgo de desarrollar afección de la raíz aórtica e insuficiencia cardiaca congestiva, los pacientes con EA presentan 58% mayor riesgo de cardiopatía que la población sin enfermedad reumática. (Estudios se explican en el cuadro I).¹⁶⁻¹⁸

ESTUDIOS QUE MENCIONAN LA AFECCIÓN VALVULAR EN EA

Como métodos de imagen para valoración de riesgo, la resonancia magnética cardiaca (RMC)

| Cuadro I. Estudios realizados sobre enfermedad valvular en espondilitis anquilosante. | | | | |
|---|-------------------------|----------------------------|---|--|
| Autor/país/año | Diseño del estudio | Sujetos | Resultados | Conclusiones |
| Szabo S, Levy A/ Canadá/2011 | Cohorte re-trospectivo | EA: 8,616 CL: 50,699 | Afectación de válvula aórtica OR: 1.58 (1.31-1.91) IC: 95% | En comparación con la población general, pacientes con EA tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares |
| Han C, Robinson D/EUA/2006 | Comparativo transversal | EA: 1,843 CL: 7,372 | Riesgo de cardiopatía isquémica OR: 1.2 (1.0-1.5) Enfermedad vascular periférica OR: 1.6 (1.2-2.2) Insuficiencia cardiaca congestiva OR: 1.8 (1.2-2.6) $p < 0.05$ | Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo fueron más frecuentes en pacientes con EA que en los controles |
| Roldan C, Chávez J/EUA/1998 | Casos y controles | EA: 40 CL: 30 | Afectación de la raíz aórtica OR: 1.6 (1.03-1.09) $p < 0.001$ y la enfermedad valvular mitral en EA OR: 1.7 (1.03-2.1) vs controles ($p < 0.001$) 20% de los pacientes desarrollaron insuficiencia cardiaca vs 3% de los sujetos control | La afectación de la raíz aórtica y la enfermedad valvular son comunes en pacientes con EA y se asocian con morbilidad cardiovascular |

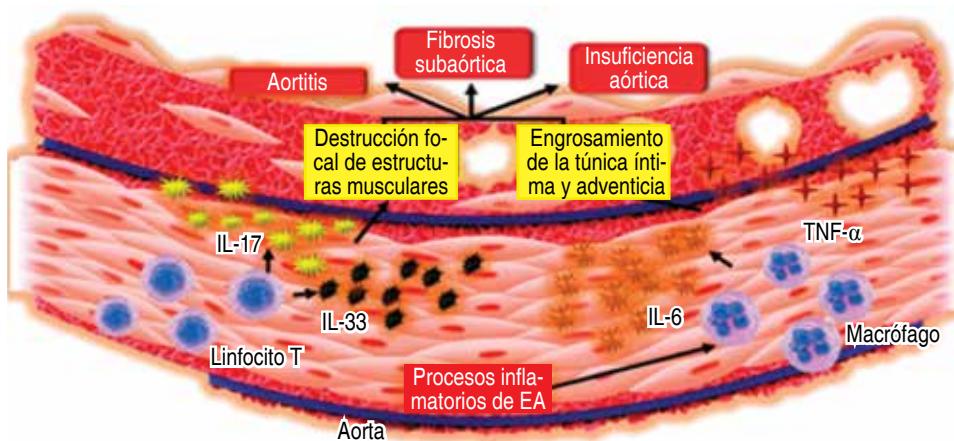
es una modalidad de imagen útil para la detección y cuantificación de vasculitis en pacientes con EA. En particular, la RMC tiene mayor capacidad para detectar cambios tempranos de vasculitis.¹²

Evidencia reciente sugiere que los riesgos de otras formas de afectación cerebrovascular y cardiovascular (incluyendo trastornos de la conducción, disfunción ventricular izquierda e infarto de miocardio) también suelen estar elevadas.¹⁷

Para la afectación valvular aórtica se tiene un riesgo de 1.58 (IC 95% 1.31-1.91), enfermedad valvular no aórtica 1.58 (95% IC 1.43-1.74), cardiopatía isquémica 1.37 (IC del 95% 1.31-1.44), insuficiencia cardiaca congestiva 1.34 (IC del 95% 1.26-1.42), para otras enfermedades cardiovasculares 1.36 (IC 95%: 1.29-1.44), enfermedad cerebrovascular 1.25 (IC 95%: 1.15-1.35), y para cualquier hospitalización por enfermedad cardiovascular o cerebrovascular 1.31 (IC del 95% 1.22-1.41).¹⁸

FIBROSIS SUBAÓRTICA

Se refiere a fibrosis de la base en la parte anterior de la válvula mitral, ha sido descrita como un indicador específico patológico por el mayor recubrimiento de la raíz aórtica y mayor tiempo de progresión de la enfermedad reumática.¹⁶ En el estudio realizado por Kanneth mediante ecocardiografía transtorácica bidimensional (TTE) se reportó espesamiento foliar en 11 de 36 pacientes con espondiloartropatías, pero no en el grupo control (29 pacientes).¹⁹ En conclusión, el subgrupo de pacientes con desprendimiento fibroso subaórtico tuvo una duración de la enfermedad significativamente más larga (28.1 vs. 17.7 años) y mayor incidencia de la densidad valorada mediante eco en la raíz aórtica (82 vs 36%) que los pacientes restantes. Los autores concluyeron que los pacientes con espondiloartropatías tienen una implicación observable en la raíz aórtica mediante ecografía previa al inicio de la regurgitación aórtica de forma clínica.¹⁹



EA = espondilitis anquilosante; IL = interleucina; TNF = factor de necrosis tumoral.

Figura 1. Patogenia de la afección valvular cardiaca en espondilitis anquilosante. La afección cardiaca en EA es mediada por la activación de LT, Mo y por citocinas proinflamatorias provocando la destrucción de estructuras musculares, engrosamiento de la túnica íntima y adventicia. Por lo tanto, se llega a observar una fibrosis subaórtica, aortitis e insuficiencia aórtica.^{9,20}

INSUFICIENCIA AÓRTICA

En un estudio en el que se evaluó la prevalencia de espondiloartropatías en insuficiencia aórtica,²¹ 4% de los pacientes tuvieron EA, y se concluyó que las espondiloartropatías están asociadas con la insuficiencia aórtica solitaria y que el HLA-B27 no está asociado con la insuficiencia aórtica aislada en ausencia de espondilitis. En conjunto, la prevalencia de espondiloartropatías se observó claramente aumentada en pacientes con insuficiencia aórtica solitaria.²¹

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD VALVULAR CARDIACA EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Actualmente no se cuenta con un tratamiento específico para la afectación cardiaca en EA, sino que todo va dirigido a la no progresión de la enfermedad y a la sintomatología de la misma.

La Sociedad Internacional de Espondiloartritis (ASAS), en colaboración con la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), desarrollaron recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de la EA.²²

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Es importante recordar que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) siguen

siendo la piedra angular en el tratamiento de la EA; sin embargo, con la mayoría de los AINE debe esperarse un aumento del riesgo trombogénico.²³

La conclusión de la información publicada sugiere que si los síntomas de la EA lo permiten, los pacientes no tienen que estar expuestos continuamente a AINE selectivos o no selectivos y que se pueden evitar mayores riesgos gastrointestinales y cardiovasculares.²⁴

ROL DEL ANTI-TNF ALFA

Los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α) se consideran los más eficaces para el control de la actividad inflamatoria y probablemente en la evolución de la enfermedad, ya que desaceleran la progresión de cambios estructurales, así como mejoría del dolor y función, además aumentan las probabilidades de una remisión parcial de los síntomas.²⁵

La terapia antiinflamatoria, incluido el uso de bloqueadores del TNF, puede disminuir las manifestaciones cardíacas específicas de la EA y el riesgo cardiovascular aterosclerótico en la EA, pero no hay pruebas que apoyen esta hipótesis. Sin embargo, la gestión del riesgo cardiovascular, según lo recomendado por las directrices EULAR, podría ayudar a disminuir el aumento del riesgo aterosclerótico en pacientes con espondiloartropatías en el futuro.^{26,27}

El tratamiento de la aortitis y la valvulitis no se ha probado en ensayos clínicos. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) son efectivos para el tratamiento de las manifestaciones musculoesqueléticas. Los agentes inmunosupresores, principalmente prednisona y ciclofosfamida, se han utilizado con beneficio anecdótico. Recientemente se ha informado que el infliximab es efectivo.²⁸

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INSUFICIENCIA AÓRTICA

El reemplazo aórtico valvular quirúrgico ha sido el procedimiento de elección para pacientes que presentan insuficiencia aórtica, el reemplazo de válvula aórtica transcatéter (TAVR, por sus siglas en inglés) ha mostrado resultados prometedores y viabilidad favorable en los primeros informes con datos comparables en resultados a corto plazo. Sigue habiendo necesidad de estudios prospectivos.²⁹

TRATAMIENTO DE PERIAORTITIS CRÓNICA Y FIBROSIS

El tratamiento de la periaortitis crónica (PC) es casi empírico porque faltan estudios aleatorizados específicos. Los procedimientos endoscópicos y/o quirúrgicos se emplean para reparar lesiones arteriales y para eliminar la compresión debida al tejido fibrótico.^{30,31}

La ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética se usan comúnmente en el seguimiento de la enfermedad.³⁰

CONCLUSIONES

La afección clínica en EA no solamente se presenta a nivel axial y en articulaciones sacroiliacas, sino que también existen manifestaciones cardíacas que modifican la morbilidad. La válvula aórtica es la válvula mayormente afectada en EA (6-10%). Los pacientes con EA presentan 58% mayor riesgo de cardiopatía que la población sin enfermedad reumática. La resonancia magnética cardiaca (RMC) es una modalidad de imagen útil para la detección y cuantificación de vasculitis en pacientes con EA, si los síntomas de la EA lo permiten, los pacientes no tienen que estar expuestos continuamente a AINE selectivos o no selectivos y se pueden evitar mayores riesgos gastrointestinales y cardiovasculares. La terapia antiinflamatoria, incluido el uso de bloqueadores del TNF, puede disminuir las manifestaciones cardíacas específicas de la EA y el riesgo cardiovascular aterosclerótico en la EA, pero no hay pruebas que apoyen esta hipótesis.

El reemplazo valvular aórtico quirúrgico ha sido el procedimiento de elección para pacientes que presentan insuficiencia aórtica mediante el reemplazo de válvula aórtica transcatéter.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007; 369 (9570): 1379-1390.
2. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002; 16 (4): 675-690.
3. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Ann Intern Med. 2002; 136 (12): 896-907.
4. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. J Rheumatol Suppl. 2011; 86: 3-8.
5. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. Ann Rheum Dis. 2008; 67 (7): 955-959.
6. Goupille P. Psoriatic arthritis. Joint Bone Spine. 2005; 72 (6): 466-470.
7. De Keyser F, Mielants H. The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface. J Rheumatol. 2003; 30 (11): 2306-2307.
8. Roldan CA. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: Systemic Disorders in heart disease. Heart. 2008; 94 (8): 1089-1101.
9. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic

- dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol.* 2006; 25 (1): 24-29.
10. Ho HH, Yeh SJ, Tsai WP, Wang CM, Chen JY. Paroxysmal supraventricular tachycardia and Wolff-Parkinson-White syndrome in ankylosing spondylitis: a large cohort observation study and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 42 (3): 246-253.
 11. Geirsson AJ, Eyjolfsdottir H, Bjornsdottir G, Kristjansson K, Gudbjornsson B. Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland - a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28 (3): 333-340.
 12. Letters to the Editor. *Int J Rheum Dis.* 2011; 14 (4): e56-e58.
 13. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation.* 1973; 48 (5): 1014-1027.
 14. O'Neill TW, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51 (6): 705-706.
 15. Khan MA. Ankylosing spondylitis: clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). *Rheumatology.* St. Louis: Mosby; 1994; 25: 1-10.
 16. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32 (5): 1397-1404.
 17. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006; 33 (11): 2167-2172.
 18. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (11): 3294-3304.
 19. LaBresh KA, Lally EV, Sharma SC, Ho G Jr. Two-dimensional echocardiographic detection of preclinical aortic root abnormalities in rheumatoid variant diseases. *Am J Med.* 1985; 78 (6 Pt 1): 908-912.
 20. Mohammadi H, Babaie F, Hemmatzadeh M, Azizi G, Hajaliloo M, Ebrahimi AA et al. Evaluation of ERAP1 gene single nucleotide polymorphism in impressing the inflammatory cytokine profile of ankylosing spondylitis patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018; 17 (5): 464-474.
 21. Qaiyumi S, Hassan ZU, Toone E. Seronegative spondyloarthropathies in lone aortic insufficiency. *Arch Intern Med.* 1985; 145 (5): 822-824.
 22. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (4): 423-432.
 23. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, Van Dillen N, Verheij RA, van der Horst-Bruinsma IE et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (3): 579-581.
 24. Akkoc N, van der Linden S, Khan MA. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20 (3): 539-557.
 25. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46 (9): 1450-1453.
 26. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 34 (3): 585-592.
 27. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (2): 325-331.
 28. Stamp LK, O'Donnell JL. HLA-B27 associated spondyloarthropathy, vasculitis, and amyloid enteropathy: response to infliximab. *J Rheumatol.* 2005; 32 (2): 382-385.
 29. Rawasia WF, Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, Mujeeb FA, Chundrigar M et al. Safety and efficacy of transcatheter aortic valve replacement for native aortic valve regurgitation: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019; 93 (2): 345-353.
 30. Vaglio A, Palmisano A, Corradi D, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis: evolving concepts. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007; 33 (4): 803-817, vi-vii.
 31. Salvarani C, Pipitone N, Versari A, Vaglio A, Serafini D, Bajocchi G et al. Positron emission tomography (PET): evaluation of chronic periaortitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 53 (2): 298-303.