

Universidad Católica de Santa María

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

Escuela de Postgrado



Factores de Riesgo de Compromiso Cardíaco en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Tesis presentada por:

MAGISTER ALEJANDRO RUTHBALDO MIRANDA PINTO

Para optar el Grado Académico de Doctor en Medicina

Arequipa - Perú

2010

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN	3
CAPITULO I: MATERIAL Y MÉTODOS	5
CAPÍTULO II: RESULTADOS	12
CAPÍTULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS.....	40
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	48
Anexo 1: Ficha de recolección de datos.....	49
Anexo 2: Proyecto de Investigación.....	51

RESUMEN

Introducción: El Lupus Eritematoso sistémico es una enfermedad crónica inflamatoria multisistémica cuya incidencia está en aumento. Actualmente la enfermedad cardiovascular puede ser causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES por lo cual desde el punto de vista epidemiológico es importante señalar que factores de riesgo cardiovascular pueden explicar satisfactoriamente la arteriosclerosis temprana y acelerada que padecen estos pacientes y que finalmente es causa de muerte.

Metodología: Se realizó un estudio con 34 pacientes los cuales se distribuyeron en dos grupos; 17 Casos (paciente con LES y cardiopatía) y 17 controles (Pacientes con LES sin cardiopatía). El número de pacientes incluidos en el estudio se obtuvo para una seguridad del 95% ($\alpha=0.05$), para el análisis estadístico se empleó la prueba Chi cuadrado y se calculó la asociación de riesgo mediante el Odds ratio considerándose significativa un $OR>3$.

Resultados: los factores de riesgo para cardiopatía en pacientes con LES considerados en nuestro estudio y que tuvieron diferencia estadística fueron los siguientes; HTA (OR 8.4), HDL baja (OR 5.3), Obesidad (OR 4.4), Tiempo de enfermedad mayor de 10 años (OR 4.6) y Dosis alta de corticoides (OR 4.6).

Palabra clave: Lupus eritematoso sistémico, Cardiopatía, Factores de riesgo. Cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Erythematosus Lupus a multisystem inflammatory chronic disease whose incidence is in increase. At the moment the cardiovascular disease can be morbidity cause and mortality in the patients with LES thus from the point of view epidemiologist is important to indicate that factors of cardiovascular risk can satisfactorily explain the early and accelerated atherosclerosis that suffers these patients and who finally are death cause.

Methodology: I am realised a study with 34 patients who distributed in two groups; 17 Cases (patient with LES and cardiopathy) and 17 controls (Patient with LES and without cardiopathy). The number of patients including in the study was obtained for a security of 95% ($\alpha=0.05$), for the statistic analysis use square the Chi test and calculation the association of risk by means of the Odds ratio considering itself significant $OR > 3$.

Results: The factors of risk for cardiopathy in patients with LES in our study and who had statistical difference were the following; HTA (OR 8,4), HDL lowers (OR 5,3), Obesity (OR 4,4), Time of disease (OR 4,6) and high Dose of corticoids (OR 4,6).

Key Word: Systemic erythematosus lúpus, Cardiopathy, Factors of risk cardiovascular

INTRODUCCIÓN

Sr. Presidente y miembros del jurado:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de expresión clínica sumamente diversa, según los órganos afectados y los fenómenos inmunológicos subyacentes. Considerado durante mucho tiempo como una entidad rara y fatal, actualmente, representa una enfermedad común que puede cursar con largos periodos de remisión y cuya supervivencia se ha prolongado considerablemente durante las últimas décadas. A medida que los pacientes viven más tiempo también presentan diversos grados de deterioro orgánico y funcional, lo que está influenciado no solo por los factores genéticos, inmunológicos y ambientales que determinan la expresión clínica, sino también por los aspectos psicológicos, sociales y económicos que afectan la forma en que cada paciente y su médico hacen frente a la enfermedad.

Dado que el LES afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes que acuden al médico en busca no solo del mejor tratamiento, sino también de respuestas a sus dudas sobre la expectativa y el curso de sus vidas futuras, individualizar el pronóstico de cada paciente basándose en datos científicos y actualizados ayuda al médico en la toma de decisiones terapéuticas y en la aplicación apropiada de medidas preventivas, lo cual favorece una relación con su paciente basada en el conocimiento y la confianza.

En los años cincuenta, la mitad de los enfermos con LES morían antes de cumplir cinco años de evolución. Los estudios recientes muestran una dramática mejoría, con tasas de supervivencia mayores a 90%, 85% y 80%, a 5, 10 y 15 años de evolución, respectivamente (2-10). Esta creciente expectativa de vida lograda en épocas recientes puede atribuirse a varias causas: mayor conocimiento de la enfermedad, diagnóstico más temprano, reconocimiento de formas leves y mejor manejo terapéutico de las manifestaciones propias de la enfermedad y las condiciones asociadas. Además, el mejor uso de los fármacos utilizados convencionalmente para tratar el LES, sumado a un efectivo control de las infecciones, la hipertensión arterial, así como la introducción de diálisis y trasplante renal, también han tenido un gran impacto en la evolución de la enfermedad. Los esquemas terapéuticos se han modificado especialmente a partir de los años ochenta, y se aprecia el uso más generalizado de los antimaláricos y el manejo más racional de los inmunosupresores y los glucocorticoides. A pesar de estos avances, las

tasas de mortalidad aun son 3 a 5 veces más altas en los pacientes con LES que en la población general.

La angina y el infarto agudo del miocardio causan la mayor morbimortalidad (11-13) y se asocian , no solo a los factores de riesgo tradicionales como mayor edad, hipertensión arterial, hipercolesterinemia, obesidad y sexo masculino, sino también a factores directamente relacionados con la enfermedad como tiempo de la terapia con glucocorticoides , insuficiencia renal, y anticuerpos antifosfolipido(2-13), existe la preocupación de causa de muerte debido al compromiso vascular, ocasionado por muchos factores, algunos de ellos fácilmente demostrables.

Clínicamente la aparición de enfermedad cardiovascular se manifiesta silenciosamente, ya sea como infarto agudo de miocardio, angina de pecho, muerte súbita y enfermedad isquémica periférica.

El riesgo de infarto de miocardio es 50 veces mayor en mujeres con LES, de 35-44 años, que en la población general. Cerca de 40% de las enfermas tiene hipercolesterinemia sostenida a los tres años del diagnostico, la cual se asocia con mayor edad de inicio de LES, y. La arteriosclerosis subclínica está asociada con mayor edad, hipertensión arterial, hipercolesterinemia y uso de glucocorticoides.

Actualmente la enfermedad cardiovascular puede ser causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES.

Desde el punto de vista epidemiológico es importante señalar que los factores de riesgo cardiovascular pueden explicar satisfactoriamente la arteriosclerosis temprana y acelerada que padecen estos pacientes.

Arequipa, 14 de Setiembre del 2010.

Dr. Alejandro Ruthbaldo Miranda Pinto

CAPÍTULO I
MATERIAL Y MÉTODOS



1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.1 Tipo de Estudio: Estudio de casos y controles. Retrospectivo, descriptivo comparativo.

Técnica:

Observación directa simple.

Observación documental

Instrumentos:

Ficha de recolección de datos

Historia Clínica

1.2 Materiales de verificación:

1.2.1 Ficha de recolección de datos

1.2.2 Computadora Pentium IV

1.2.3 Sistema operativo y procesador de texto Word 2007

1.2.4 Soporte estadístico SPSS v.15.00

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

Ubicación Espacial

Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo.

Servicio de Reumatología del H.N.C.A.S.E.

Ubicación Temporal

Evaluación de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que fueron atendidas durante el periodo de 1995 a 2009.

Unidades de Estudio

2.3.1. Universo

Se trabajó con el universo

- Universo cualitativo: todos los pacientes con diagnóstico de LES del departamento de reumatología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segura Escobedo ESSALUD. Definiéndose como CASO: pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y cardiopatía (indicio de aterosclerosis temprana por sonografía de la arteria coronaria para detectar la placa). Y Control: pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico sin Cardiopatía.
- Universo cuantitativo: totalidad de pacientes registrados en dicho servicio y que cumplan los criterios de inclusión.

Tamaño de la muestra:

La muestra estuvo conformada por 17 casos y 17 controles de un total de 64 pacientes los cuales fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión, y se dividieron en 2 grupos: Grupo Casos: aquellos con diagnóstico de LES y cardiopatía, y el Grupo Control: aquellos con diagnóstico de LES sin cardiopatía. Se cumplirá una proporción de 1 a 1 por cada caso índice. El número de pacientes incluidos en el estudio se obtuvo para una seguridad del 95%

($\alpha=0.05$), utilizándose para el análisis estadístico la prueba Chi cuadrado y se calculó la asociación de riesgo mediante el Odds ratio considerándose significativa un $OR > 3$.

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico definido de LES

Criterio de Exclusión

Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con compromiso cardíaco anterior al diagnóstico de LES.

Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con compromiso cardíaco secundario a comorbilidad.

3.1. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ORGANIZACIÓN

- Solicitud formal con su aprobación de la Escuela de Postgrado de la UCSM, contando con el proyecto de tesis.
- Planteamiento y permiso del director, así como de las jefaturas de los servicios de Reumatología y Estadística del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo ESSALUD, contando con el proyecto aprobado.
- Revisión de Historias Clínicas.
- Recolección de la información obtenida en la ficha para ser transcrita en una base de datos.

3.2. RECURSOS

a) Recursos Humanos

- Investigador
- Asesor de Tesis
- Asesor Estadístico

b) Recursos Institucionales

- Facultad de Medicina UCSM
- Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo ESSALUD

c) Recursos Físicos

Oficina de trabajo con equipamiento de informática.

d) Recursos Financieros

Propios del investigador.

3.3. VALIDACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS

El instrumento utilizado consta de una ficha de anotaciones por lo que no requiere validación y únicamente se verifico que contenga todos los datos, relacionados a factores desencadenantes de LES, posibles de encontrar en una Historia Clínica.

3.4. CRITERIOS O ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE RESULTADOS

a) Tipo de Procesamiento:

El procesamiento se hará de manera manual y electrónica

b) Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en el que serán transcritos los datos obtenidos en cada ficha para facilitar su uso. La matriz será diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2007).

c) Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contengan indicadores en la escala nominal y ordinal para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento:

Se aplicarán las pruebas de estadística que correspondan a cada variable mediante estadística descriptiva, con medidas de tendencia central (promedio, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, rango) para variables cuantitativas; las variables categóricas se presentarán como proporciones. Para la comparación de variables categóricas entre dos grupos independientes (casos y controles), se empleará la prueba Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher según corresponda; la comparación entre variables continuas entre 2 grupos se realizará con la prueba t de Student; se considerará significativa una diferencia de $p < 0.05$. La asociación de variables nominales dicotómicas entre casos y controles se evaluará con el cálculo del Odds ratio (OR) y

sus intervalos de confianza al 95%, se considerará significativa una asociación de $OR > 3$. Para la valoración del grado de asociación entre las variables dicotómicas independientes se empleará la ejecución de análisis de regresión logística.

e) Plan de Tabulación:

Una vez obtenida la totalidad de los datos se procederá a la tabulación manual de datos mediante, la sistematización por etiologías y variables de interés.

f) Plan de Graficación:

Se empleará la clase gráfica más adecuada de acuerdo a los datos requeridos para exponer (cuadros, histograma, barras, circulares).

CAPÍTULO II

RESULTADOS



Tabla 1

Distribución de pacientes según edad.

Pacientes	N	Edad Mínima	Edad Máxima	Promedio de Edad	Desviación. Estándar.
Casos	17	32	52	42.12	±5.476
Controles	17	32	49	38.35	±5.689
Total	34	32	50.5	40.2	±5.5825

La siguiente tabla es de carácter descriptivo donde se puede observar que el promedio de edad en el grupo de casos fue de 42 años con una edad mínima de 32 y la máxima de 52 años, en el grupo control el promedio de edad fue de 38 años con una edad mínima de 32 y la máxima de 49 años.

Tabla 2

Distribución de pacientes según sexo y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Masculino	1	5.9%	3	17.6%
Femenino	16	94.1%	14	82.4%
Total	17	100,00%	17	100,00%

Chi² = 1.13 G. libertad = 1 p = 0,287

OR sexo masculino: **0.292** IC 95% (0.027 – 3.13)

Según la distribución por sexo se puede observar que en ambos grupos predomina el sexo femenino (94% en los casos y 82.4% en los controles) cuya diferencia con respecto al sexo masculino no fue significativa (p=0.287), si bien según el odds ratio para el sexo masculino es menor que 1 (0.292) y aparentemente sería un factor protector para la cardiopatía en pacientes con Lupus eritematoso sistémico, no se considera significativo puesto que el intervalo de confianza incluye la unidad.

Distribución de pacientes según sexo y grupo de estudio

Grafica 2

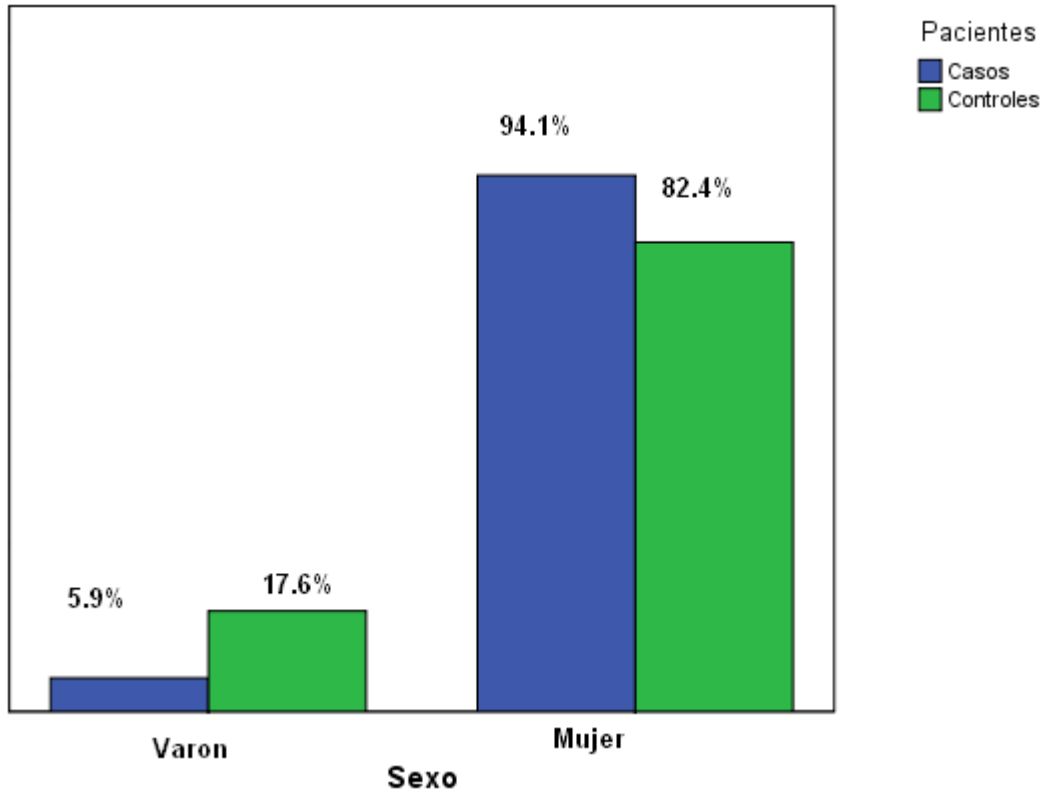


Tabla 3

Distribución de pacientes según HTA y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Con HTA	15	88.2%	8	47.1%
Sin HTA	2	11.8%	9	52.9%
Total	17	100,00%	17	100,00%

Chi² = 6.585 G. libertad = 1 **p = 0,01**

OR HTA: 8.4 IC 95% (1.457 – 48.85)

En esta tabla se observó que la presencia de Hipertensión Arterial en el grupo casos respecto al grupo control fue significativa ($p=0.01$) y el odds ratio de ($OR=8.4$) mayor de 3, además el intervalo de confianza no incluye la unidad por lo cual se puede afirmar que la cardiopatía es 8.4 veces más frecuente en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que tienen hipertensión arterial que en los pacientes sin dicho factor.

Distribución de pacientes según HTA y grupo de estudio

Grafica 3

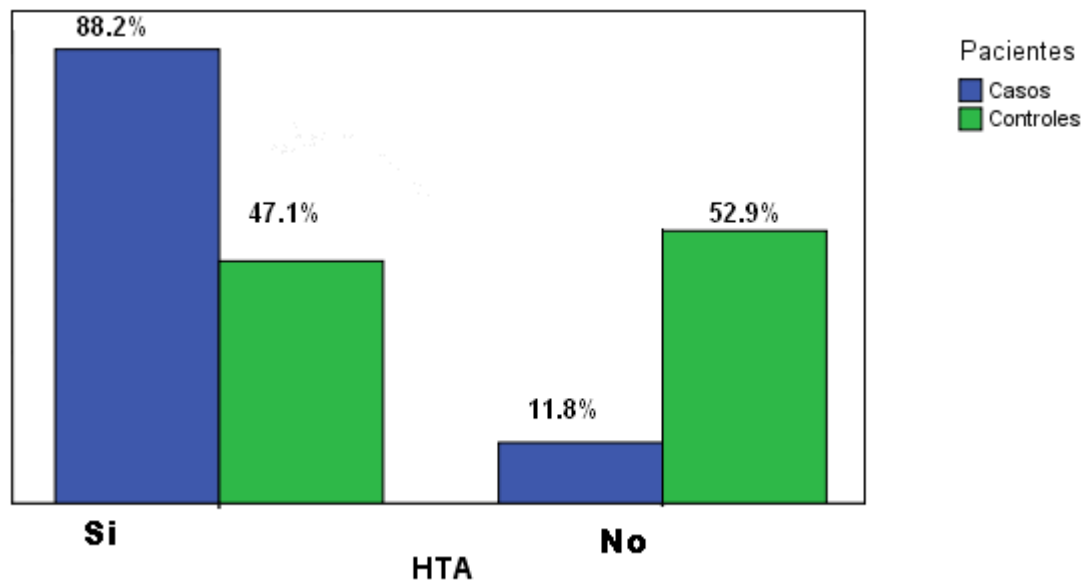


Tabla 4

Distribución de pacientes según nivel de Colesterol sérico y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Colesterol Elevado (200 mg/dl o más)	13	76.5%	9	52.9%
Colesterol Normal (<200 mg/dl)	4	23.5%	8	47.1%
Total	17	100,00%	17	100,00%

Chi² = 2.061 G. libertad = 1 **p = 0,151**

OR Colesterol: 2.9 IC 95% (0.664 – 12.573)

Si bien el colesterol estuvo elevado en ambos grupos (casos=76.5% y controles=52.9%) esta diferencia a favor de los pacientes casos no fue significativa (p=0.151), también se observa un Odds ratio (OR=2.9) menor a 3, además el intervalo de confianza incluye la unidad por lo cual no se considera significativo.

Distribución de pacientes según nivel de Colesterol sérico y grupo de estudio

Grafica 4

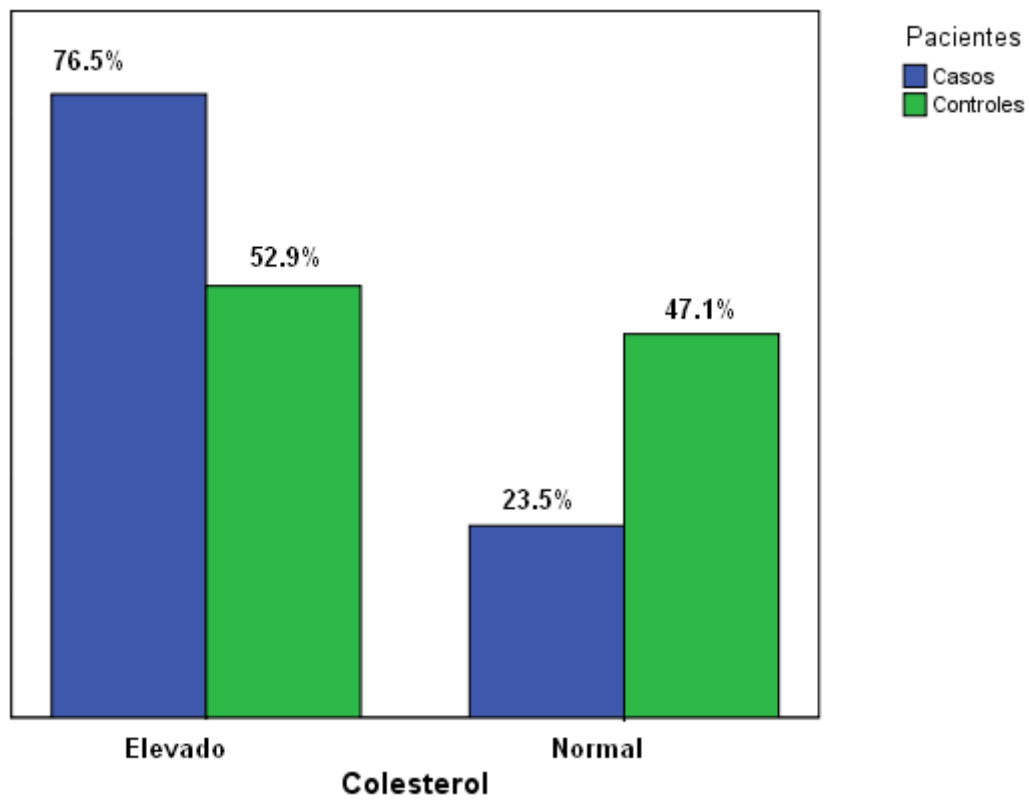


Tabla 5

Distribución de pacientes según nivel sérico de colesterol HDL y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
HDL Bajo (<35 mg/dl)	14	82.4%	8	47.1%
HDL Normal (35-60 mg/dl)	3	17.6%	9	52.9%
Total	17	100,00%	17	100,00%

Chi² = 4.636 G. libertad = 1 **p = 0,031**

OR HDL Bajo: 5.3 IC 95% (1.093 – 25.211)

Respecto al nivel de HDL colesterol se observa que en el grupo de pacientes caso presento niveles bajos de HDL (82.4%), respecto al grupo control (47.1%), estadísticamente esta diferencia fue significativa (p=0.031), el odds ratio mayor de 3 (OR=5.3) además el intervalo de confianza no incluye la unidad., afirmándose entonces que los **niveles bajos de HDL aumentan 5.3 veces** el riesgo de compromiso cardiaco.

Distribución de pacientes según nivel sérico de colesterol HDL y grupo de estudio

Grafica 5

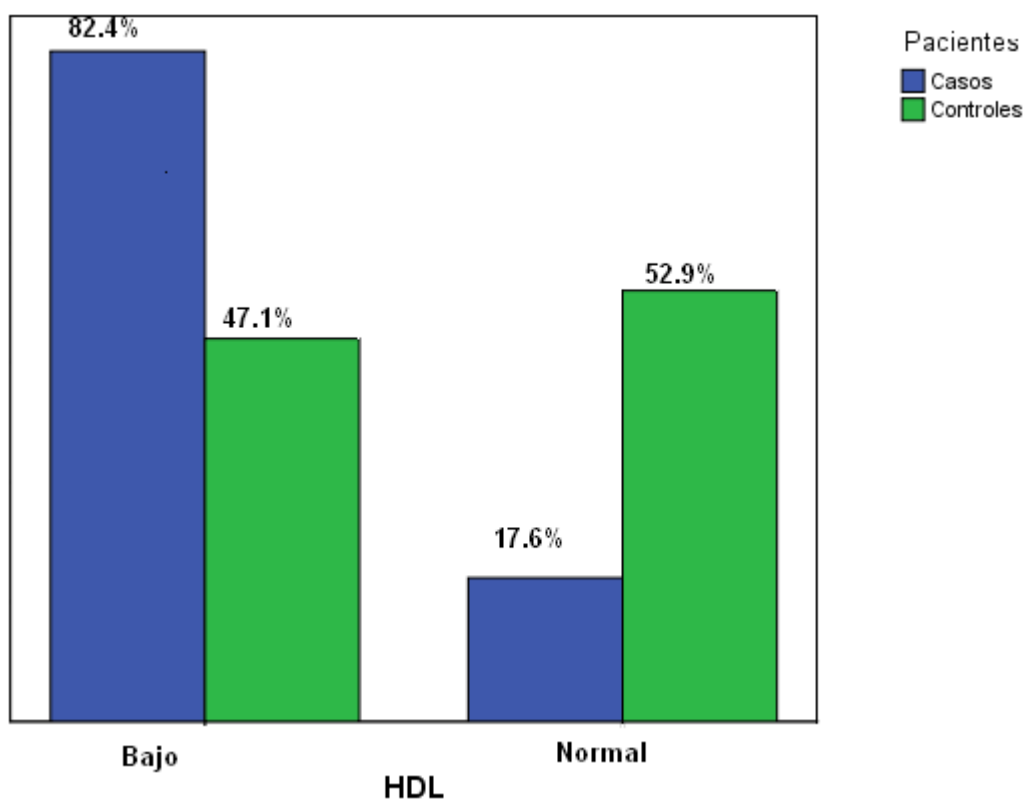


Tabla 6

Distribución de pacientes según nivel sérico de colesterol LDL y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
LDL Elevado (>160 mg/dl)	15	88.2%	10	58.8%
LDL Normal (130-159 mg/dl)	2	11.8%	7	41.2%
Total	17	100,00%	17	100,00%

Chi² = 3.778 G. libertad = 1 **p = 0.9**

OR LDL: 5.3 IC 95% (0.9 – 30.621)

Los niveles altos de LDL colesterol están elevados en ambos grupos siendo mayor la diferencia en el grupo de pacientes caso respecto a los controles (casos=88.2%, controles=58.8%) pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.9), a pesar que el odds ratio para LDL elevado fue de 5.3 siendo mayor que 3 este valor no es significativo puesto que su intervalo de confianza incluye la unidad.

Distribución de pacientes según nivel sérico de colesterol LDL y grupo de estudio

Grafica 6

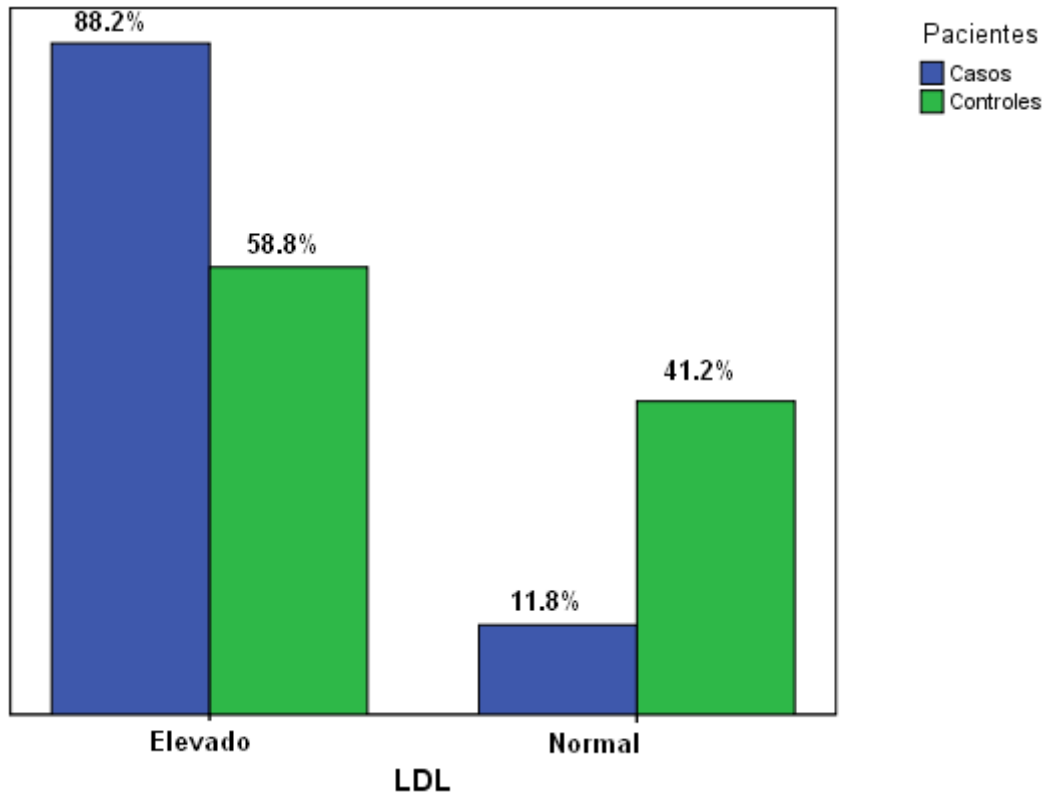


Tabla 7

Distribución de pacientes según nivel sérico de Triglicéridos y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Triglicéridos Elevado(>150mg/dl)	12	70.6%	8	47.1%
Triglicéridos Normal (150 mg/dl o menos)	5	29.4%	9	52.9%
Total	17	100,00%	17	100,00%

Chi² = 1.943 G. libertad = 1 **p = 0,163**

OR Triglicéridos Elevado: 2.7 IC 95% (0.657 – 11.088)

En esta tabla se observa que los niveles altos de triglicéridos se encuentra en mayor porcentaje de pacientes caso respecto a los controles (casos=70.6%, controles=47.1%), no encontrándose diferencia estadística (p=0.163), también se puede observar un odds ratio menor de 3 (OR=2.7) y su intervalo de confianza incluye la unidad por lo tanto no es significativo.

Distribución de pacientes según Triglicéridos y grupo de estudio

Grafica 7

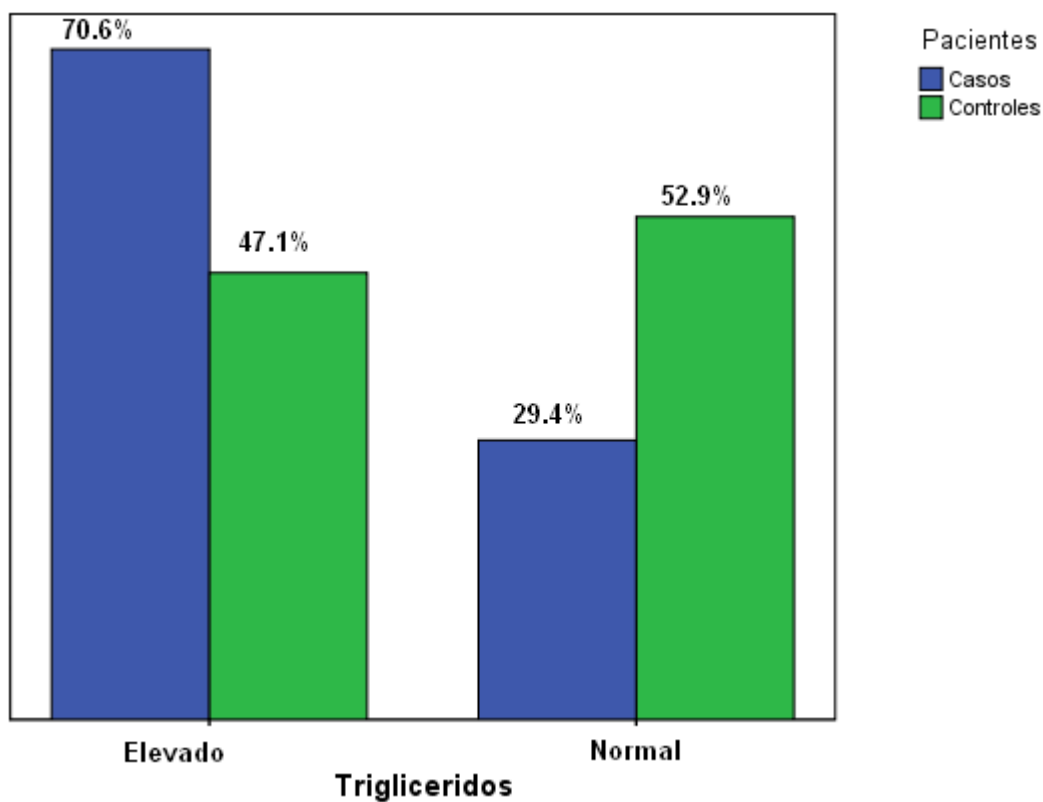


Tabla 8

Distribución de pacientes según Obesidad y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Obeso (IMC>30kg/m ²)	11	64.7%	5	29.4%
Normal (IMC=18-25)	6	35.3%	12	70.6%
Total	17	100,00%	17	100,00%

Chi² = 4.250 G. libertad = 1 **p = 0,039**

OR Obesidad: 4.4 IC 95% (1.041 – 18.599)

Según la presencia de obesidad se observa que este factor estuvo presente en mayor porcentaje en el grupo de pacientes caso respecto al grupo de los controles (casos=64.75%, controles=29.4%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.039), encontrándose también un odds ratio mayor a 3 (OR=4.4) además su intervalo de confianza no incluye la unidad por lo tanto podemos afirmar que la presencia de obesidad en los pacientes con lupus eritematoso sistémico incrementa 4.4 veces más el riesgo de compromiso cardíaco en estos pacientes.

Distribución de pacientes según Obesidad y grupo de estudio

Grafica 8

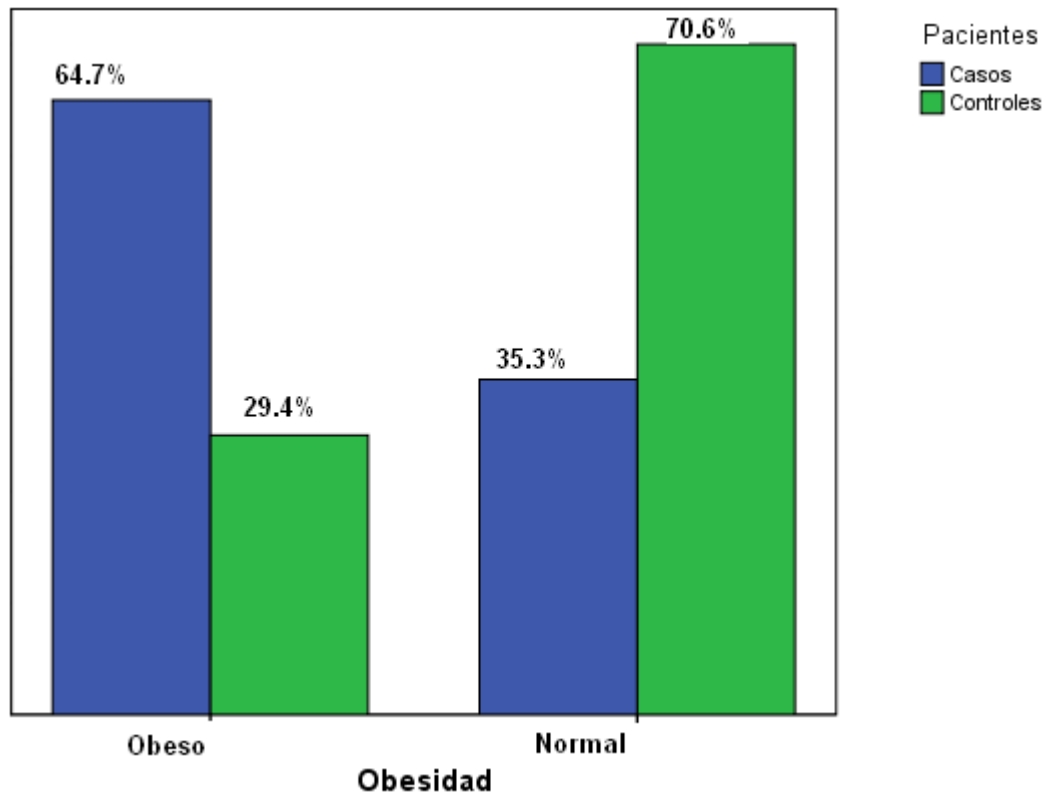


Tabla 9

Distribución de pacientes según Alteración de Glicemia y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Glicemia Elevada (>126mg/dl)	4	23.5%	2	11.8%
Glicemia Normal (75-125mg/dl)	13	76.5%	15	88.2%
Total	17	100,00%	17	100,00%

Chi² = 0.81 G. libertad = 1 **p = 0,368**

OR Glicemia Elevada: 2.3 IC 95% (0.362 – 14.717)

Se observa que en ambos grupos el mayor porcentaje de pacientes tuvo una glicemia normal (casos=76.5%, controles=88.2%), no encontrándose diferencia estadística (p=0.368), el odds ratio para alteración de glicemia es menor que 3 (OR=2.3) además su intervalo de confianza incluye la unidad por lo tanto no se considera significativo.

Distribución de pacientes según Alteración de Glicemia y grupo de estudio

Grafica 9

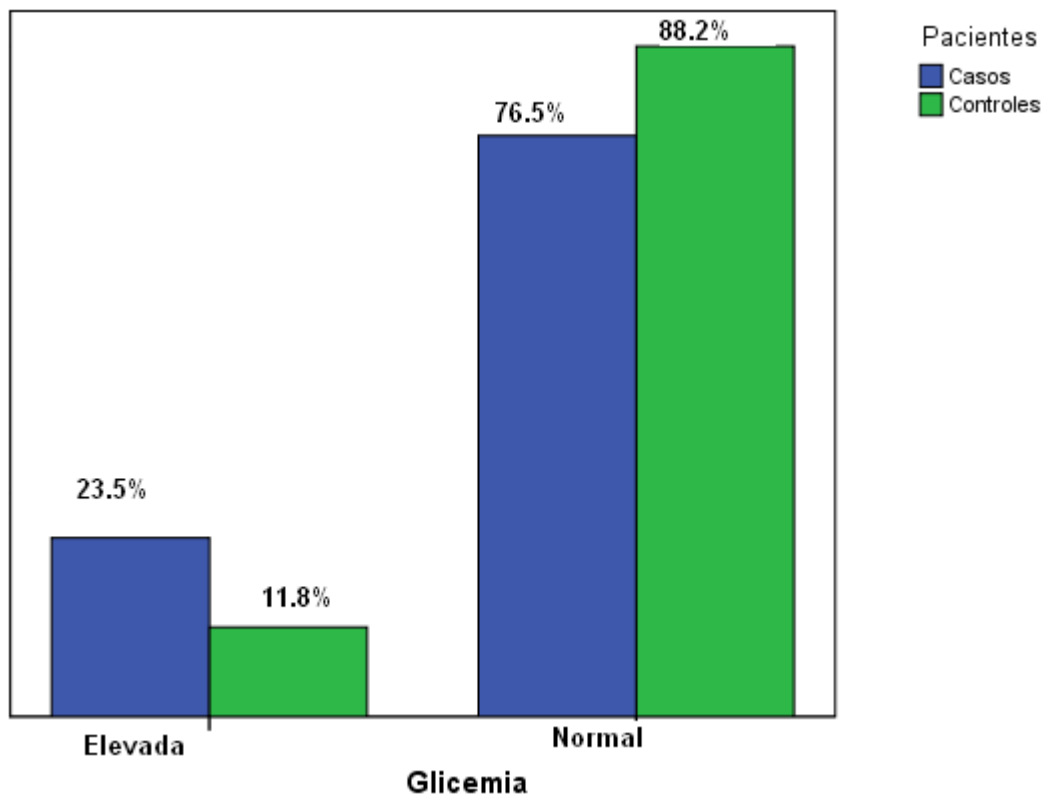


Tabla 10

Distribución de pacientes según Baja actividad Física y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Baja Actividad Física	5	29.4%	3	17.6%
Actividad Física Normal	12	70.6%	14	82.4%
Total	17	100,00%	17	100,00%

Chi² = 0.654 G. libertad = 1 **p = 0,419**

OR Baja Actividad Física: 1.944 IC 95% (0.383 – 9.883)

En cuanto a la actividad física se observa que en ambos grupos predominó la actividad física normal (casos=70.6%, controles=82.4%), no encontrándose diferencia estadística (p=0.419), también se observa que el odds ratio para baja actividad física es menor que 3 (OR=1.944) y que sus intervalos de confianza incluyen la unidad por tanto no se considera significativo.

Distribución de pacientes según Baja actividad Física y grupo de estudio

Grafica 10

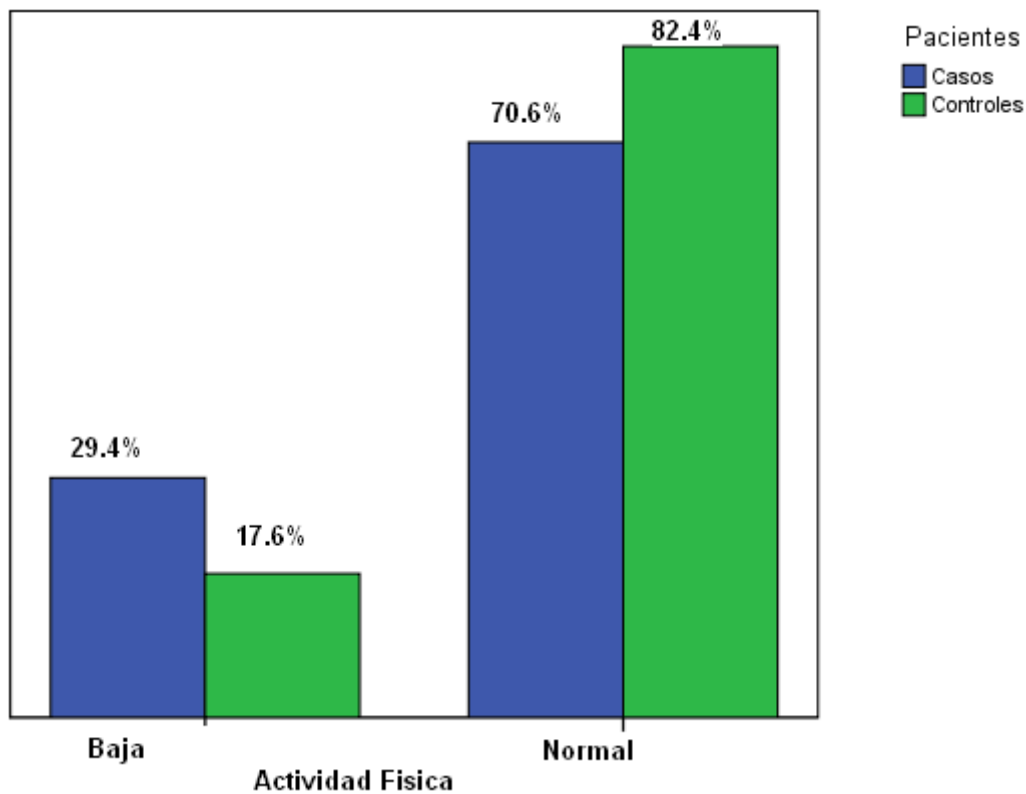


Tabla 11

Distribución de pacientes según Tiempo de Enfermedad y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Tiempo de Enfermedad >10 Años	13	76.5%	7	41.2%
Tiempo de Enfermedad 10 Años o menos	4	23.5%	10	58.8%
Total	17	100,00%	17	100,00%

Chi² = 4.371 G. libertad = 1 **p = 0.037**

OR Tiempo. De Enfermedad: 4.6 IC 95% (1.057 – 20.385)

En esta tabla se puede observar que el mayor porcentaje del grupo de los pacientes caso tiene un tiempo de enfermedad mayor a diez años respecto al grupo control (casos=76.5%, controles= 41.2%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.037), en cuanto al odds ratio para el tiempo de enfermedad es mayor a 3 (OR=4.6) además su intervalo de confianza no incluye la unidad por lo cual podemos afirmar que un tiempo de enfermedad mayor de diez años incrementa 4.6 veces el riesgo de compromiso cardíaco en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Distribución de pacientes según Tiempo de Enfermedad y grupo de estudio

Grafica 11

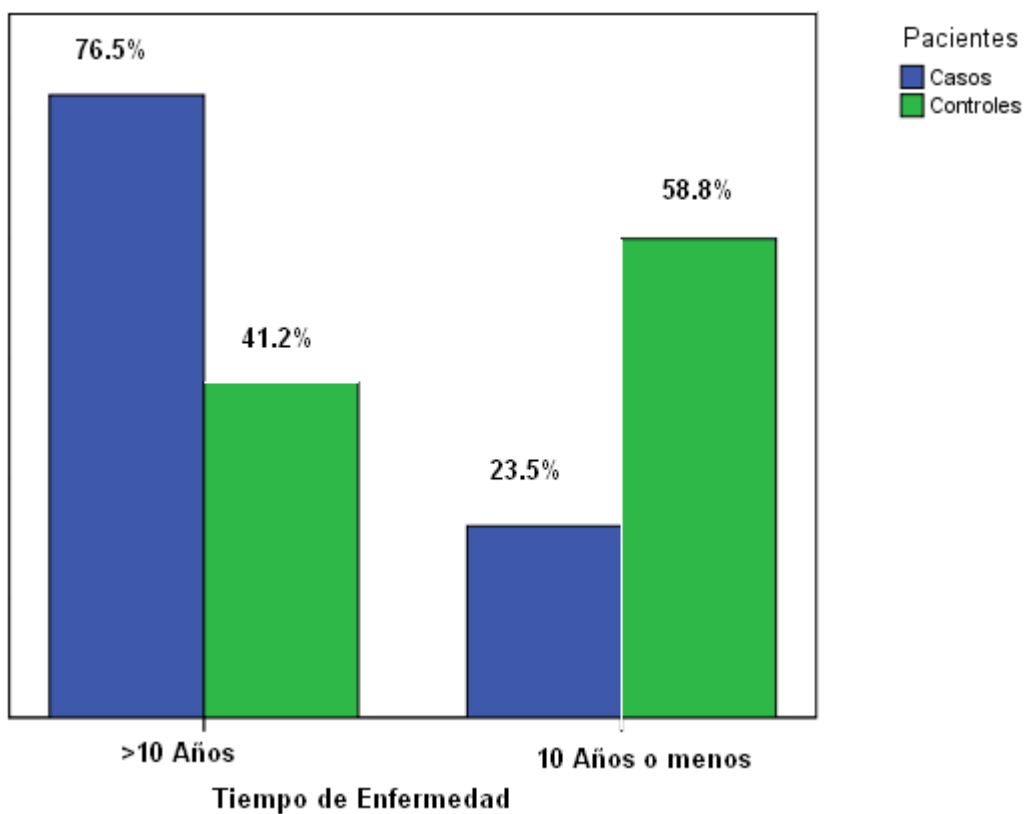


Tabla 12

Distribución de pacientes según Compromiso Renal y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Con compromiso Renal	9	52.9%	8	47.1%
Sin compromiso Renal	8	47.1%	9	52.9%
Total	17	100,00%	17	100,00%

Chi² = 0.118 G. libertad = 1 **p = 0.732**

OR Compromiso Renal: 1.266 IC 95% (0.329 – 4.867)

En esta tabla se puede observar que la presencia del compromiso renal en ambos grupos es similar (casos=52.9%, controles=47.1%), no habiendo diferencia significativa (p=0.732), el odds ratio para el compromiso renal es menor que 3 (OR=1.266) y su intervalo de confianza incluye la unidad por tanto no se considera significativo.

Distribución de pacientes según Compromiso Renal y grupo de estudio

Grafica 12

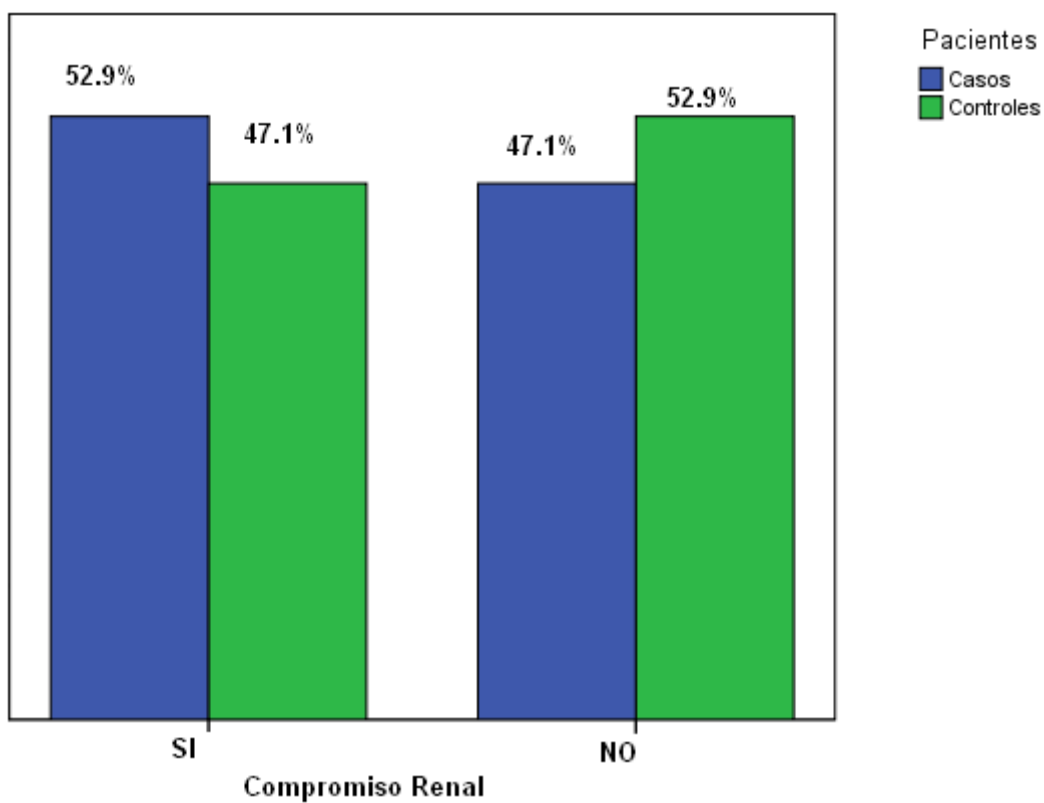


Tabla 13

Distribución de pacientes según Síndrome Antifosfolipido y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Con síndrome Antifosfolipido	6	35.3%	2	11.8%
Sin Síndrome Antifosfolipido	11	64.7%	15	88.2%
Total	17	100,00%	17	100,00%

Chi² = 2.615 G. libertad = 1 **p = 0.106**

OR S. Antifosfolipido: 4.1 IC 95% (0.69 – 24.244)

En esta tabla podemos observar que la presencia del Síndrome Antifosfolipido es mayor en el grupo caso respecto a los controles (casos=35.3%, controles=11.8%), no siendo estadísticamente significativa esta diferencia (p=0.106), aunque el odds ratio para el compromiso renal es mayor que 3 (OR=4.1) no se considera significativo puesto que su intervalo de confianza incluye la unidad.

Distribución de pacientes según Síndrome Antifosfolipido y grupo de estudio

Grafica 13

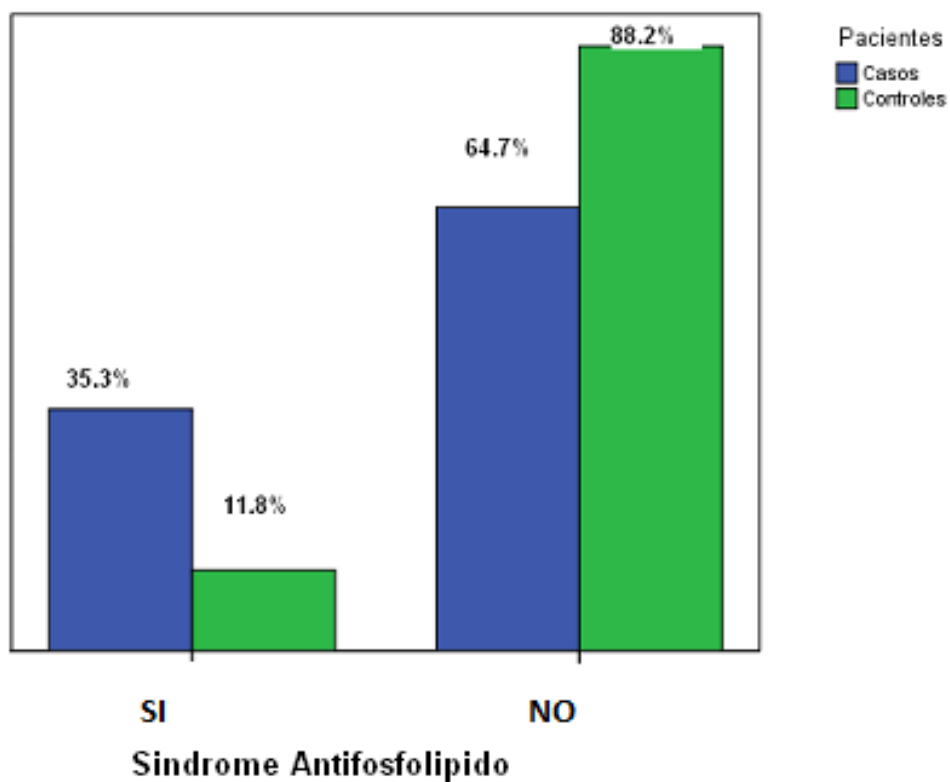


Tabla 14

Distribución de pacientes según Dosis Alta de Corticoides y grupo de estudio

	Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%
Dosis Alta de Corticoides (>20mg/día)	13	76.5%	7	41.2%
Dosis Baja de Corticoides (20mg/día o menos)	4	23.5%	10	58.8%
Total	17	100,00%	17	100,00%

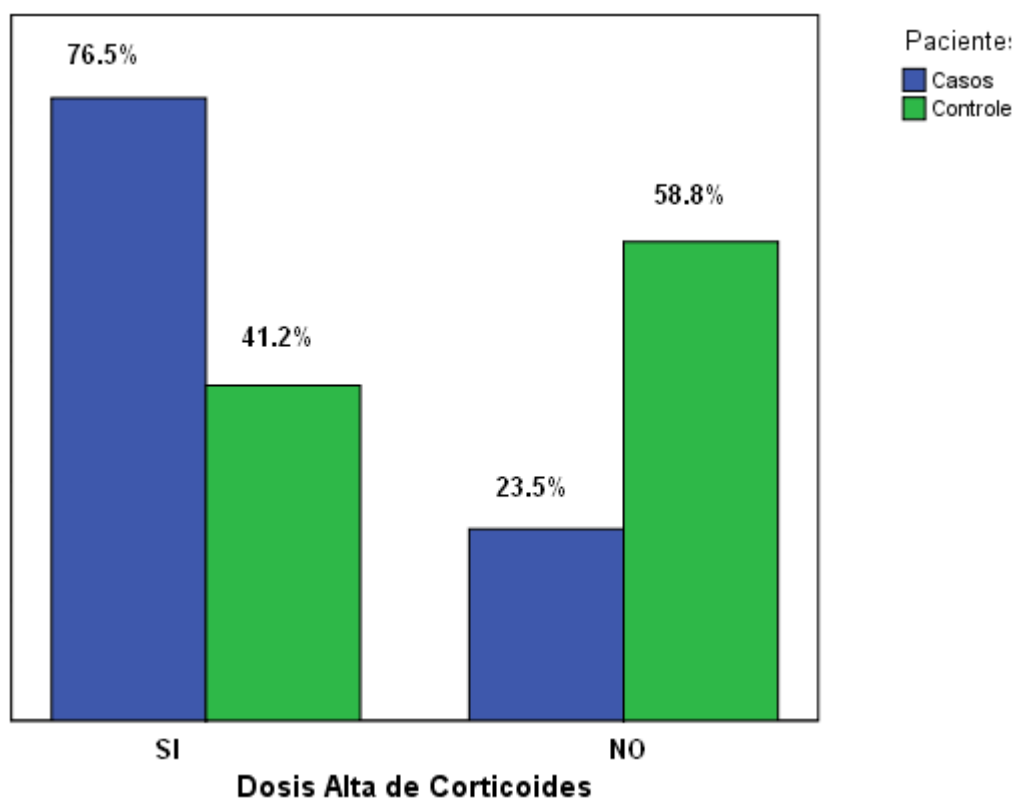
Chi² = 4.371 G. libertad = 1 **p = 0.037**

OR Dosis Alta de Corticoides: 4.6 IC 95% (1.057 – 20.385)

En esta tabla se puede observar que el uso de dosis altas de corticoides fue mayor en el grupo de pacientes casos respecto a los controles (casos=76.5%, controles=41.2%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.037), además el odds ratio para dosis alta de corticoides es mayor que 3 (OR=4.6) siendo significativa por lo cual podemos afirmar que el uso de dosis altas de corticoides incrementa en 4.6 veces el riesgo de compromiso cardiaco en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Distribución de pacientes según Dosis Alta de Corticoides y grupo de estudio

Grafica 14



CAPÍTULO III

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS



DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Los pacientes con LES tienen una alta prevalencia de factores de riesgo para arteriosclerosis que están en relación con determinadas manifestaciones de la enfermedad y el tratamiento que reciben.

El clásico patrón bimodal descrito por Urowitz en los años setenta (19) aún está vigente, aunque a medida que mejora la supervivencia, la tasa de muertes tempranas asociadas con la actividad lúpica y la infección tiende a reducirse, mientras que la tasa de muertes tardías asociadas con complicaciones cardiovasculares tiende a incrementarse. (15-20), las muertes tempranas ocurridas por actividad lúpica, infecciones o ambas, antes de los 5 años del diagnóstico, se redujeron al 46% de los casos, a expensas de un incremento en la mortalidad tardía asociada con complicaciones cardiovasculares, otras condiciones crónicas e infecciones.

La prevalencia de fenómenos cardiovasculares como causa de muerte en el LES aumentó de 0% en la era antes de los glucocorticoides a 15%-42% en estudios recientes (2-15-20), sugiere que estos medicamentos juegan un importante papel en el desarrollo de la placa arteriosclerótica. Estas modificaciones en el patrón bimodal de las causas de muerte en el LES son más importantes en países desarrollados. (15-21-22).

La inflamación crónica y las alteraciones inmunes pueden explicar el desarrollo precoz de arteriosclerosis en pacientes con LES. En una serie de pacientes jóvenes, la incidencia acumulada de angina o infarto del miocardio fue del 8% y más del 50% tenía tres o más factores de riesgo de coronariopatía (20-23). El riesgo de infarto del miocardio es 50 veces mayor en mujeres con LES, de 35-44 años, que en la población general (19-“17).

La edad y el tiempo de enfermedad son factores de riesgo que están en relación directa al daño vascular existente en estos pacientes y se suman otros importantes como hipertensión arterial, hipercolesterinemia, obesidad, Tiempo de enfermedad y el uso de dosis altas de glucocorticoides (5-18). Encontramos estos factores presentes como se muestra en la tabla 3, 4, 5, 6, 7, 8.

En nuestro estudio encontramos que el promedio de edad de las pacientes fue de 33 años y el tiempo de enfermedad máximo de 18 años, factores que contribuyen directamente

con el daño vascular posiblemente existente desde el inicio de la enfermedad. (9). Tabla 11.

La afección renal si bien en nuestro estudio no se encontró asociación con cardiopatía puede asociarse a hipertensión arterial y síndrome nefrótico que dan lugar a la aparición de dislipidemia, (10,11). Nosotros encontramos 16 pacientes con compromiso renal e hipertensión arterial, lo cual demuestra que nuestros pacientes también sufren de estos factores de riesgo. Tabla 12.

La obesidad, la alteración de la glicemia y el compromiso renal, pueden contribuir al incremento de enfermedad cardiovascular observada en los pacientes con LES (12). En nuestro trabajo encontramos que efectivamente hay pacientes con diagnóstico de LES que tienen estos factores, que sumados a otros, son determinantes para complicaciones que se dan después de años del diagnóstico. Tabla 9.

Petri et al (11-13) demostraron que los glucocorticoides pueden acelerar el desarrollo de la arterioesclerosis aumentando o favoreciendo el desarrollo de tres factores de riesgo, como son la hipertensión arterial, la dislipidemia y la obesidad.

El tratamiento con glucocorticoides se asocio a un aumento de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y disminución de lipoproteínas de alta densidad (16); además estos medicamentos pueden generar alteraciones musculoesqueléticas que disminuyen la actividad física de estos pacientes. Cerca del 40 % de las enfermas tienen hipercolesterinemia sostenida a los tres años del diagnóstico (16). Esta misma observación encontramos en nuestra serie de pacientes aunque no fue significativa esta relación. Tabla 14.

La arteriosclerosis subclínica está asociada con mayor tiempo de enfermedad, hipertensión arterial, hipercolesterinemia, y uso de glucocorticoides (14-17). Nosotros encontramos estos cuatro factores de riesgo presentes en nuestros pacientes.

La duración de la enfermedad, así como la duración del tratamiento con glucocorticoides se encuentran relacionados con alto riesgo de compromiso cardiovascular, todos nuestros pacientes recibieron dosis altas de glucocorticoides por tiempo prolongado por lo tanto estos datos apuntan a que la enfermedad vascular se ve favorecida en este grupo de pacientes(11-13).

El porcentaje de pacientes con nefritis lúpica asociada a hipertensión arterial es alto, la glomerulonefritis proliferativa difusa, con altos índices de actividad y cronicidad, son factores de compromiso cardiovascular (6-8). Nosotros encontramos un porcentaje significativo de pacientes con compromiso renal.

El riesgo calculado esperado de cada individuo para padecer infarto agudo de miocardio es de 0.09; de 0.27 para accidente cerebrovascular; de 0.07 para enfermedad coronaria (15-16). En los pacientes con LES este riesgo se eleva considerablemente.

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos se asocia con fenómenos tromboticos arteriales y venosos, accidentes cerebro vasculares en pacientes con LES asociado a síndrome antifosfolipidico (2). En el presente trabajo nosotros no encontramos diferencia estadística pero varios estudios han encontrado una asociación entre los anticuerpos antifosfolipidicos y la presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con LES.

Es de suma importancia resaltar otros factores del entorno del paciente que pueden tener gran relevancia en el curso de la enfermedad. Según raza y nivel socioeconómico se ha observado mejor evolución en pacientes caucásicos que en los de otras razas, lo cual puede deberse no solamente a factores genéticos determinantes de la susceptibilidad y la expresión clínica del LES, sino también a diferencias en educación, nivel socioeconómico, contención psicosocial, acceso a los servicios de salud y calidad de la atención medica. Diversos estudios han demostrado que el efecto negativo de la raza desaparece y el del bajo nivel socioeconómico se refuerza, cuando estas variables se analizan en modelos multivariados.

La pobreza puede tener gran influencia en el pronóstico del LES en las comunidades latinoamericanas que viven en sus países de origen y en los Estados Unidos.

Alarcón y colaboradores demostraron que el factor más importante que determina mortalidad temprana en el LES es la pobreza y no la raza o etnia. (1-2-3)

De la misma manera que sucede con otras minorías étnicas que viven en los Estados Unidos, como la afroamericana y la asiática, el número de muertes debidas al LES entre los hispanos de bajo nivel educativo podría estar subestimada debido a registros

incompletos de las causas de muerte y de la misma enfermedad; además el limitado acceso a los servicios de salud podría influir negativamente en las oportunidades diagnósticas y terapéuticas de estos pacientes.

Por otra parte, se ha visto que las tasas de mortalidad muestran una variación regional en los Estados Unidos que refleja diferencias geográficas en el nivel socioeconómico y en la distribución de la población hispana. Confirmando estos datos, la mortalidad observada en la cohorte del GLADEL se asocio con un menor nivel socioeconómico y la carencia de cobertura médica. No se encontraron diferencias en la supervivencia entre pacientes de raza blanca y los de otras razas diferentes. Sin embargo, en estos últimos el LES se inicio mas tempranamente y los pacientes murieron más jóvenes. Como se analiza más adelante, las causas de muerte también pueden ser diferentes entre los diversos grupos étnicos y esto seguramente está relacionado con la realidad socioeconómica que caracteriza a cada uno de ellos. (2-3)

Varios estudios que utilizaban instrumentos genéricos o específicos de artritis reumatoide evaluaron la percepción que los pacientes con LES tienen de su salud y de los aspectos no médicos relacionados con sus vidas cotidianas y demostraron alteraciones en las esferas física, psicológica y social. Se requieren sin embargo, instrumentos que consideren la alta prevalencia de LES en mujeres en edad fértil y su variada expresión clínica, tanto en lo que respecta a la actividad como al daño irreversible, así como las diferencias culturales que caracterizan a los diferentes grupos étnicos.

Recientemente, un grupo de investigadores holandeses desarrollo y valido un cuestionario especifico para LES que mide la presencia y el impacto de los síntomas relacionados con la enfermedad y el tratamiento, sobre la calidad de vida en los enfermos. La futura aplicación de instrumentos específicos ayudara a comprender más profundamente como esta enfermedad afecta la vida personal, social y laboral de quienes la padecen. (18)

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES



CONCLUSIONES

Primera: Los principales factores de riesgo de compromiso cardiovascular encontrados en nuestro estudio fueron: tiempo de enfermedad mayor de 10 años (OR=4.6), hipertensión arterial (OR=8.4), disminución de los niveles séricos de colesterol HDL (OR=5.3), obesidad (OR=4.4), y uso de dosis altas de glucocorticoides (OR=4.6).

Segunda: Existe diferencia significativa entre los pacientes considerados casos y los pacientes considerados controles, en relación a factores de riesgo cardiovascular.



RECOMENDACIONES

Primera: Tener en cuenta que los pacientes con diagnóstico de LES tienen un alto riesgo de compromiso cardiovascular secundario a factores de riesgo casi no prevenibles y que posiblemente se evidencien con el tiempo.

Segunda: El día que se conozca la etiología de esta enfermedad en el futuro posiblemente ya no se evaluarían estos factores por cortarse la cadena de sucesos que conllevan a la progresión de la enfermedad.



BIBLIOGRAFÍA

1. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II Predictor Variables for Mortality. *J Rheumatol* 1995; 22: 1265-70.
2. Alarcon GS, McGwin G, Uribe A et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health related quality of life early in the disease course. *Arthritis Rheum* 2004;51:465-74.
3. Bjornadal L, Yin L, Granath F et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95 *J Rheumatol* 2004;31:713-9.
4. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallet DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:2137-43.
5. Cook RJ, prediction of short term mortality in systemic erythematosus with dependent measures of disease activity. *J Rheumatol* 2000;27:1892-5..
6. Doria A, Shoenfeld Y, Whu Ret al. Risk factors for subclinical Atherosclerosis in a prospective cohort of patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1071-7.
7. Drenkard C, Villa AR, Alarcon Segovia D, Perez-Vasquez ME. Influence of the Anti phospholipid síndrome in the survival of patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:1067-72
8. Drenkard, C. Vasculitis in SLE. *Lupus* 6: 235-42;1997
9. Gladman DD-Petri: Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 7:402-408,1995.
10. Kao AH, Sabatine JM, Manzi S. Update on Vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Op Rheum* 2003; 15: 519-27.
11. Karen H Costenbader, Peter H Schur, Peter H Schur. Coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rev/2008,4(2)*, 116-122.
12. Karrar, A. Coronary artery disease in SLE: a review of the literature. *Seminars in Arthritis. Seminars in Arthritis and rheumatism* 30(6): 436-443; 2001
13. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women whit systemic Lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study, *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-15.

14. Moder, Kevin G. Cardiac involvement in SLE. *Mayo Clinic Proceedings* 74(3):275-84;1999.
15. Nihoyannopoulos, P. Anormalidades Cardiacas en LES. *Circulation* 82(2): 145-52; 1990.
16. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC, 1992. Risk factors for coronary Artery Disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93: 513-9.
17. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins lupus Cohort. *Lupus* 2000;9: 170-5.
18. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with Systemic lupus erythematosus, Ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics." *Medicine (Baltimore)* 2004;83:1-17.
19. Roldan, C.A. An Echocardiografic study of valvular heart disease associated with SLE. *New Engl J Med* 335 (19): 1424-29; 1996.
20. Sasson Z, Rasooly Y, Chow CW, Marshall S, Urowitz MB: Impairment of left ventricular diastolic function in systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol* 69:1629-1634,1992
21. Tan EM, Cohen AS, Fries JE et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-1277,1982.
22. Trager J. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Op Rheumtol* 2001;13:345-51.
23. Uramoto KM, Mitchet CJ, Thumboo J et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus. 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 46-50.
24. Urowitz MB, The bimodal mortality y pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60:221-5.
25. Wallace DJ, Podell T, Weiner J et al. Systemic lupus erythematosus-survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* 1984;245: 934-8.
26. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:338-46.

ANEXOS



ANEXO 01

FICHA RECOLECCIÓN DE DATOS DE HISTORIAS CLÍNICAS

- | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 1. Ficha N°: | 2. H.C.: | 3. Fecha de Dx: |
| 4. Edad: | 5. TE: | 6. Ocupación: |
| 7. Antecedente famil: | 8. Condición social:
previo: | 9. Raza: |
| 10. DX | Fecha: | |
| 11. N° de hospitalizaciones | 12. Edad de inicio de enf. | |
| 13. TE al momento del Dx: | 14. Dx previo: | Lugar: |
| 15. RP previo: | AINES PDN Nada Otros | |
| 16. Criterios de ara inicio: | 17. Criterio de ara total: | |
| 18. Síntomas generales: 01) fiebre: | 02) Baja de peso: | |
| 03) Anorexia: | 04) Malestar general: | 05) Artralgia: |
| 06) Mialgias: | 07) Debilidad muscular: | 08) Xeroftalmia: |
| 09) Xerostemia: | 10) Ulceras orales: | 11) Fotosensibilidad: |
| 12) Dolor pleural: | 13) Dolor precordial: | 14) Disnea: |
| 15) Tos: | 16) Palpitaciones: | 17) Dolor Abdominal: |
| 18) Diarrea:
Epidastralgia: | 19) Vómitos: | 20) |
| 21) Disuria:
espumosa: | 22) Oliguria: | 23) Orina |
| 24) Amenorrea: | 25) Oligomenorrea: | 26) Alopecia: |
| 27) Cefalea: | 28) Gestación: | 29) PARA: |
| 30) Anticoncepción: | 31) Otros: | |
| Signos: 01) Rash malar | 02) Les sub agudo | 03) Rash morbiliforme |
| 04) Livede reticularis
Digital: | 05) Fenómeno de raynaud | 06) Ulc. |
| 07) Vasculitis dérmica | 08) Miositis | 09) Arofia musc: |
| 10) Adenomegalias | 11) Edemas | 12) Muguet |
| 13) Bocio | 14) Coma | 15) Psicosis |
| 16) Convulsiones | 17) | 18) Signos de focalización |

19) Otros:

20) Artritis: Tipo: M.O.P. Entesitis 21) Tendinitis Bursitis

22) Respiratorio: DMV Frote P.: Crepitas: Otros:

23) Abdomen: hepatomegalia Esplenomegalia Ascitis Otros

24) CV: frote pericárdico Soplo Arritmia ICC Otros

25) Compromiso motor hemiparesia Paraparedia Neuropatiap eriferi.

26) Comp. Sensitivo: parestesias Hipoestesias Otros:

Laboratorio: hematocrito Reticulocitos Coombs Aglog

Linfocitos Plaquetas Hemoglob Leucocitos VSG

AAN título patrón LE FR C3 C4

DNAn SM VDRL TP

Bilirrubinas Albumina Globulina Colesterol

Orina Leucocituria Hamaturia Cilindruria Urea

Creatinina Depuración de crea Proteinuria 24 horas

Indice de actividad:

Indice de cronicidad:

Tratamiento inicial:

Aines PDN CFA 1961 AZA Otros:

ANEXO 02

PROYECTO DE INVESTIGACION



Universidad Católica de Santa María

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

Escuela de Postgrado



Factores de Riesgo de Compromiso Cardíaco en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Proyecto de Tesis presentada por:

MAGISTER ALEJANDRO RUTHBALDO MIRANDA PINTO

Para optar el Grado Académico de Doctor en Medicina

Arequipa - Perú

2010

I PREÁMBULO

Lupus eritematoso sistémico

En el LES, las características “diferenciadas” que raras veces se ven en las otras enfermedades del tejido conjuntivo son glomerulonefritis, compromiso dérmico, compromiso pulmonar, compromiso cardiaco, enfermedad del sistema nervioso central y varias citopenias como anemia hemolítica Coombs positiva, leucopenia y trombocitopenia. Todas ellas son muy raras en la esclerosis sistémica, AR y PM/DM. La pleuropericarditis y la peritonitis son más frecuentes en el LES, pero se pueden encontrar en grado variable en otras enfermedades reumáticas sistémicas. Serológicamente, los anticuerpos contra el DNA de doble cadena, contra el Sm, y contra las proteínas P ribosomales se encuentran casi exclusivamente en el LES, en tanto que los anticuerpos precipitantes contra U1RNP, Ro (SSA) y La (SS-B), que están presentes en conjunto en 85% de los pacientes con LES, se encuentran también en otras enfermedades reumáticas. Los anticuerpos precipitantes contra Ro (SSA) y La (SSB) se encuentran más frecuentemente en el síndrome de Sjögren primario que en LES. Hay numerosas combinaciones de estos hallazgos clínicos en asociación con diversos autoanticuerpos que establecerían definitivamente el diagnóstico de LES.

Inicialmente los pacientes con LES fallecían por la actividad de la enfermedad ya que esta muchas veces comprometía varios órganos y sistemas a la vez, posteriormente la causa principal de fallecimiento de este grupo de pacientes estaba relacionada con el tratamiento el cual ocasionaba severa inmunosupresión y predisponía al paciente a procesos infecciosos que finalmente conducían al fallecimiento, actualmente con aparición de nuevos medicamentos se viene superando estas dos primeras causas de muerte, se está reportando cada vez otras causas como por ejemplo el compromiso cardiovascular, esta es la razón fundamental que nos lleva a realizar el presente estudio.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

Conocer los factores de riesgo que participan en el compromiso cardiaco en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso atendidos en el Hospital Carlos Alberto Según Escobedo ESSALUD.

1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

A. ÁREA DEL CONOCIMIENTO:

- **Área General:** Ciencias de la Salud
- **Área Específica:** Medicina Humana
- **Especialidad:** Reumatología
- **Línea:** Lupus Eritematoso Sistémico

B. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	INDICADORES	VALOR O CATEGORÍA	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino / Femenino	Categoría Nominal
Edad	Fecha de nacimiento	Años	Numérica Discreta
Obesidad	IMC	Normal//obeso	Categórica Nominal
Presión arterial	Según H.CI	Normal/Hipertenso	Categórica Nominal
Colesterol total	Según H.CI	Normal/Alto	Categórica Nominal
HDL	Según H.CI	Normal/Bajo	Categórica Nominal

LDL	Según H.CI	Normal/Alto	Categórica Nominal
Triglicéridos	Según H.CI	Normal/Alto	Categórica Nominal
Dosis de Glucocorticoides	Según H.CI	Normal/Alto	Categórica nominal
Glicemia en Ayunas	Según H.CI	Normal/Elevado	Categórica Nominal
Tiempo de Enfermedad	Según H.CI	>10 años/ 10 años o menos	Categórica Nominal
Baja Actividad Física	Según H.CI	Presente/Ausente	Categórica Nominal
S. Antifosfolipidico	Según H.CI	Presente/Ausente	Categórica Nominal
Compromiso Renal	Según H.CI	Presente/Ausente	Categórica Nominal
Cardiopatía	Dx. Cardiológico	Normal / Anormal	Categórica Nominal

C. Interrogantes básicas:

- ¿Qué Factores de Riesgo Cardiovascular están asociados con el desarrollo de Cardiopatía en pacientes con LES en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo ESSALUD- Arequipa?
- ¿Qué Factores de Riesgo Propios del tratamiento de LES están asociados con el desarrollo de Cardiopatía en pacientes con LES en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo ESSALUD- Arequipa?

D TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se trata de una investigación retrospectiva relacional.

E...JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

En los últimos 50 años ha mejorado mucho la supervivencia de los pacientes diagnosticados de Lupus Eritematoso Sistémico, (LES) pero en el momento actual nos preocupa la aparición de complicaciones a más largo plazo, incluso en situación de inactividad de la enfermedad.

En 1970 Urowitz llamó la atención sobre una "curva bimodal" de morbimortalidad en el LES, estando motivada la mortalidad en fase tardía por causas cardiovasculares. Esta primera observación ha sido confirmada posteriormente por los estudios de múltiples autores. La relación entre el LES y la aparición de enfermedad arteriosclerótica precoz es pues un hecho conocido. Por otro lado en el momento actual es posible el desarrollo de una estrategia que nos permita la prevención, tanto primaria como secundaria del riesgo cardiovascular.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune, caracterizada por la producción de anticuerpos contra componentes del núcleo celular y un conjunto diverso de manifestaciones clínicas. El LES es principalmente una enfermedad de mujeres jóvenes. El pico de incidencia ocurre entre los 15 y 40 años de edad, durante los años reproductivos, con una proporción aproximada de mujeres a hombres de 5:1. Sin embargo, el inicio puede variar desde la infancia hasta la edad avanzada; en pacientes pediátricos y ancianos la proporción mujer a hombre es aproximadamente de 2:1. En una población general de pacientes ambulatorios, el LES afecta aproximadamente a 1 de cada 2000 individuos, aunque la prevalencia varía con la raza, etnia y estado socioeconómico.

El LES muestra una fuerte agregación familiar con una frecuencia mucho más elevada en los parientes de primer grado de los pacientes. Además, en familias extendidas el LES puede coexistir con otros trastornos autoinmunes como anemia hemolítica, tiroiditis y púrpura trombocitopenia idiopática. El LES ocurre en 25%-

50% de gemelos monocigotos y en 5% de gemelos dicigotos. A pesar de la influencia de la herencia, la mayoría de los casos se presentan en forma esporádica.

En esta oportunidad planteamos estudiar el compromiso orgánico en nuestros pacientes, especialmente en lo que se refiere al aparato cardiovascular para tener un conocimiento en relación al pronóstico y curso de la enfermedad.

En el país existen estudios que están relacionados con manifestaciones que comprometen el pericardio, el miocardio, válvulas y arterias coronarias (5), pero no estudios que evalúen los factores que contribuyen a este compromiso. En estudios internacionales se ha demostrado que el compromiso cardiaco de pacientes en las cuales se practica necropsia ha llegado a un 40-50% de pacientes y está relacionado con factores de riesgo: hipertensión, enfermedad arterial coronaria y corticoide. La insuficiencia cardiaca congestiva es del 10 al 30%, (5), (7), (9), (10). Otras alteraciones poco frecuentes son la cardiomiopatía, hipertrófica, disfunción ventricular izquierda.

Las manifestaciones clínicas de la Enfermedad cardiovascular en Lupus resultan de varios mecanismos fisiopatológicos: Arteriosclerosis, estados tromboclíticos relacionados a los anticuerpos antifosfolipídicos, vasculitis entre otros.

Lo trascendente del presente proyecto, es que inicialmente los pacientes con LES fallecían por el gran compromiso multisistémico que puede presentar esta enfermedad, posteriormente según los estudios, el porcentaje de fallecimientos se incrementó por los problemas infecciosos producto del tratamiento que se da en estos pacientes y en esta última década se está viendo que la causa de muerte además de la actividad y los procesos infecciosos está tomando importancia los problemas cardiovasculares relacionados con algunos factores de riesgo.

Dada la magnitud del estudio esperamos obtener resultados significativos que nos permitan una evaluación correcta de nuestra realidad y la comparación con otros grupos de trabajo, tanto nacionales como internacionales implicados en el manejo de este colectivo de pacientes.

Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) son un colectivo de pacientes, fundamentalmente mujeres jóvenes con arteriosclerosis prematura. Aunque su

supervivencia ha mejorado en los últimos 50 años, presentan un patrón bimodal de morbi-mortalidad, debiéndose la mortalidad tardía a causas cardiovasculares. Si bien las enfermedades autoinmunes son controladas por diversos especialistas, el control integral de su RCV solo puede ser realizado por internistas. El investigador responsable de este registro es la Dra. Luisa Micó. El registro incluye por el momento a 170 pacientes. Para introducir pacientes hay que registrarse con e-mail y una contraseña. El objetivo principal es la valoración integral del Riesgo Cardiovascular en pacientes con LES.

En este momento el Registro está pendiente de completar el estudio estadístico preliminar y prevé una ampliación de la base de datos para evaluar la evolución tras corrección de los factores de riesgo CV presentes e intervención terapéutica.



2. MARCO CONCEPTUAL

INMUNOPATOLOGÍA

Los hallazgos patológicos del LES se encuentran en todo el cuerpo y se manifiestan por inflamación, anormalidades de los vasos sanguíneos que comprenden una vasculopatía blanda y vasculitis, y depósito de complejos inmunes. La patología orgánica mejor caracterizada es la del riñón. Por microscopía de luz, electrónica y de inmunofluorescencia, el riñón en el LES muestra aumento de las células mesangiales y de la matriz mesangial, inflamación, proliferación celular, anormalidades de la membrana basal y depósitos de complejos inmunes. Estos depósitos están formados por inmunoglobulinas M, G y A (IgM, IgG e IgA) así como componentes del complemento. En la microscopía electrónica los depósitos pueden visualizarse en el mesangio así como en el lado subendotelial y subepitelial de la membrana basal glomerular.

Los hallazgos patológicos en el riñón se clasifican de acuerdo a esquemas de puntuación que proporcionan información para la estadificación clínica. El sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en la extensión y localización de los cambios proliferativos dentro de los glomérulos así como las alteraciones de la membrana basal. Estos patrones no son estáticos, pudiéndose observar transiciones entre las categorías. Un segundo sistema de clasificación se basa en los signos de actividad y cronicidad. Este sistema es útil para predecir el pronóstico, aunque se basa en indicadores inespecíficos. Las lesiones cutáneas del LES muestran inflamación y degeneración en la unión dermoepidérmica siendo la capa basal o germinal el sitio primario del daño. En estas lesiones se pueden detectar con microscopía de inmunofluorescencia depósitos granulares de IgG así como componentes del complemento con un patrón semejante a una banda. La vasculitis necrosante que involucra vasos de pequeño y mediano calibre puede causar también las lesiones cutáneas.

Otros órganos y sistemas afectados por el LES generalmente muestran inflamación inespecífica o anormalidades de los vasos, aunque algunas veces los hallazgos patológicos son mínimos. Por ejemplo, a pesar de las manifestaciones clínicas variadas e impresionantes de la afección del sistema nervioso central, los únicos hallazgos son micro infartos corticales y una vasculopatía blanda con cambios

degenerativos o proliferativos; sólo raras veces se encuentra inflamación y necrosis indicativa de vasculitis.

El corazón puede mostrar también focos inespecíficos de inflamación en el pericardio, miocardio y endocardio, inclusive en ausencia de manifestaciones clínicamente significativas. La endocarditis verrucosa, conocida como endocarditis de Libman-Sacks, es un hallazgo patológico clásico del LES y se manifiesta por vegetaciones, más frecuentemente en la válvula mitral. Estas vegetaciones están formadas por acúmulos de complejos inmunes, células inflamatorias, fibrina y restos necróticos.

Clasificación histológica de la nefritis lúpica

Índice de actividad	Índice de cronicidad
Cambios proliferativos	Glomérulos esclerosados
Necrosis/Cariorrhexis	Medias lunas fibrosas
Medias lunas celulares	Atrofia celular
Infiltración por leucocitos	Fibrosis intersticial
Trombos hialinos	
Inflamación intersticial	

La vasculopatía oclusiva causa trombosis venosa y arterial y es un hallazgo patológico frecuente. Aunque la coagulación puede ser una secuela de la inflamación, los autoanticuerpos dirigidos contra los componentes del sistema de la coagulación pueden precipitar también eventos trombóticos directamente. Los más notables de estos son llamados anticuerpos antifosfolípidos. Estos anticuerpos son parte de la gama de anticoagulantes lúpicos que se unen a complejos de fosfolípidos en asociación con la proteína sérica β 2-glicoproteína 1. Las anomalías de los vasos en el LES pueden ser también resultado del aumento de la adhesión de las células endoteliales, por un mecanismo análogo a la reacción de Schwartzman.

Otros hallazgos patológicos prominentes del LES tienen una relación incierta con la inflamación. Los pacientes con enfermedad de larga evolución, incluyendo mujeres sin los factores de riesgo habituales de enfermedad cardiovascular, desarrollan frecuentemente aterosclerosis. No es claro si estas lesiones son resultado de anormalidades metabólicas inducidas por esteroides, hipertensión, o cambios vasculares causados por una carga crónica de complejos inmunes. En forma similar, la osteonecrosis, así como la neurodegeneración en pacientes con enfermedad crónica severa, pueden originarse en vasculopatía, efectos secundarios de medicamentos o daños inmunológicos persistentes.

Inmunopatogenia de Los anticuerpos antinucleares

La alteración inmunológica central en los pacientes con LES es la producción de autoanticuerpos. Estos anticuerpos están dirigidos contra diversas moléculas propias del núcleo y citoplasma de las células, así como de su superficie. Además, el suero de LES contiene anticuerpos contra moléculas solubles como IgG y factores de coagulación. Debido a la amplia gama de blancos antigénicos, el LES se clasifica como una enfermedad de autoinmunidad generalizada.

Entre los autoanticuerpos expresados en el suero de los 4 pacientes, los que van dirigidos contra componentes del núcleo celular (anticuerpos antinucleares o ANA) son los más característicos del LES y se encuentran en más de 95% de los pacientes. Estos anticuerpos se unen a DNA, RNA, proteínas nucleares y complejos de proteínas y ácidos nucleicos. Muchas de estas moléculas autoantigénicas están altamente conservadas en los mamíferos porque tienen un papel clave en el metabolismo celular.

Entre las especificidades de los ANA del LES, dos de ellas parecen únicas de la enfermedad. Los anticuerpos contra el DNA de doble cadena (ds) y contra un complejo de RNA-proteína llamado Sm se encuentran esencialmente sólo en pacientes con LES y están incluidos como criterios serológicos en la clasificación del LES. Aun cuando los anticuerpos anti-DNA y anti-Sm son marcadores serológicos, difieren significativamente en su patrón de expresión y asociaciones clínicas. Estos anticuerpos son producidos independientemente por los pacientes y aunque los niveles

de anti-DNA frecuentemente fluctúan con el tiempo e inclusive pueden desaparecer, los niveles de anti-Sm permanecen más constantes.

La respuesta anti-Sm y anti-DNA difiere también en la naturaleza de sus antígenos blanco. El antígeno Sm, que es una ribonucleoproteína nuclear pequeña (snRNP), está compuesta por un conjunto único de moléculas de RNA ricas en uridina (U1, U2, U4, U5, U6) unidas a un grupo común de proteínas centrales, así como proteínas únicas asociadas específicamente a las moléculas de RNA. En tanto que los anticuerpos anti-DNA reaccionan contra una determinante del ácido nucleico conservada que se encuentra presente en el DNA, los anticuerpos anti-Sm se dirigen específicamente contra proteínas del snRNP (b, B', D y E) y no contra el RNA.

Tal vez la característica más notable de la respuesta anti-DNA es su asociación a eventos inmunopatológicos en el LES—en particular glomerulonefritis. Este papel se ha establecido por la correlación de los niveles séricos de anti-DNA con periodos de actividad de la enfermedad, el aislamiento de anti-DNA de eluidos glomerulares de pacientes con nefritis activa, y la inducción de nefritis administrando anticuerpos anti-DNA en animales normales. Sin embargo, la relación entre los niveles de anti-DNA y la enfermedad renal activa no es invariable; algunos pacientes con nefritis activa pueden carecer de anticuerpos anti-DNA en el suero, mientras que otros con niveles elevados de anti-DNA son clínicamente discordantes y escapan a la nefritis.

La ocurrencia de nefritis sin anticuerpos anti-DNA puede explicarse por la patogenicidad de otras especificidades de autoanticuerpos (p.ej., anti-Ro, anti-Sm). La situación inversa de latencia clínica a pesar de actividad serológica ha sugerido que sólo algunos anticuerpos anti-DNA provocan glomerulonefritis. Los estudios para delinear la base de la patogenia renal se enfocaron inicialmente en el papel respectivo de los anticuerpos contra el DNA de una cadena (ss) y contra el dsDNA. En tanto que los anticuerpos anti-dsDNA son esencialmente exclusivos del LES, los anticuerpos antissDNA tienen una expresión más amplia en las enfermedades inflamatorias e infecciosas. Sin embargo, ambas especificidades coexisten frecuentemente en el LES, porque muchos anticuerpos anti-DNA se unen a determinantes antigénicas comunes presentes tanto en el ssDNA como en el dsDNA. Puesto que en los fluidos renales se encuentra actividad de anticuerpos contra ambas formas de DNA, parece probable que

aunque los anticuerpos anti-dsDNA diagnósticamente importantes son patógenos, los anticuerpos contra ssDNA pueden también tener un papel patogénico similar.

Los estudios que correlacionan las propiedades inmunoquímicas de los anticuerpos anti-DNA con la nefritis sugieren que varias características, incluyendo el isotipo, la capacidad para fijar complemento y la capacidad para unirse a preparaciones glomerulares, favorecen la patogenicidad. Aun cuando se han desarrollado ensayos para detectar estas propiedades, no se utilizan rutinariamente en la monitorización clínica. De hecho, la mayoría de ensayos para anti-DNA están diseñados por su utilidad en el diagnóstico más que para valorar la actividad de la enfermedad. En contraste con su papel en la nefritis, los anticuerpos anti-DNA no se han asociado claramente a otros eventos clínicos.

Aunque muchos ANA no se han valorado adecuadamente en busca de patogenicidad, existen evidencias de que ciertos autoanticuerpos diferentes al anti-DNA tienen un impacto clínico. Las asociaciones de otros autoanticuerpos a eventos de la enfermedad incluyen los anticuerpos contra las proteínas P ribosomales (anti-P) con la enfermedad neuropsiquiátrica y la hepatitis; los anticuerpos anti-Ro con el lupus neonatal y el lupus cutáneo subagudo; los anticuerpos contra los fosfolípidos con la trombosis vascular, trombocitopenia y aborto recurrente; y los anticuerpos contra células de la sangre con citopenias específicas.

La contribución de los ANA a los eventos clínicos en el LES ha sido difícil de entender ya que la localización intracelular de los antígenos blanco debería protegerlos de la interacción con los anticuerpos. Sin embargo, la localización de estos antígenos puede no ser fija y algunos pueden translocarse a la membrana y ser accesibles al ataque por los anticuerpos; por ejemplo, el daño a las células por la radiación ultravioleta puede llevar a este movimiento. Sin embargo, existen algunas evidencias que sugieren que los ANA pueden entrar a las células, unirse a los antígenos nucleares, y perturbar la función celular.

De los eventos clínicos del LES, la nefritis ha sido la más intensamente estudiada en sus mecanismos, por el impacto de la enfermedad renal en la morbilidad y mortalidad. Las observaciones clínicas sugieren fuertemente que la enfermedad renal del LES es resultado del depósito de complejos inmunes que contienen anti-DNA, ya que la

nefritis activa se caracteriza por niveles elevados de anti-DNA con una disminución correspondiente del complemento hemolítico total. Además, puesto que los anticuerpos anti-DNA muestran preferencia por depositarse en el riñón, estos hallazgos sugieren que los complejos inmunes DNA-antiDNA son especies patogénicas importantes.

Aun cuando la lesión renal en el LES puede resultar de complejos inmunes que contienen anti-DNA, ha sido difícil caracterizar los constituyentes de los complejos circulantes por su baja concentración en el suero. La formación de complejos inmunes in situ, más que en la circulación, podría explicar la escasez de complejos DNA-anti-DNA en el suero. De acuerdo a este mecanismo, los complejos inmunes se ensamblarían en el riñón en fragmentos de DNA adheridos a la membrana basal glomerular. Estos fragmentos de DNA pueden estar unidos a listonas, que también se unen con fuerza a sitios glomerulares.

Otro mecanismo por el cual los anticuerpos anti-DNA pueden mediar la nefritis es la interacción directa con antígenos glomerulares. Muchos anticuerpos anti-DNA son poliespecíficos e interactúan con moléculas diferentes al DNA. Entre sus interacciones, los anticuerpos anti-DNA pueden unirse al heparan sulfato y a la laminina, dos constituyentes glomerulares. La unión de los anticuerpos antiDNA en estas moléculas podría activar directamente el complemento e inducir daño inflamatorio local; esta unión podría también anclar complejos inmunes en el riñón, sea que se formen en la circulación o in situ.

La patogenia de otras manifestaciones del LES se comprende menos, aunque el depósito de complejos inmunes en sitios relevantes se ha considerado generalmente como un mecanismo probable. Ciertamente, la frecuente asociación de niveles disminuidos de complemento y signos de vasculitis en el LES activo sugieren que los complejos inmunes son agentes importantes para iniciar o exacerbar el daño a órganos. Estas consideraciones no excluyen la posibilidad de que el daño tisular sea resultado de citotoxicidad mediada por células o de ataque directo por los anticuerpos a los tejidos blanco.

Determinantes de la susceptibilidad a La enfermedad

Los estudios en pacientes sugieren que el LES es causado por alteraciones inmunológicas genéticamente determinadas que pueden ser precipitadas por factores exógenos y endógenos. En tanto que la predisposición a la enfermedad es hereditaria, es probable que sea multigénica e involucre diferentes conjuntos de genes en distintos individuos. El análisis de la susceptibilidad genética se ha basado principalmente en la búsqueda de polimorfismos genéticos que ocurren con mayor frecuencia en los pacientes que en los controles. La mayoría de los marcadores probados han involucrado genes de fenómenos de respuesta inmune.

De estos elementos genéticos, el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) ha sido estudiado más intensamente en su contribución al LES humano. Utilizando diversos marcadores de genes del CPH, los estudios basados en población indican que la susceptibilidad al LES, como muchas otras enfermedades autoinmunes en humanos, involucra polimorfismos de genes de la clase II. Se ha observado frecuentemente asociación del HLA-DR2 y DR3 (y subespecificidades recientemente definidas) con el LES, teniendo estos alelos un riesgo relativo de enfermedad de 2 a 5.

Sin embargo, este análisis de asociación de genes del CPH es complicado por la existencia de haplotipos HLA extendidos en los cuales los genes de clase II están en desequilibrio de unión con otros genes de susceptibilidad. Puesto que el CPH es rico en genes de elementos del sistema inmunológico, la asociación de enfermedad con un marcador de clase II no denota una anomalía funcional que favorezca la patogenia. De hecho, ha sido difícil conceptualizar la contribución de los genes de clase II para la susceptibilidad al LES porque estos genes regulan respuestas específicas del antígeno, en tanto que el LES se caracteriza por respuestas a autoantígenos de secuencias y estructura no relacionadas.

A diferencia con el papel incierto en la susceptibilidad a la enfermedad, los genes de clase II parecen ejercer una influencia más decisiva sobre la producción de determinados ANA. La respuesta a varios autoantígenos se ha asociado a alelos determinados de clase II, así como a secuencias cortas de aminoácidos en diferentes especificidades de clase II: estas secuencias, que denotan epítopes compartidos, pueden influir sobre las

respuestas específicas del antígeno en virtud de su localización en puntos de contacto de las moléculas de clase II con péptidos procesados.

Entre otros sistemas de genes del CPH, las deficiencias hereditarias del complemento influyen también sobre la susceptibilidad a la enfermedad. Como las moléculas de clase I y de clase II, los componentes del complemento, en especial C4a y C4b, muestran un notable polimorfismo genético, observándose frecuentemente deficiencias de moléculas C4a (alelos nulos) en la población. Hasta 80% de los pacientes con LES tienen alelos nulos, independientemente de sus antecedentes étnicos, confiriendo la deficiencia homocigota de C4a un alto riesgo de LES. Puesto que los alelos nulos de C4a son parte de un haplotipo HLA extendido con los marcadores HLA-B8 y DR3, la influencia de estos alelos de clase I y de clase II de susceptibilidad a la enfermedad pueden reflejar desequilibrio de unión con la deficiencia del complemento. El LES se asocia también a la deficiencia hereditaria de C1q, C1r/s y C2.

La asociación del LES con deficiencias hereditarias del complemento puede parecer sorprendente por la prominencia de los depósitos de complejos inmunes y el consumo del complemento en esta enfermedad. Sin embargo, una disminución de la actividad del complemento podrían favorecer la susceptibilidad a la enfermedad, alterando la neutralización y depuración de antígenos extraños. Con una carga persistente de antígenos, el sistema inmunológico podría ser excesivamente estimulado, permitiendo la emergencia de autorreactividad. Puesto que C4a y C4b difieren en su interacción con antígenos de acuerdo a su composición química, la ausencia de cualquiera de estas moléculas puede crear un estado de deficiencia selectiva, sin poner en riesgo las defensas del huésped.

También se han investigado los sistemas de genes de inmunoglobulinas (Ig) y de receptores de las células T (RCT) como posibles factores de susceptibilidad del LES, aunque en vista de la enorme diversidad inherente a los sistemas de Ig y RCT, parecería poco probable que los polimorfismos de genes estructurales pudieran favorecer la autoinmunidad. Sin embargo, en estudios de población se ha demostrado asociación del LES con un polimorfismo en los genes de la cadena α del receptor de la célula T. Además, la producción de ciertos autoanticuerpos, incluyendo anti-Ro, parece relacionada con el locus de la cadena β del receptor de la célula T. Estas

observaciones sugieren que el conjunto de RCT expresados por un individuo pueden estar genéticamente restringidos y podrían afectar la generación de células T que reconocen lo propio. Es menos clara la contribución de los genes de Iga una diátesis lúpica, aunque los estudios de alotipos de cadenas pesadas sugieren que los pacientes pueden expresar preferentemente ciertos marcadores Gm.

Alteraciones de Las células inmunológicas

La producción de auto anticuerpos en el LES ocurre en circunstancias de alteraciones generalizadas de las células inmunológicas que involucran a las células B, a las células T y a las líneas monolíticas. En conjunto, estas alteraciones de las células inmunológicas parecen favorecer la hiperreactividad de las células B que conduce a hiperglobulinemia, aumento del número células que producen anticuerpos, e incremento de la respuesta a diversos antígenos, tanto propios como extraños. La activación policlonal generalizada de células B parece suficiente para inducir ciertos autoanticuerpos, puesto que la magnitud de estas respuestas es proporcional al grado de hiperglobulinemia. También se observa inducción de anticuerpos anti-DNA por la activación policlonal en ratones normales tratados con lipopolisacáridos, un mitógeno de las células B, que refleja la presencia de una gran población precursora de los llamados autoanticuerpos naturales en el repertorio de células B normales. Estos anticuerpos IgM se unen poliespecíficamente tanto a antígenos extraños como propios, y generalmente no se consideran patogénicos. Aun cuando la activación inespecífica puede provocar ciertas respuestas de ANA, no parece ser el mecanismo principal para inducir anticuerpos patogénicos, especialmente anti DNA. Los niveles de estos anticuerpos exceden con mucho el grado de hiperglobulinemia. Además, los anticuerpos anti DNA tienen características que inician la selección del antígeno in vivo por un mecanismo dirigido por el receptor— sobre todo las mutaciones somáticas de regiones variables del tipo de reemplazo. Estas mutaciones pueden producir cambios de secuencias en las regiones que determinan la complementariedad de un anticuerpo, aumentando la actividad de unión al DNA y la especificidad al dsDNA.

La capacidad del DNA para dirigir la producción de autoanticuerpos en el LES contrasta con la pobre inmunogenicidad del DNA mamífero cuando se administra a animales normales. Esta discrepancia sugiere que los pacientes con LES tienen una

capacidad única para responder al DNA o que están expuestos al DNA en una forma mucho más inmunogénica que las preparaciones utilizadas para la inmunización experimental. Este DNA puede ser en forma de nucleosomas con actividad inmunológica aumentada y que parecen estimular ciertos ANA durante la evolución de la enfermedad. Alternativamente, el DNA bacteriano o viral puede estimular esta respuesta porque contiene secuencias ausentes en el huésped y que por lo tanto son inmunogénicas.

La especificidad de los ANA dirigidos contra las proteínas nucleares apoya la hipótesis de que estas respuestas son dirigidas por el antígeno, ya que estos anticuerpos se unen a múltiples determinantes independientes que se encuentran en diferentes regiones de estas proteínas. A este respecto, las respuestas de ANA semejan las inducidas durante la inmunización experimental. Sin embargo, las respuestas espontáneas de ANA pueden diferir de las respuestas inducidas en los animales normales, por su especificidad por determinantes antigénicos de significado funcional (p.ej., sitios catalíticos de enzimas), así como su capacidad para unirse a péptidos lineales muy cortos.

El patrón de unión a los ANA minimiza la posibilidad de que el mimetismo molecular sea la etiología exclusiva de la autoinmunidad en el LES. De acuerdo a este mecanismo, la producción de autoanticuerpos podría ser estimulada por un antígeno extraño que tuviera una secuencia de aminoácidos o una estructura antigénica semejante a una molécula propia. Este tipo de reacción cruzada se ha planteado en muchas enfermedades autoinmunes diferentes, y se ha sugerido en el LES debido a la similitud de la secuencia entre ciertos antígenos nucleares y proteínas virales y bacterianas (p.ej., la proteína Ro y la proteína de la nucleocápside del virus de la estomatitis vesicular).

Sin embargo, si los autoanticuerpos del LES fueran resultado del mimetismo molecular, se esperaría que se unieran a antígenos propios únicamente en los sitios de homología con los antígenos extraños, en lugar de toda la molécula, como se ha observado. Estos argumentos sugieren que el antígeno propio, más que el mimetismo, mantiene la producción de autoanticuerpos pero no elimina la posibilidad de que una respuesta cruzada a antígenos extraños inicie una respuesta de ANA. Por lo tanto, el antígeno extraño puede inducir una población de células B que se unen tanto al

antígeno extraño como al antígeno propio. Estas células B podrían procesar el antígeno propio y presentar determinantes que no están sometidas a tolerancia, y por lo tanto, son capaces de estimular respuestas de células 1 autorreactivas.

Los estudios que analizan la genética del LES y el patrón de producción de ANA sugieren fuertemente que las células T son cruciales en la patogenia de la enfermedad. En los modelos murinos de lupus, la depleción de células T de ayuda mediante tratamiento con anticuerpos monoclonales suprime la producción de autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Sin embargo no se ha dilucidado la naturaleza de las células T que ayudan a la respuesta de ANA, los mecanismos por los cuales escapan a la tolerancia y el proceso de presentación de los antígenos propios. De hecho, no es claro si el antígeno propio es de fuentes endógenas, o si primero es liberado de células dañadas o que están a punto de morir y luego es procesado y presentado por las células convencionales presentadoras de antígenos.

La ayuda de las células T en las respuestas de autoanticuerpos puede diferir de las respuestas convencionales por la naturaleza fisicoquímica de los antígenos. La mayoría de antígenos del LES existe en forma de complejos o de partículas, como nucleosomas, que contienen múltiples especies de proteínas y ácidos nucleicos. Debido a que estos antígenos pueden precipitar eficazmente la activación de las células B por su unión multivalente, la respuesta de ayuda de las células 1 podría llevarse a cabo por células T activadas inespecíficamente. Alternativamente, se podría inducir la reactividad de las células T contra una proteína en un complejo, permitiendo que una sola célula T de ayuda colabore con las células B por múltiples determinantes de proteínas y ácidos nucleicos.

Eventos precipitantes

Aun cuando la herencia y el entorno hormonal pueden crear una predisposición hacia el LES, el inicio de la enfermedad y su variación temporal en intensidad probablemente es el resultado de factores ambientales y otros factores exógenos. Entre estas posibles influencias se encuentran:

Los agentes infecciosos, que pueden inducir respuestas específicas por mimetismo molecular y perturbar la inmunorregulación global; el estrés, que puede provocar cambios neuroendocrinos que afectan la función de las células inmunológicas; la

dieta, que puede afectar la producción de mediadores inflamatorios; las toxinas, incluyendo los fármacos, que pueden modificar las respuestas celulares y la inmunogenicidad de los antígenos propios; y los agentes físicos como la luz del sol, que puede producir inflamación y daño tisular. La convergencia de estos factores en un individuo predispuesto probablemente es muy variable, y podría ser otra explicación de la heterogeneidad de la enfermedad, así como sus periodos alternantes de actividad y remisión.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LABORATORIO

Las diversas manifestaciones clínicas en la presentación o en cualquier momento de la evolución del lupus eritematoso sistémico (LES): malestar general, la fatiga, la fiebre y la pérdida de peso son manifestaciones inespecíficas que afectan a la mayoría de los pacientes en algún momento de la evolución. A pesar de su frecuencia, estas características solas no ayudan a diagnosticar LES o a identificar una reactivación, porque pueden indicar el desarrollo de alguna infección o de fibromialgia.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La manifestación cutánea más reconocida del LES es el eritema en alas de mariposa que generalmente se presenta como una lesión eritematosa elevada pruriginosa y dolorosa con distribución malar. Histológicamente, las lesiones pueden mostrar sólo inflamación inespecífica, aunque por inmunofluorescencia se pueden ver depósitos inmunes en la unión dermo-epidérmica. Otras lesiones agudas incluyen el eritema generalizado, que puede ser fotosensible, y lesiones bulosas. La mayoría de pacientes presentan fotosensibilidad, con exacerbación de las manifestaciones cutáneas y de otras manifestaciones sistémicas con la exposición a la luz del sol.

El lupus eritematoso subcutáneo (LESC) es una lesión cutánea relativamente distintiva no fija, sin cicatrización y que presenta exacerbaciones y remisiones. Las lesiones se presentan frecuentemente en áreas expuestas al sol como la variante papuloescamosa, que simula psoriasis o liquen plano, o como las lesiones policíclicas

o anulares que pueden simular eritema anular centrífugo. Los pacientes con LESC tienen frecuentemente anticuerpos anti-Ro (SS-A), que también se han detectado en la lesión.

Las lesiones discoides pueden presentarse en ausencia de cualquier manifestación sistémica (llamada lupus discoide) o puede ser una manifestación del LES. Las lesiones empiezan a menudo como pápulas o placas eritematosas, con un área central hipopigmentada y descamativa. Es frecuente la cicatrización con atrofia central.

La alopecia puede ser difusa o en placas. Si se asocia a reactivaciones de la enfermedad, el cabello tiende a crecer una vez que la enfermedad se controla. Si es resultado de la cicatrización extensa de lesiones discoides, la pérdida del cabello puede ser permanente.

Las lesiones de las membranas mucosas incluyen úlceras orales, úlceras vaginales y erosiones en el septum nasal. También puede observarse paniculitis, lesiones urticarianas y vasculitis. Las lesiones vasculíticas se manifiestan como púrpura palpable, ulceraciones en los pliegues ungueales o digitales, hemorragias en astilla, lesiones en la yema del dedo y en la palma que simulan los nódulos de Osler y las manchas de Janeway.

MANIFESTACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

Las artralgias y artritis son las manifestaciones más frecuentes de presentación del LES. La artritis aguda puede afectar cualquier articulación, pero las pequeñas articulaciones de las manos, las muñecas y las rodillas se afectan en forma simétrica. Pueden ser migratorias o persistentes y crónicas. Es frecuente el aumento de volumen de tejidos blandos, pero el derrame tiende a ser mínimo. Ocasionalmente pueden encontrarse nódulos subcutáneos semejantes a los nódulos de la artritis reumatoide (AR). El análisis sinovial muestra un líquido ligeramente inflamatorio con anticuerpos antinucleares positivos y disminución de los niveles de complemento. A diferencia de la AR, la artritis del LES no es erosiva o destructiva del hueso o del cartílago. Sin embargo, puede ocurrir artritis deformante con desviación cubital de los dedos, subluxaciones y contracturas. Inicialmente las subluxaciones de las pequeñas articulaciones de las manos son reversibles, pero pueden llegar a ser irreversibles. Este patrón de enfermedad no erosiva pero deformante es llamada artritis de Jaccoud. Los

hallazgos radiográficos de estos pacientes no muestran erosiones, inclusive en presencia de subluxaciones.

Los pacientes con LES pueden referir dolor muscular y debilidad. Se puede encontrar una verdadera inflamación muscular; sin embargo, las características histológicas de la miositis en el LES no son tan notables como las que se observan en la polimiositis/dermatomiositis. Los pacientes con LES pueden desarrollar una miopatía secundaria al uso de corticoesteroides o como complicación del tratamiento antimalárico. A menudo se observa fibromialgia en personas con LES y se debe considerar en pacientes que se presentan con síntomas musculoesqueléticos.

MANIFESTACIONES RENALES

Raras veces refieren los pacientes síntomas específicos relacionados con el riñón hasta que el síndrome nefrótico es avanzado o hay insuficiencia renal. La enfermedad renal clínica se caracteriza por cualquiera o todas las siguientes: presencia de proteinuria (más de 50 mg/24 horas, o más de 3+ con la tira reactiva si no se cuantifica); presencia de cilindros (incluyendo cilindros de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos); presencia de hematuria (más de 5 eritrocitos por campo) o piuria (más de 5 leucocitos por campo) en ausencia de infección; y elevación de la creatinina sérica.

La mayoría de pacientes con LES presentan alguna alteración en la biopsia renal, aunque en algunos casos sólo es posible documentarla con técnicas especiales como inmunofluorescencia o microscopía electrónica. En un estudio de las características clínicas y morfológicas en 148 pacientes con LES, sólo se encontraron tres pacientes con biopsia renal realmente normal. Las características morfológicas específicas que se observan en la biopsia renal tienen implicaciones pronósticas. La presencia de lesiones crónicas se asocia a disminución de la supervivencia, tanto para el paciente como para el riñón.

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son frecuentes en el LES y pueden presentarse en el contexto de un LES activo o como un evento aislado. Existe una amplia gama de manifestaciones clínicas que pueden agruparse en neurológicas (incluyendo el sistema nervioso central [SNC], los pares craneales y los nervios periféricos) y psiquiátricas. En muchos pacientes se presentan con manifestaciones neurológicas y psiquiátricas combinadas, ha sido difícil su clasificación.

La cefalea intratable, que no responde a analgésicos narcóticos es una característica frecuente, tanto de presentación como del seguimiento. La cefalea puede ser de tipo migraña y acompañar a otras características neuropsiquiátricas. Las convulsiones pueden ser focales o generalizadas. Puede ocurrir corea, semejante a la corea de Sydenham tempranamente en la enfermedad, especialmente en pacientes con anticuerpos anticardiolipina. También se han relacionado con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos accidentes cerebrovasculares, incluyendo paresia o hemorragia subaracnoidea. Defectos visuales, ceguera, edema de papila, nistagmus o ptosis, tinnitus y vértigo, o parálisis facial, pueden ser síntomas de presentación de neuropatías craneales.

La neuropatía periférica puede ser motora, sensitiva (en guante y calcetín), o una polineuropatía mixta: motora y sensitiva, o mononeuritis múltiple. Se ha reportado una parálisis motora indistinguible del síndrome de Guillain-Barré. También se han reportado casos raros de mielitis transversa que se presenta con parálisis de las extremidades inferiores, déficits sensitivos y pérdida del control de esfínteres.

El síndrome cerebral orgánico en el LES se define como un estado de deterioro de la función mental con delirio, reacciones emocionales inadecuadas y alteración de la memoria o de la concentración en ausencia de causas atribuibles a fármacos, infecciones o problemas metabólicos. En estudios sistemáticos de la función neurocognoscitiva en el LES se ha encontrado que más de 80% de pacientes con afección neuropsiquiátrica activa o inactiva, y 42% de los pacientes que alguna vez han tenido manifestaciones neuropsiquiátricas, tienen alteración cognoscitiva significativa. Esto, en comparación con 17% de los pacientes con AR y 14% de los controles.

El diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico es principalmente clínico. Es necesario descartar otras posibles etiologías como sepsis, uremia o hipertensión severa. La evidencia de actividad en otros órganos es útil pero no siempre está presente. Las anormalidades inespecíficas del líquido cefalorraquídeo (LCR), como elevación de la cuenta de leucocitos y proteínas, y disminución de la glucosa, pueden encontrarse en un tercio de los pacientes. Las alteraciones electroencefalográficas (EEG) son frecuentes pero inespecíficas; se han propuesto los potenciales evocados como una medida sensible de afección del SNC en el LES. La gammagrafía con radionúclidos no ha sido uniformemente útil. La tomografía con emisión de positrones (PET) que muestra zonas de baja atenuación que pueden representar áreas con alteración de la circulación y del metabolismo cerebral parece prometedora. Los hallazgos de la tomografía computarizada (TC), como la evidencia de infarto cerebral y hemorragia pueden reflejar procesos patológicos específicos. Puede encontrarse atrofia cortical en el LES, pero no necesariamente refleja enfermedad del SNC. La resonancia magnética (RM) es especialmente útil en pacientes con presentación difusa. Las pequeñas áreas focales de aumento de intensidad de la señal tanto en la sustancia blanca cerebral como en la sustancia gris cortical tienden a desaparecer después del tratamiento con corticoesteroides. Por lo tanto, estas lesiones pueden representar áreas de edema local o infiltrados inflamatorios que desaparecen con el tratamiento. Una técnica más avanzada, la resonancia magnética nuclear espectroscópica con ³¹P, puede proporcionar una mejor demostración de las lesiones cerebrales en el lupus neuropsiquiátrico.

MANIFESTACIONES DE LAS MEMBRANAS SEROSAS (Serositis)

La serositis es frecuente en el LES y puede presentarse como pleuritis, pericarditis o peritonitis. Los frotos pleurales son menos frecuentes que la pleuritis clínica o las anormalidades radiográficas. Los derrames pleurales son frecuentemente bilaterales y generalmente pequeños, pero ocasionalmente pueden ser masivos. Los derrames pleurales son más frecuentes en pacientes de mayor edad y en el lupus inducido por fármacos. Cuando hay líquido disponible para el examen, generalmente es un exudado con nivel de glucosa normal. Cuando los derrames pleurales son significativos se deben descartar otras causas de derrame (como infección) mediante toracentesis antes de iniciar el tratamiento.

La pericarditis es la presentación más frecuente de afección cardíaca en el LES, pero es menos frecuente que la pleuritis como rasgo de serositis. La pericarditis clínica tiene una incidencia de 20%-30% en las series más grandes, pero puede encontrarse en más de 60% de pacientes con LES en la autopsia. El diagnóstico clínico es difícil y depende de una constelación de hallazgos clínicos, incluyendo dolor precordial típico y frote pericárdico. Sin embargo, la pericarditis puede ser clínicamente indolora y silenciosa. Ocasionalmente puede desarrollarse pericarditis constrictiva en pacientes con afección pericárdica, aunque es rara.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Los problemas gastrointestinales son frecuentes y los síntomas incluyen dolor abdominal, anorexia, náusea y ocasionalmente vómito. La etiología de estos síntomas incluye peritonitis difusa, vasculitis intestinal, pancreatitis y enfermedad inflamatoria intestinal. En la mayoría de los pacientes la inflamación peritoneal causa los síntomas. Cuando se encuentra ascitis en combinación con dolor abdominal y lupus activo, generalmente sigue la evolución de otras características del LES. Sin embargo, en un pequeño número de pacientes, la ascitis puede ser crónica. Cuando se sospecha infección o neoplasia, puede ser necesaria la aspiración del líquido de ascitis.

Los pacientes con vasculitis mesentérica se presentan generalmente con dolor abdominal bajo insidioso que puede aparecer y desaparecer en un periodo de semanas o meses. La arteriografía puede mostrar vasculitis. Puede presentarse hemorragia rectal y en la colonoscopia se pueden observar ulceraciones del intestino delgado y del colon. Se ha descrito perforación intestinal por vasculitis mesentérica. Si se sospecha vasculitis mesentérica, se debe tratar de evitar la perforación a través de una intensa investigación y tratamiento. Sin embargo, si se sospecha perforación, la intervención quirúrgica es necesaria.

La hepatomegalia ocurre con frecuencia en el LES, pero la enfermedad hepática franca es rara. Las elevaciones de enzimas hepáticas se han asociado al LES activo y al uso de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), especialmente salicilatos. Los niveles de enzimas hepáticas regresan a lo normal cuando el LES está bajo control y se suspenden los AINE. Los síntomas típicos de pancreatitis aguda son

dolor abdominal, náusea, vómito y amilasa sérica elevada. También se han detectado niveles elevados de amilasa sin signos clínicos de pancreatitis.

MANIFESTACIONES PULMONARES

La afección pulmonar en el LES puede consistir en neumonitis, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar y el síndrome del pulmón encogido. La neumonitis lúpica puede presentarse como enfermedad aguda o crónica. La enfermedad aguda simula neumonía y puede presentarse con los síntomas clásicos de fiebre, disnea, tos y ocasionalmente hemoptisis. La neumonitis aguda debe diferenciarse de infección. Cuando persiste la duda está indicada la investigación invasora, incluyendo el lavado broncoalveolar. La forma crónica de neumonitis lúpica se presenta como una enfermedad pulmonar intersticial difusa y se caracteriza por disnea de esfuerzo, tos no productiva y estertores basales.

La hemorragia pulmonar que se presenta con tos y hemoptisis o como infiltrado pulmonar es una característica rara pero muy grave de LES. Se presume que se debe a vasculitis pulmonar. En el diagnóstico diferencial se deben considerar otras causas de neumonía hemorrágica, especialmente la neumonía viral.

La afección pulmonar del lupus puede dar lugar también al síndrome de hipertensión pulmonar similar a la hipertensión pulmonar idiopática. Los pacientes se presentan con disnea, radiografía normal del tórax y un patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar. Con frecuencia está presente el fenómeno de Raynaud. Los estudios con Doppler y el cateterismo cardíaco confirman la hipertensión pulmonar. Se deben descartar causas secundarias de hipertensión pulmonar. La búsqueda de émbolos pulmonares múltiples y sitios de trombosis venosa profunda es particularmente importante. Cuando hay duda, se debe practicar angiografía pulmonar. Se debe descartar el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con coágulos intrapulmonares.

MANIFESTACIONES CARDÍACAS

La afección cardíaca en el LES puede consistir en pericarditis, miocarditis, endocarditis o cardiopatía coronaria. Se puede sospechar miocarditis en pacientes que se presentan con arritmias o trastornos de la conducción, cardiomegalia sin expli-

cación o sin insuficiencia cardíaca, o taquicardia. La mayoría de pacientes tienen pericarditis asociada. La insuficiencia cardíaca es una característica menos frecuente y generalmente es secundaria a una combinación de factores que pueden incluir miocarditis. Sin embargo, la hipertensión asociada y el uso de corticoesteroides generalmente son factores contribuyentes más importantes. La afección miocárdica puede ser sutil; las investigaciones no invasoras pueden mostrar defectos reversibles que sugieren isquemia y defectos persistentes que sugieren cicatrices. Si se sospecha miocarditis, una biopsia endomiocárdica puede ayudar a confirmar el diagnóstico. La verdadera incidencia de endocarditis es muy difícil de discernir en el LES debido a que la mayoría de soplos no se asocia clínicamente a enfermedad valvular orgánica. La endocarditis diagnosticada con base en un soplo más estudios ecocardiográficos anormales es infrecuente. Las vegetaciones verrucosas no bacterianas descritas por Libman y Sacks son mucho menos frecuentes que en la era anterior a los esteroides. Las vegetaciones pueden variar de un engrosamiento valvular detectado por ecocardiografía bidimensional a lesiones muy grandes que causan disfunción valvular significativa. Ocasionalmente ha sido necesario el reemplazo valvular. La endocarditis aguda y subaguda puede ocurrir en válvulas previamente dañadas, por esta razón, los antibióticos profilácticos para procedimientos quirúrgicos y dentales son aconsejables en pacientes con endocarditis lúpica.

ENDOCARDITIS

Definición

La endocarditis es una inflamación del revestimiento interno de las cámaras y válvulas cardíacas (endocardio).

Causas, incidencia y factores de riesgo

La endocarditis puede involucrar el músculo, las válvulas o el revestimiento del corazón. La mayoría de las personas que desarrollan una endocarditis tienen una enfermedad cardíaca subyacente.

Los factores de riesgo para el desarrollo de una endocarditis son uso de drogas por inyección, cirugía dental reciente, colocación de vías de acceso permanente a las venas, cirugía anterior de válvulas y debilitamiento de las mismas.

Aunque la causa más común de la endocarditis es una enfermedad bacteriana, ésta también puede ser ocasionada por hongos y, en algunos casos, no se puede identificar el organismo causante.

Síntomas

- Fatiga
- Debilidad
- Fiebre
- Escalofríos
- Sudoración nocturna, puede ser severa
- Pérdida de peso
- Dolores musculares
- Soplo cardíaco
- Dificultad para respirar con la actividad
- Inflamación de pies, piernas o abdomen
- Sangre en la orina
- Sudoración excesiva
- Manchas cutáneas rojas indoloras, localizadas en las palmas de las manos y en las plantas de los pies (llamadas lesiones de Janeway)
- Ganglios rojos y dolorosos en las yemas de los dedos de la manos y de los pies (llamados nódulos de Osler)
- Palidez
- Anomalías en las uñas (hemorragias en astillas bajo las uñas)
- Dolores articulares
- Orina de color anormal

Nota: en la endocarditis los síntomas se pueden desarrollar de forma lenta (subaguda) o repentina (aguda).

Signos y exámenes

El índice de sospecha se eleva cuando existen antecedentes de una enfermedad cardíaca congénita, uso intravenoso de drogas, fiebre reumática o un procedimiento dental reciente. El examen físico puede mostrar un agrandamiento del bazo.

El médico puede detectar un nuevo soplo cardíaco o un cambio en un soplo cardíaco previo. El examen de las uñas puede mostrar hemorragias en astilla.

El examen oftalmológico puede mostrar hemorragias retinales con un área central clara (llamada manchas de Roth) y petequias (pequeños puntos de hemorragia) que se pueden detectar en la conjuntiva. Las puntas de los dedos de las manos se pueden agrandar y las uñas pueden encorvarse (dedos hipocráticos).

Exámenes:

- Cultivos sanguíneos repetitivos y pruebas de sensibilidad (la mejor prueba para la detección)
- Serología para ciertas bacterias que pueden ser difíciles de detectar por medio de hemocultivo
- ESR (tasa de sedimentación eritrocítica)
- CSC puede mostrar un conteo alto de glóbulos blancos y/o una anemia microcítica de bajo grado (glóbulos rojos pequeños)
- ECG
- Ecocardiograma
- Ecocardiograma transesofágico
- Radiografía del tórax

Tratamiento

Con frecuencia, es necesario hospitalizar al paciente para administrarle tratamiento intravenoso con antibióticos. Es necesaria una terapia de antibióticos por largo tiempo para erradicar la bacteria de las cámaras y válvulas cardíacas.

Es común una terapia de hasta 6 semanas. El antibiótico seleccionado tiene que ser específico para el germen causante de la condición, lo cual se determina mediante un cultivo sanguíneo y las pruebas de sensibilidad.

Al principio, se limita la actividad a reposo en cama, para incrementarla de forma gradual a medida que mejora la condición del paciente. No son necesarias dietas especiales (tales como una dieta baja en sal), a menos que se requiera por un trastorno cardíaco subyacente.

Si se desarrolla una insuficiencia cardíaca como consecuencia de los daños a las válvulas cardíacas o si la infección se está separando en pequeños fragmentos, ocasionando una serie de accidentes cerebrovasculares, se puede indicar una cirugía para reemplazar la válvula cardíaca afectada.

Expectativas (pronóstico)

Por lo general, el tratamiento temprano de una endocarditis bacteriana tiene buenos resultados.

Complicaciones

- Insuficiencia cardíaca congestiva, si el tratamiento se retrasa
- Coágulos sanguíneos que viajan al cerebro, riñones, pulmones o abdomen, ocasionando daños graves a estos órganos
- Arritmias (latidos cardíacos irregulares o acelerados), como la fibrilación auricular.
- Glomerulonefritis
- Daño grave de válvulas cardíacas
- Accidente cerebrovascular
- Absceso cerebral
- Cambios cerebrales o del sistema nervioso
- Ictericia

Situaciones que requieren asistencia médica

Se debe buscar asistencia médica si aparecen los siguientes síntomas durante o después del tratamiento:

- Pérdida de peso sin cambio en la dieta
- Sangre en la orina
- Dolor en el pecho

- Debilidad
- Fatiga
- Entumecimiento
- Fiebre

Prevención

Los antibióticos preventivos suelen ser administrados a las personas con predisposición a las condiciones cardíacas, antes de procedimientos dentales o de cirugías que comprometan el tracto respiratorio, urinario o intestinal. Se recomiendan chequeos médicos continuos para aquellas personas con antecedentes de endocarditis.

PERICARDITIS

Definición

Es una enfermedad causada por la inflamación del pericardio, la cubierta en forma de saco del corazón.

Causas, incidencia y factores de riesgo

La pericarditis generalmente es una complicación de infecciones virales, más comúnmente por ecovirus o virus coxsackie y, con menos frecuencia, causada por influenza o infección por VIH. Las infecciones bacterianas pueden conducir a pericarditis bacteriana (también llamada pericarditis purulenta). Igualmente, algunas infecciones micóticas también pueden producir pericarditis.

Además, la pericarditis también puede estar asociada con enfermedades sistémicas como cáncer, insuficiencia renal, leucemia, infecciones por VIH, SIDA, enfermedades autoinmunes, tuberculosis, fiebre reumática e hipotiroidismo.

Los trastornos cardíacos que pueden causar pericarditis son, entre otros: ataques cardíacos (ver pericarditis post IM) y miocarditis. Algunas veces, tratamientos como la radioterapia del tórax y el uso de inmunosupresores también inducen esta condición.

La pericarditis puede ser el resultado de una lesión (incluyendo una cirugía) o trauma en el tórax, el esófago o el corazón.

Con mucha frecuencia, se desconoce la causa de la pericarditis, en cuyo caso recibe el nombre de pericarditis idiopática.

La pericarditis ataca con más frecuencia a los hombres entre los 20 y 50 años de edad, usualmente después de que se presentan infecciones respiratorias. También se puede presentar en niños, donde es más comúnmente causada por el adenovirus o virus coxsackie.

Síntomas

- Dolor torácico: causado por la inflamación del pericardio al rozar contra el corazón:
 - usualmente se calma permaneciendo sentado e inclinado hacia adelante
 - tipo pleuritis: descrito como agudo, punzante
 - puede irradiarse al cuello, al hombro, a la espalda o al abdomen
 - aumenta con la respiración profunda y al acostarse en posición horizontal; puede incrementarse con la tos y la deglución
- Dificultad respiratoria cuando la persona está acostada (el paciente prefiere pararse o sentarse erguido)
- Tomarse las costillas (agacharse o sostener el tórax) al respirar
- Tos seca
- Hinchazón de tobillos, pies y piernas (ocasionalmente)
- Ansiedad
- Fatiga
- Fiebre

Signos y exámenes

Cuando el médico escucha los sonidos del corazón con un estetoscopio puede percibir un sonido típico de roce pericárdico y los ruidos del corazón se pueden percibir como leves o distantes. De la misma manera, puede haber otros signos que revelen la presencia de líquido en el pericardio (derrame pericárdico).

Si la enfermedad es grave, puede haber crepitación pulmonar, disminución de los ruidos respiratorios u otros signos de líquido en el espacio que rodea los pulmones (derrame pleural).

Si se ha acumulado líquido en el saco pericárdico, éste puede aparecer en:

- Radiografía torácica
- IRM torácica
- TC o IRM del corazón
- Gammagrafía con radionúclidos
- Ecocardiograma

Estos exámenes muestran agrandamiento del corazón, ocasionado por la acumulación de líquido en el pericardio, y signos de inflamación. También pueden mostrar cicatrización y contractura del pericardio (pericarditis constrictiva). Otros hallazgos varían dependiendo de la causa de la pericarditis.

Un ECG es anormal en el 90% de los pacientes con pericarditis aguda. Los cambios en el ECG generalmente evolucionan en etapas durante el proceso patológico y pueden esconder los cambios en el ECG de un ataque cardíaco. Para descartar dicho ataque cardíaco, se pueden ordenar los niveles de los marcadores cardíacos seriados (CK-MB y troponina I). Otras pruebas de laboratorio pueden ser, entre otras:

- Hemocultivo
- CSC: puede mostrar un incremento en el conteo de leucocitos
- Proteína C-reactiva
- Tasa de sedimentación eritrocítica (ESR, por sus siglas en inglés)
- Pericardiocentesis con análisis químico y cultivo de líquido pericárdico

Tratamiento

En lo posible, se debe identificar la causa de la pericarditis.

En la mayoría de los tipos de pericarditis, es necesario tratar el dolor con analgésicos (calmantes para el dolor). La inflamación del pericardio se trata con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como aspirina e ibuprofeno y, en algunos casos, se pueden prescribir corticosteroides.

Para eliminar el exceso de líquido acumulado en el saco pericárdico, se pueden utilizar diuréticos. Es necesario drenar el líquido a través de una pericardiocentesis (evacuación del exceso de líquido en el saco pericárdico) si la acumulación de éste en el saco pericárdico compromete la función cardíaca o causa un taponamiento cardíaco.

La pericardiocentesis puede ser ya sea percutánea (utilizando una aguja para alcanzar el pericardio, guiada por una ecocardiografía, en la sala de procedimientos) o quirúrgica (realizada en el quirófano como cirugía menor).

La pericarditis bacteriana debe tratarse con antibióticos y la pericarditis causada por hongos debe ser tratada con agentes antimicóticos.

La pericardiectomía (corte o extirpación parcial del pericardio) puede ser aconsejable si la pericarditis es crónica o recurrente u ocasiona pericarditis constrictiva.

Expectativas (pronóstico)

La pericarditis puede variar de casos leves que se resuelven por sí solos hasta casos complicados y potencialmente mortales por la acumulación de líquido alrededor del corazón y el funcionamiento cardíaco deficiente. Si se atiende a tiempo, el resultado puede ser alentador y la recuperación, en la mayoría de las personas, toma de 2 semanas a 3 meses.

Complicaciones

- Arritmias como la fibrilación auricular. Cuando la pericarditis acompaña a la miocarditis, se pueden presentar otras arritmias, como la taquicardia supraventricular o la obstrucción cardíaca completa.
- Taponamiento cardíaco
- Pericarditis constrictiva: la inflamación del saco pericárdico ocasiona fibrosis y engrosamiento del pericardio con adherencias (cicatrizaciones que se adhieren) entre el pericardio y el corazón. El pericardio crea una "caja" rígida alrededor del corazón y puede limitar de manera grave la capacidad del corazón para llenarse con sangre durante la diástole (fase de relajación antes

del siguiente latido cardíaco). Los pacientes con pericarditis constrictiva pueden desarrollar insuficiencia cardíaca que responde de manera deficiente al tratamiento. Es necesario diferenciar la pericarditis constrictiva de una condición cardíaca crónica llamada cardiomiopatía restrictiva, que produce síntomas y signos similares a la pericarditis constrictiva.

Situaciones que requieren asistencia médica

Se debe llamar al médico, si se presentan síntomas indicadores de pericarditis. Esta enfermedad puede ser letal, si no se trata a tiempo.

Prevención

Muchos casos de pericarditis no se pueden prevenir, pero se recomienda tratar a tiempo las infecciones respiratorias y otras enfermedades.

MIOCARDITIS

Definición

Es una inflamación del músculo cardíaco.

Causas, incidencia y factores de riesgo

La miocarditis puede ser una complicación que se presenta durante o después de varias infecciones parasitarias, bacterianas o virales, tales como: la polio, la gripe o la rubéola y cuya causa más común son las infecciones virales por virus coxsackie, adenovirus y ecovirus.

Igualmente, la miocarditis puede ser causada por la exposición a químicos o reacciones alérgicas a ciertos medicamentos y puede estar asociada con enfermedades del sistema inmunológico.

El músculo cardíaco se inflama y debilita, causando síntomas de insuficiencia cardíaca que pueden simular un ataque cardíaco.

Síntomas

- Antecedentes de enfermedad viral
- Fiebre
- Dolor torácico que se puede asemejar a un ataque cardíaco
- Dolor articular o inflamación
- Latidos cardíacos anormales
- Fatiga
- Dificultad respiratoria
- Edema en la pierna
- Incapacidad para permanecer acostado

Es común que no se presente ningún síntoma.

Otros síntomas que pueden estar asociados con esta enfermedad son:

- Desmayo que a menudo tiene relación con arritmias
- Disminución del gasto urinario
- Otros signos indicativos de infección viral como dolor de cabeza, diarrea, dolores musculares, erupciones e irritación en la garganta

Signos y exámenes

Un examen físico puede revelar latidos cardíacos rápidos (taquicardia) o latidos cardíacos anormales, ruidos cardíacos anormales (soplos, ruidos cardíacos adicionales), líquido en los pulmones y en la piel de las piernas. Además, se pueden presentar otros signos que sugieren una infección como fiebre, erupciones, enrojecimiento de la garganta, ojos pruriginosos y articulaciones inflamadas.

Los exámenes empleados en el diagnóstico de la miocarditis son, entre otros:

- Electrocardiograma (ECG)
- Radiografía de tórax
- Ultrasonido del corazón (ecocardiograma) que puede mostrar debilidad del músculo cardíaco, agrandamiento del corazón y líquido alrededor del corazón
- Conteo de glóbulos blancos
- Conteo de glóbulos rojos

- Cultivos de sangre para observar infección
- Exámenes de sangre para buscar anticuerpos contra el músculo cardíaco y el cuerpo mismo
- Biopsia del músculo cardíaco que rara vez se realiza

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la evaluación y resolución de la causa subyacente, lo cual puede requerir el uso de antibióticos, reducción del nivel de actividad y una dieta baja en sal. Es posible que sea necesario el uso de esteroides y otros medicamentos para reducir la inflamación, al igual que diuréticos para estimular la eliminación del agua a través de la orina.

Si el músculo cardíaco está muy débil, se utilizan medicamentos estándar para tratar la insuficiencia cardíaca y, en el caso de presentarse ritmo cardíaco anormal, se puede requerir el uso de medicamentos adicionales, un marcapaso o incluso un desfibrilador. Del mismo modo, si se presenta un coágulo sanguíneo en una cámara del corazón, se administra un anticoagulante.

Expectativas (pronóstico)

La miocarditis es muy variable y el pronóstico depende de la causa y del paciente. Algunos se recuperan completamente, mientras que otros pueden sufrir insuficiencia cardíaca permanente.

Complicaciones

- Insuficiencia cardíaca
- Pericarditis
- Cardiomiopatía

Situaciones que requieren asistencia médica

Si se presentan síntomas de miocarditis, especialmente después de una infección reciente, es necesario buscar asistencia médica. De igual manera, si la persona tiene miocarditis, experimenta aumento en la hinchazón, dolor pectoral, dificultad respiratoria u otros síntomas nuevos debe buscar asistencia médica o acudir de inmediato a la sala de emergencias en caso de síntomas severos.

Prevención

El tratamiento oportuno de las enfermedades que la causan puede reducir el riesgo de miocarditis.

PRINCIPIOS DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

La vasculitis coronaria no es frecuente en el LES. Cuando ocurre, generalmente se asocia a otras características de enfermedad activa. Por el contrario, la enfermedad coronaria aterosclerosa generalmente se asocia al lupus inactivo.

MANIFESTACIONES DEL SISTEMA RETICULOENDOTELIAL

La esplenomegalia es un hallazgo frecuente en pacientes con LES. Además, se ha reconocido también atrofia esplénica, posiblemente secundaria a infarto, y linfoma esplénico.

La linfadenopatía puede ocurrir en uno o en múltiples sitios. Los ganglios son generalmente blandos, no dolorosos y de tamaño variable. En algunos pacientes puede haber fluctuación de la linfadenopatía con las exacerbaciones de la enfermedad. Los ganglios linfáticos muestran hiperplasia reactiva en el examen patológico.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Anormalidades hematológicas

Las citopenias, incluyendo anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia son manifestaciones frecuentes del LES. La anemia puede tener muchas etiologías, incluyendo las secundarias a enfermedad inflamatoria crónica, insuficiencia renal, pérdida de sangre, o uso de drogas. La anemia hemolítica aguda autoinmune que resulta de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de los eritrocitos se asocia frecuentemente con una prueba de Coombs positiva, pero ocasionalmente la prueba de Coombs es negativa. Por el contrario, se puede encontrar una prueba de Coombs positiva en ausencia de evidencia de hemólisis.

La leucopenia con cuentas de leucocitos entre 2500/mm³ y 4000/mm³ se asocian a menudo a enfermedad activa. Otras causas de leucopenia como el uso de drogas y la infección deben tomarse en cuenta. La cuenta de leucocitos raras veces se encuentra por debajo de 1500/mm³ en el LES activo a menos que exista una causa adicional. La linfocitopenia se asocia generalmente con anticuerpos contra los linfocitos y a menudo correlaciona con actividad de la enfermedad.

La trombocitopenia, igual que la anemia, requiere que se descarten otras etiologías antes de atribuirla al LES. Aun cuando se encuentran con frecuencia anticuerpos antiplaquetas, no siempre se asocian a trombocitopenia. Existen dos subgrupos de pacientes con trombocitopenia lúpica. En un subgrupo, la trombocitopenia sigue la evolución del LES agudo y responde al tratamiento. El segundo subgrupo de pacientes generalmente se presenta con una cuenta plaquetaria alrededor de 50,000/mm³ y no presentan hemorragias severas o lupus activo en otras partes del organismo.

Se han reportado diversas anomalías de la coagulación en el LES. La más frecuente es el anticogulante lúpico con un tiempo de tromboplastina parcial prolongado (que no se corrige al mezclar el plasma del paciente con el plasma normal), anticuerpos anticardiolipina y una prueba de VDRL falsa positiva para sífilis. La prueba falsa positiva de VDRL puede preceder al inicio de los otros síntomas de LES muchos años. Los anticuerpos anticardiolipina se han asociado a manifestaciones específicas como fenómenos tromboembólicos y pérdida fetal recurrente.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) está elevada frecuentemente en el LES activo, pero no es paralela a la actividad del lupus y puede permanecer elevada en pacientes con remisiones clínicas prolongadas. La proteína C reactiva (PCR) positiva en un tiempo se atribuyó a infección en el lupus, pero no ha comprobado ser un indicador confiable de una infección sobreagregada.

Anormalidades serológicas

Los niveles de complementos determinados como complemento hemolítico total o como componentes del complemento C3 y C4 están disminuidos en pacientes con LES activo. Los niveles del complemento se han utilizado a menudo como un sustituto de la actividad de la enfermedad y son especialmente útiles cuando se siguen en forma seriada para detectar cambios tempranos y preclínicos de la enfermedad.

Algunos autoanticuerpos que se observan en el LES son útiles para el diagnóstico. Estos incluyen anticuerpos contra el DNA de doble cadena; el anticuerpo anti-SM, que se encuentra principalmente en LES; los anticuerpos antihistonas, que se detectan principalmente en el lupus inducido por fármacos; y los anticuerpos anti-Ro y anti-La, que se observan en el síndrome de Sjögren así como en el LES.

Inicialmente se pensó que los anticuerpos anti-DNA reflejaban la actividad de la enfermedad, y por lo tanto se utilizaban para monitorizar el tratamiento. Ciertamente existen muchos pacientes clínica y serológicamente concordantes. En estos pacientes el agravamiento de la serología predice una inminente reactivación de la enfermedad clínica. Sin embargo, en muchos pacientes los anticuerpos anti-DNA son un predictor imperfecto de la actividad clínica de la enfermedad, y los niveles elevados no correlacionan consistentemente con ninguna característica clínica excepto enfermedad renal. Los niveles elevados de anticuerpos antiDNA y los niveles bajos del complemento pueden persistir durante largos periodos antes que se detecte clínicamente una reactivación. Por lo tanto, en cualquier paciente que se ve por primera vez es adecuado tratar el estado clínico y no las anomalías serológicas. Si las observaciones confirman que estos pacientes son clínica y serológicamente concordantes, se puede considerar tratar los cambios serológicos.

Un pequeña minoría de pacientes con LES no tienen anticuerpos antinucleares o células de lupus eritematoso (LE) (lupus seronegativos). Estos pacientes tienden a presentar mayor prevalencia de rash cutáneo, fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud y serositis. Algunos de estos pacientes tienen posteriormente anticuerpos anti-Ro (SS-A).

ESPECTRO DE LA EVOLUCIÓN DEL LES

Lupus latente

El lupus latente describe a un grupo de pacientes que se presentan con una constelación de síntomas sugestivos de LES pero que no califican por la clasificación o la intuición de un reumatólogo para LES clásico. Estos pacientes generalmente se presentan con uno o dos criterios de clasificación del LES del Colegio Americano de Reumatología y características de la enfermedad no incluidas en los criterios. Estas pueden incluir linfadenopatía; fiebre; cefalea; nódulos; síndrome de Sjögren; fatiga; neuropatía; menos de dos articulaciones activas; prolongación del tiempo de trombo-plastina parcial, gammaglobulinas y VSG; disminución del complemento; factor reumatoide positivo; o hipersensibilidad inducida por aspirina. Muchos de estos pacientes persisten con su constelación de signos y síntomas durante muchos años sin que la enfermedad evolucione hacia un LES clásico. Generalmente no responden bien al tratamiento y es mejor tratarlos sintomáticamente. No es claro si alguna de las características de presentación de la enfermedad pueden predecir cuáles pacientes eventualmente desarrollarán LES clásico. Los pacientes con lupus latente tienden a presentar una forma más leve de la enfermedad y típicamente no se presentan con enfermedad renal o del SNC.

Lupus inducido por fármacos

Se puede diagnosticar lupus inducido por fármacos en un paciente sin historia sugestiva de LES, cuyas manifestaciones clínicas y serológicas aparecen mientras recibe un fármaco, y cuyos síntomas clínicos mejoran rápidamente al suspenderlo. Las anormalidades serológicas desaparecen más lentamente. Los fármacos asociados al lupus se clasifican en tres categorías: fármacos en que las pruebas de asociación son definidas (clorpromazina, metildopa, hidralazina, procainamida e isoniazida); fármacos con posible asociación (dilantina, penicilamina y quinidina); y fármacos

cuya asociación es cuestionable (representados por una amplia variedad, incluyendo sales de oro, diversos antibióticos y griseofulvina).

Las características clínicas del lupus relacionado con fármacos generalmente son menos severas que el LES idiopático. Las características clínicas más frecuentemente reportadas son síntomas constitucionales, fiebre, artritis y serositis. La afección renal y del sistema nervioso central son poco frecuentes. Los exámenes de laboratorio revelan la presencia de citopenias, células LE, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide. Frecuentemente se encuentran anticuerpos contra DNA de una cadena, pero no se encuentran típicamente anticuerpos contra DNA de doble cadena. Además, los niveles del complemento generalmente no están disminuidos. Los anticuerpos antihistonas ocurren en más de 90% de casos. Sin embargo, los anticuerpos antihistonas no son específicos—también se encuentran en 20%-30% de pacientes con LES idiopático.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos describe la asociación de trombosis arterial y venosa, pérdida fetal recurrente y trombocitopenia inmune con diversos anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos celulares. Este síndrome puede ser parte del espectro clínico del LES, o puede ocurrir en forma primaria sin otras características clínicas de LES.

Lupus tardío

Aun cuando el pronóstico del LES a corto plazo ha mejorado impresionantemente en las últimas tres décadas, las tasas de mortalidad en pacientes que sobreviven más de cinco años y especialmente más de 10 años no han mostrado la misma impresionante mejoría. Los pacientes con duración de la enfermedad mayor de cinco años tienden a morir por causas diferentes al LES activo. La mortalidad y morbilidad se afectan por las complicaciones del LES a largo plazo que resultan de la enfermedad misma o del tratamiento.

La nefropatía del lupus tardío implica el desarrollo de insuficiencia renal terminal después de muchos meses de función renal estable. Estos pacientes no tienen signos de LES multisistémico, y las anormalidades serológicas generalmente han revertido ya a lo normal. Las biopsias renales en estos pacientes muestran hialinización glomerular, patología vascular, necrosis fibrinoide e inflamación intersticial. Los problemas clínicos generalmente se relacionan con hipertensión severa e insuficiencia cardíaca recurrente.

Las muertes que ocurren tardíamente en la evolución del LES a menudo están relacionadas a infartos del miocardio y aterosclerosis en ausencia de otras evidencias de actividad del LES. Estas complicaciones generalmente ocurren en mujeres premenopáusicas y han sido reportadas también en adolescentes. Hasta ahora las complicaciones cardiovasculares han sido reportadas principalmente como cardiopatía coronaria aterosclerosa con angina o infarto del miocardio, como enfermedad vascular periférica aterosclerosa con claudicación intermitente, o como insuficiencia vascular y gangrena. El proceso ateroscleroso puede ser lo suficientemente severo como para requerir angioplastía o cirugía de derivación coronaria.

El dolor articular agudo que se presenta en las etapas tardías del LES, especialmente localizado en muy pocas áreas, puede indicar el desarrollo de osteonecrosis. En la mayoría de series grandes se reconoce la osteonecrosis como causa importante de incapacidad musculoesquelética en el LES tardío. Los pacientes con osteonecrosis generalmente se encuentran en un grupo de edad más joven, y tienen un intervalo de unos 4 años entre el diagnóstico de LES y la osteonecrosis. La cadera es la articulación más frecuentemente afectada, aunque algunos reportes han descrito la mayoría de las articulaciones del cuerpo. La mitad a dos tercios de los pacientes con osteonecrosis tienen múltiples sitios involucrados. El uso de corticoesteroides, particularmente en dosis altas, es un factor de riesgo de osteonecrosis. Debido a que la osteonecrosis no se relaciona con actividad del LES, la enfermedad sistémica puede estar activa o inactiva en el momento de presentación de la osteonecrosis. No existe acuerdo general respecto al papel predictivo de alguna manifestación específica del LES (como el fenómeno de Raynaud o la vasculitis) en el desarrollo posterior de osteonecrosis.

En el lupus tardío, cuando no hay evidencia ya de enfermedad activa y el paciente recibe dosis bajas de esteroides o ya no recibe esteroides, la incapacidad neurocognoscitiva es un síntoma frecuente. Los pacientes se presentan a menudo con disminución de la memoria, dificultada para cálculos matemáticos simples, y trastornos del lenguaje. A menudo tienen deterioro significativo en las pruebas neurocognoscitivas formales. Puede encontrarse atrofia cortical en la TC, tanto en pacientes con enfermedad previa del SNC como en los que no la han tenido.

En las etapas tardías del lupus los pacientes pueden presentarse con disnea creciente aunque la auscultación del tórax es normal. Las radiografías pueden mostrar un diafragma elevado pero campos pulmonares normales. Las pruebas de función pulmonar revelan generalmente volúmenes pulmonares pequeños y un patrón restrictivo. Este síndrome, llamado síndrome del pulmón encogido, es resultado de la mecánica respiratoria anormal por alteraciones de los músculos respiratorios o de la función del diafragma, o por problemas del aparato respiratorio esquelético.

EMBARAZO Y LES

Las tasas de fertilidad en pacientes con LES son las mismas que en la población general. Aunque una paciente con lupus puede concebir normalmente, sus probabilidades de que el embarazo llegue a término están disminuídas, principalmente debido a una mayor incidencia de abortos espontáneos, prematuridad y muerte intrauterina. En todas las series grandes de pacientes con LES, hay un gran número de abortos terapéuticos, la mayoría por razones psicosociales, pero algunos por la preocupación de los efectos del embarazo sobre la enfermedad.

Los estudios iniciales del LES y embarazo en el área anterior a los esteroides perpetuó la idea de que el embarazo tiene un efecto adverso sobre el curso clínico de la enfermedad. Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que la frecuencia de reactivaciones en pacientes embarazadas que tienen LES es la misma que la frecuencia en mujeres no embarazadas. La actividad de la enfermedad debe controlarse antes del embarazo.

Otro aspecto que surge en las pacientes embarazadas que tienen LES es la distinción entre reactivaciones del lupus especialmente enfermedad renal, y la preeclampsia y eclampsia. La presencia de otras características del LES, así como anormalidades del laboratorio como anticuerpos anti-DNA o disminución de los niveles del complemento, pueden estar en favor del diagnóstico de una reactivación.

CRITERIOS

Criterios de clasificación del LES

Para una enfermedad con manifestaciones tan proteiformes y evolución tan variable como el LES, es obvia la necesidad de criterios de clasificación que permitan la comparación de pacientes de diferentes centros.

Criterios de actividad del LES

Aun cuando los criterios de clasificación del LES ayudan a distinguir a los pacientes con LES de los pacientes con otras enfermedades del tejido conjuntivo, y permiten la comparación de pacientes de diferentes centros, estos criterios no han sido útiles para valorar la actividad o las exacerbaciones de la enfermedad. Se han diseñado múltiples sistemas para valorar la actividad clínica del LES, pero sólo unos cuantos han sido validados. Tres índices han sido validados entre sí durante una serie de conferencias, el SLEDAI (índice de actividad del LES), SLAM (medición de la actividad del lupus sistémico) y BILAG (grupo de valoración del lupus de las Islas Británicas). Aun cuando los grupos participantes llegaron independientemente a estos instrumentos de actividad de la enfermedad, se encontró que son comparables.

Criterios del estado de salud en el LES

Las mediciones del estado de salud incluyen valoraciones de la calidad de vida, el impacto psicológico y social de la enfermedad y la incapacidad física. Hasta ahora, se han utilizado las Escalas de Medición del Impacto de la Artritis (AIMS) y el Cuestionario de Valoración de la Salud (HAQ), entre otros cuestionarios. Se ha sugerido recientemente que la Forma Breve-36 de la Encuesta Médica del Pronóstico se adopte para valorar el estado de salud en pacientes con LES. Se ha desarrollado

también un índice de daño que refleja el daño acumulado que ocurre en pacientes con LES como resultado de inflamación previa de su tratamiento.



3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS:

a) **Autor:** Karen H Costenbader, MD, MPH, Peter H Schur, MD Section Editors, Peter H Schur, MD Heidi M Connolly, MD Deputy Editor Jerry M Greene, MD

Título: Coronary heart disease in systemic lupus erythematosus

Resumen: El riesgo de cardiopatía coronaria es mucho mayor en pacientes con LES en comparación con la población en general. Los pacientes con LES tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales, y la enfermedad en sí misma es un poderoso factor de riesgo de cardiopatía coronaria. Un alto índice de sospecha de enfermedad coronaria se justifica en pacientes con LES. Los síntomas pueden ser atípicos, no específicos, o estar ausentes a pesar de la presencia de estenosis coronaria significativa. Otras causas de dolor torácico en pacientes con LES son: pleuritis, pericarditis, embolia pulmonar, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial, la esofagitis por reflujo y la hipertensión pulmonar. La evaluación de los pacientes con LES con sospecha de enfermedad coronaria es similar a la de otros pacientes sin lupus. La Prevención y tratamiento de enfermedades del corazón también es similar en muchos aspectos en los pacientes con y sin LES. las intervenciones beneficiosas son: no fumar, hacer ejercicio regularmente, optimizando los niveles de lípidos, el disminuir la presión arterial objetivo en aquellos con hipertensión, y minimizar o evitar el uso de glucocorticoides. Los estudios que utilizan pruebas no invasivas de detección como el ejercicio o farmacológico con pruebas de esfuerzo cardiaco, haces de electrones TC, y / o ecografía de las arterias carótidas o femorales apoya una mayor prevalencia de enfermedad asintomática cardiovascular en pacientes con LES. Sin embargo, no sugerimos utilizar estas pruebas para evaluar a los pacientes asintomáticos con LES con cardiopatía coronaria en ausencia de otros factores de riesgo tradicionales para la enfermedad coronaria. Los pacientes con LES y

otros factores de riesgo tradicionales para la aterosclerosis coronaria es un grupo para el que una nueva evaluación de cardiopatía coronaria puede llevarse a cabo en ausencia de síntomas cardiacos. Si, después de una discusión sobre los riesgos y beneficios potenciales de las pruebas, el paciente y clínico decide proceder, se sugiere la electrocardiografía de esfuerzo para el paciente que es capaz de hacer ejercicio, o pruebas de esfuerzo cardiaco farmacológico con las imágenes de los radionucleidos para los que no pueden hacer ejercicio. Se recomienda no usar rutinariamente las estatinas en pacientes con LES asintomáticos para la prevención primaria de la EAC, a menos que se indique lo contrario (por ejemplo, en aquellos con enfermedad coronaria conocida, múltiples factores de riesgo de cardiopatía coronaria o hipercolesterolemia es un control adecuado con el estilo de vida y la modificación de la dieta)

4. OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo de compromiso cardiaco de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en el H.N.C.A.S.E. – Essalud.

b. OBJETIVO ESPECÍFICO

Determinar la fuerza de asociación de los factores de riesgo de compromiso cardiaco en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en el H.N.C.A.S.E. – Essalud.

PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

5. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.3 Técnica:

Examen clínico del paciente

Revisión de historia clínica

1.4 Instrumentos:

Ficha de recolección de datos

Historia Clínica

1.5 Materiales de verificación:

1.5.1 Ficha de recolección de datos

1.5.2 Computadora Pentium IV

1.5.3 Sistema operativo y procesador de texto Word 2007

1.5.4 Soporte estadístico SPSS v.15.00

6. CAMPO DE VERIFICACIÓN

Ubicación Espacial

Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo

Servicios de cardiología 5to piso del H.N.C.A.S.E.

Servicio de Reumatología 1er piso del H.N.C.A.S.E.

Ubicación Temporal

Evaluación de pacientes con diagnóstico de lupus durante el año 2005.

Unidades de Estudio

2.3.1. Universo

Se trabajará con el universo

- Universo cualitativo: todos los pacientes con diagnóstico de LES del departamento de reumatología del hospital nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo ESSALUD. Definiéndose como CASO: pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y cardiopatía (indicio de aterosclerosis temprana por sonografía de la arteria coronaria para detectar la placa). Y Control: pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico sin Cardiopatía.
- Universo cuantitativo: totalidad de pacientes registrados en dicho servicio y que cumplan los criterios de inclusión.

Tamaño de la muestra:

La muestra estará conformada por todos los pacientes con diagnóstico de LES, se dividirán en 2 grupos: Grupo Casos: aquellos con diagnóstico de LES y cardiopatía, presencia de signos de aterosclerosis, de diagnóstico posterior a LES del servicio de reumatología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, y el Grupo Control: aquellos con diagnóstico de LES sin cardiopatía. Se cumplirá una proporción de 1 a 1 por cada caso índice. Además se deberán cumplir con los criterios de selección.

Criterios de inclusión:

Todos los Pacientes con diagnóstico definido de LES con o sin cardiopatía

Criterio de Exclusión

Pacientes Lupéricos con compromiso cardíaco anterior al diagnóstico de LES

a. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ORGANIZACIÓN

- Solicitud formal con su aprobación de la Escuela de Postgrado de la UCSM, contando con el proyecto de tesis.
- Planteamiento y permiso del director, así como de las jefaturas de los servicios de Reumatología y Estadística del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo ESSALUD, contando con el proyecto aprobado.
- Revisión de Historias Clínicas.
- Recolección de la información obtenida en la ficha para ser transcrita en una base de datos.

b. RECURSOS

a) Recursos Humanos

- Investigador
- Asesor de Tesis
- Asesor Estadístico

b) Recursos Institucionales

- Facultad de Medicina UCSM
- Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Carlos Alberto
Seguin Escobedo ESSALUD

c) Recursos Físicos

Oficina de trabajo con equipamiento de informática.

d) Recursos Financieros

Propios del investigador.

3.3. VALIDACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS

El instrumento utilizado consta de una ficha de anotaciones por lo que no requiere validación y únicamente se verifico que contenga todos los datos, relacionados a factores desencadenantes de LES, posibles de encontrar en una Historia Clínica.

**3.4. CRITERIOS O ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE
RESULTADOS**

c) Tipo de Procesamiento:

El procesamiento se hará de manera manual y electrónica

d) Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en el que serán transcritos los datos obtenidos en cada ficha para facilitar su uso. La matriz será diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2007).

c) Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contengan indicadores en la escala nominal y ordinal para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento:

Se aplicarán las pruebas de estadística que correspondan a cada variable mediante estadística descriptiva, con medidas de tendencia central (promedio, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, rango) para variables cuantitativas; las variables categóricas se presentarán como proporciones. Para la comparación de variables categóricas entre dos grupos independientes (casos y controles), se empleará la prueba Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher según corresponda; la comparación entre variables continuas entre 2 grupos se realizará con la prueba t de Student; se considerará significativa una diferencia de $p < 0.05$. La asociación de variables nominales dicotómicas entre casos y controles se evaluará con el cálculo del Odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza al 95%, se considerará significativa una asociación de $OR > 3$. Para la valoración del grado de asociación entre las variables dicotómicas independientes se empleará la ejecución de análisis de regresión logística.

e) Plan de Tabulación:

Una vez obtenida la totalidad de los datos se procederá a la tabulación manual de datos mediante, la sistematización por etiologías y variables de interés.

f) Plan de Graficación:

Se empleará la clase gráfica más adecuada de acuerdo a los datos requeridos para exponer (cuadros, histograma, barras, circulares).



III. CRONOGRAMA DE TRABAJO:

Tiempo Actividades	2005												2010			
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
1. Recolección de datos																
2. Estructuración de los resultados																
3. Informe final																

IV.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Gastroenterology Association Technical Reviews. Malnutrition and Cachexia, Chronic Diarrhea and Hepatobiliary Diarrhea in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Gastroenterology* 1996; 111(6):1724-52
2. Babameto G. & Hotler DP Malnutrition in HIV Infection. *Gastroenterological Clinics of North America* 1997; 26(2)
3. Bartlett JG. *Medical Management of HIV infections*. Baltimore: Port City Press, 1998
4. Bashir RM. Symptoms Specific Use of Upper Gastrointestinal Endoscopy in Human Immunodeficiency Virus Infected Patients Yields High Dividends. *J. Clin. Gastroenterol.* 1996; 23:292-8.
5. Cockerell CJ. *et al.* Bacillary Angiomatosis: A Newly Characterized Pseudo Neoplastic Infectious Cutaneous Vascular Disorder. *J. Am. Acad Dermatol* 1990; 22:501-1 2.
6. Coopman SA. *et al* Cutaneous Diseases and Drug Reactions in HIV Infections. *N. Eng. J. Med.* 1993; 1670-4
7. Cunha BA. Fever. *Infections Diseases Clinics of North America* 1996; 10: 149-165
8. Frisancho Q., Sangaray C. y col. Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): Predominancia de las Manifestaciones Digestivas en su Perfil Clínico de Presentación en Lima. *Revista de Gastroenterología del Perú* 1987; 7:23-49.
9. Goodley GO. *et al.* The HIV Wasting Syndrome: A Review, Malnutrition and Cachexia, Chronic Diarrhea and Hepatobiliary Diarrhea in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Gastroenterology* 1996; 111(6): 1724-52
10. Grunzeld C. & Kenneth R. Metabolic Disturbances and Wasting in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 1992; 327: 329-337.
11. Huang L. *et al.* AIDS and. *The Lung. The Medical Clinics of North America* 1996;801 (4)
12. Kotler DR HIV Infections and the *Gastrointestinal Tract. Gastroenterology Clinics of North America.* 1997;26-2.
13. Kurgis BS. Skin Manifestations of Human Immunodeficiency Virus (HIV): Part II. Non-infectious Manifestations. *JAMA* 1993; 93(1).
14. Kurgis BS. Skin Manifestations of Human Immunodeficiency Virus (HIV): Part II. Non-infectious Manifestations. *JAMA* 1993; 93(2).
15. Melwilcox C. Etiology of Esophageal Disease in Human Immunodeficiency Virus Infected Patients Who Fail Antifungal therapy *Am. J. Med.* 1996;101:599-604

16. Millar R. HIV Associated Respiratory Diseases. *Lancet* 1996; 348: 307-12.
17. Nerad JL. Nutritional Aspects of HIV Infection. *Infectious Diseases Clinics of North America* 1994; 8(2)
18. Quinn T. and Smith D. Gastrointestinal Infections in AIDS. *Ann. Intern. Med* 1992; 116:63-67.
19. Sánchez J., Mazzotti G., Cuéllar L., Campos P y Gotuzzo E. SIDA: Epidemiología, diagnóstico, tratamiento y control de la infección VIH/SIDA. Lima, 1994.
20. Sande MA. *The Medical Mangement of AIDS* 1997, fifth edition.
21. Sharpstone D. & Gazzand B. Gastrointestinal Manifestations of Human Immunodeficiency Virus infection. *Lancet* 1996; 348:379-383.
22. Simpson DM. *et al.* Neurologic Manifestation of HIV Infections. *The Medical Clinics of North America* 1996; 80 (6).
23. Spach DH. *The HIV Manual, A Guide to Diagnosis and Treatment.* New York-Oxford: University Press, 1996.
24. Von Roenn JH. Management of HIV Related Body Weight Loss. *Dugs* 1994; 47(5): 774-783.
25. Walker PA. *et al.* Pulmonary Disease. *The Medical clinics of North America* 1996;80(6)
26. Waxman S. *et al.* Tuberculosis in the HIV Infected Patients. *Emergency Medicine Clinics of North America* 1995; 13(1).