

La valvulopatía del síndrome antifosfolípido primario (SAFP). Estudio ecocardiográfico prospectivo

María del Carmen Amigo-Castañeda,* María Elena Soto-López,** Nilda Espínola-Zavaleta,*** Angel Romero-Cárdenas,**** Jesús Vargas-Barrón*****

Resumen

Estudios transversales han mostrado alta prevalencia de valvulopatía en pacientes con síndrome antifosfolípido primario (SAFP). Sin embargo, no se ha estudiado su evolución. Nuestro objetivo fue observar el comportamiento de las lesiones valvulares en el tiempo, en pacientes con SAFP. Se estudiaron 12 pacientes que contaban con ecocardiograma transesofágico (ETE), y se les tomó un segundo ETE con intervalo promedio entre ambos de 13.5 meses. Fueron 10 mujeres, 2 hombres con edad promedio: 38 años (intervalo 24-65).

Dos pacientes tuvieron ETE normal al inicio y al seguimiento. Tuvieron alteraciones valvulares en ambos ETE 10 pacientes (83%). Las válvulas más afectadas fueron la mitral y la aórtica. En tres casos desaparecieron las nodulaciones, pero en otros casos aparecieron un total de 11 nuevas lesiones, incluyendo engrosamiento, nodulaciones, regurgitación y doble lesión. Un total de 14 lesiones persistió igual. Diez pacientes recibían anticoagulación. Un caso requirió valvuloplastia mitral.

Estos datos demuestran que: a) las lesiones valvulares en pacientes con SAFP cambian con el tiempo y pudiendo resolverse, aparecer por primera vez o persistir con cambios durante la evolución; b) la insuficiencia valvular no parece progresar rápidamente pero puede aparecer estenosis; c) no encontramos relación entre el anticoagulación y evolución de la valvulopatía.

Palabras clave: valvulopatía, síndrome antifosfolípido primario, hallazgos ecocardiográficos

Summary

Echocardiographic studies have demonstrated a high prevalence of valvular disease in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS). However, there are no studies assessing changes over time in valvular abnormalities. We conducted a study to determine whether there are changes over time in valvular lesions as detected by serial transesophageal echocardiography (TEE). Twelve patients with a first TEE had a second evaluation after a mean period of 13.5 months. There were 10 women and two men with a mean age of 38 years. Two patients had normal TEE on both initial and follow-up studies. Ten patients (83%) had valvular abnormalities, predominantly of the mitral and aortic valves in both studies. Abnormalities consisted of thickening, nodules, regurgitation, regurgitation and stenosis, and calcification. The type and frequency of lesions changed over time. As an example, one mitral valve nodule disappeared on follow up but three new aortic nodules developed even though all patients were receiving anticoagulant therapy. Two patients with mitral and aortic nodules presented cerebral ischemia. Mitral valvuloplasty was performed in one case. These results show that valvular abnormalities in patients with PAPS resolve, appear, or persist irrespective of anticoagulant therapy. Regurgitation is often mild or moderate, but stenosis may appear.

Key words: Valvular heart disease, Primary antiphospholipid syndrome, echocardiographic findings

* Médica Adscrita al Departamento de Reumatología, Investigadora Titular "B" INC "Ignacio Chávez". Investigadora Nacional.

** Residente de Reumatología, INC "Ignacio Chávez".

*** Médico Adscrito Departamento de Ecocardiografía INC "Ignacio Chávez".

**** Médico Adscrito Departamento de Ecocardiografía Investigador Titular B, INC "Ignacio Chávez", Investigador Nacional.

***** Jefe Departamento de Ecocardiografía, Investigador Titular C, INC "Ignacio Chávez", Investigador Nacional, Académico Numerario ANM. Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. María del Carmen Amigo Castañeda, Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Juan Badiano # 1, Tlalpan, México, D.F., C.P. 14080.

Introducción

El síndrome antifosfolípido se caracteriza por trombosis recurrentes, pérdida de embarazos y citopenias asociados a la presencia sérica de anticuerpos dirigidos bien contra fosfolípidos (anticardiolipina, anti-fosfatidil-colina, antifosfatidil-serina), contra proteínas que interfieren con el sistema de coagulación (ej.: B2 glicoproteína 1, protrombina) o, contra complejos proteína-fosfolípido. Este síndrome puede ser primario o asociado a otra enfermedad autoinmune principalmente lupus eritematoso generalizado.^{1,2}

Desde la descripción original del síndrome³ ya se llamaba la atención a la participación del endocardio valvular en esta entidad y gran número de estudios ecocardiográficos han sido congruentes al mostrar gran prevalencia de valvulopatía en presencia de anticuerpos anticardiolipina tanto en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LES)⁴⁻⁷ como en pacientes con síndrome antifosfolípido primario (SAFP).^{8,9}

En nuestra experiencia, en un estudio ecocardiográfico transtorácico (ETT), prospectivo, multicéntrico, que incluyó a 55 pacientes, se encontró valvulopatía en 38% en contraste con 4% en el grupo control.¹⁰ En un estudio posterior de 26 pacientes con SAFP vistos en el Instituto Nacional de Cardiología I. Chávez, el ETT mostró alteraciones valvulares en 46 % de los casos.¹¹

Todos los estudios concuerdan con que las válvulas más comunmente afectadas son la mitral y la aórtica. Los hallazgos ecocardiográficos incluyen engrosamiento valvular, nodulaciones y calcificación. Estos cambios valvulares pueden conducir, en algunos casos, a regurgitación o doble lesión valvular que puede requerir inclusive de recambio valvular, pero en la mayoría de los casos cursa asintomática.

Continuando el estudio de la valvulopatía del SAFP, llevamos a cabo la caracterización histopatológica de esta valvulopatía al estudiar un total de 18 válvulas cardíacas provenientes de cuatro autopsias y dos recambios valvulares en pacientes con SAFP. Los cambios patológicos fueron muy variables en extensión, gravedad y cronicidad, e incluyeron engrosamiento y despulimiento de la superficie valvular, trombosis verrucosa, retracción de cuerdas tendinosas y fusión de comisuras. Los hallazgos microscópicos fueron trombosis

capilar intravalvular, hemorragia/necrosis focal, trombosis superficial laminar o verrucosa, escaso infiltrado de linfocitos histiocitos y fibroblastos, proliferación vascular, fibrosis laminar o nodular y calcificación focal.¹¹

Recientemente, estudios inmunopatológicos en válvulas provenientes de pacientes con SAFP o asociado a LES han mostrado depósitos de anticuerpos anticardiolipina y componentes del complemento en el subendocardio de las válvulas comprometidas lo que ha sugerido un posible papel patogénico de los anticuerpos en la valvulopatía.¹²

Dentro de las complicaciones arteriales del SAFP, la isquemia cerebral ocupa el primer lugar y una de las causas de la misma, la más frecuente en nuestra experiencia, es el embolismo cardiogénico que puede tener como fuente a estas lesiones valvulares.^{10,13} Precisamente, teniendo como base el estudio ecocardiográfico transesofágico (ETE) realizado a pacientes con SAFP dentro de un protocolo de estudio de las causas de la isquemia cerebral, se decidió llevar a cabo el presente estudio, teniendo como objetivo evaluar el comportamiento de las lesiones valvulares con el transcurso del tiempo en estos pacientes.

Pacientes y métodos

De 30 pacientes consecutivos estudiados mediante ETE como parte de un protocolo de estudio de isquemia cerebral en SAFP, 12 de ellos tuvieron un segundo ETE con intervalo de tiempo entre ambos estudios en promedio: 13.5 meses.

Se hizo el diagnóstico de SAFP en base a los criterios propuestos en la literatura.^{1,14} Como grupo control, se estudiaron a 10 pacientes consecutivos con cardiopatía reumática inactiva (CRI), que acudieron a la consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología. Los ETE fueron realizados con un equipo Hewlett-Packard Sonos 1500 con transductor transesofágico multiplanar de 5 MHz. Previa anestesia local de la faringe con aerosol de Xylocaína al 10%, se introdujo el transductor para iniciar el estudio desde la vista transgástrica y posteriormente transesofágica. Se exploraron las válvulas en todos sus planos con las técnicas de modo M, 2D, Doppler pulsado, continuo y codificado en color. Se estudiaron las características morfológicas y funcionales de las válvulas.

Los estudios fueron técnicamente realizados por el mismo ecocardiografista sin tener acceso al primer estudio y las imágenes fueron interpretadas por dos expertos ecocardiografistas.

Resultados

Fueron 10 mujeres y dos hombres con edad promedio de 38 años (intervalo 24-65). Dos pacientes tuvieron ETE normal al inicio y al seguimiento. Diez pacientes (83%) presentaron alguna anomalía valvular en ambos estudios ecocardiográficos. Las válvulas más frecuentemente afectadas fueron la mitral y la aórtica, con engrosamiento, nodulaciones, regurgitación, doble lesión valvular y calcificación como se muestra en el cuadro I.

Las nodulaciones aumentan el grosor del borde libre de las válvulas, dando una imagen característica en “palillo de tambor”. Un ejemplo de estas nodulaciones características se observa en la figura 1.



Figura 1. ETE de una paciente con SAFP que demuestra nodulaciones en el borde libre de las valvas de la válvula mitral, dando la apariencia de “palillos de tambor”.

Cuadro I. Frecuencia de anomalías valvulares mediante ecocardiografía transesofágica (ETE) en 10 pacientes con SAFP

Anormalidad valvular	ETE inicial No. pacientes	ETE seguimiento No. pacientes
Engrosamiento		
Mitral	2	2
Aórtico	2	3
Tricuspídeo	0	0
Pulmonar	0	0
Vegetaciones		
Mitral	5	4
Aórtica	1	5
Tricúspidea	0	0
Pulmonar	0	0
Regurgitación		
Mitral	6	5
Aórtica	3	2
Tricuspídea	1	2
Estenosis	0	0
Doble lesión mitral	0	1
Doble lesión aórtica	1	3
Calcificación		
Anillo tricuspídeo	1	1
Aórtica	1	1
Mitral	1	1

Los cambios entre el primero y el segundo ETE se sintetizan en el cuadro II.

En relación al engrosamiento valvular apareció en un caso y permaneció igual en cuatro. Fue muy interesante el comportamiento de los nódulos porque en tres casos desaparecieron, sin embargo, aparecieron en seis casos y persistieron en tres.

Específicamente, tomando a la válvula mitral como ejemplo, en el ETE inicial había nódulos en cinco casos y en el segundo ETE habían desaparecido los nódulos en un paciente, documentándose dichas nodulaciones solamente en cuatro casos. Sin embargo, para la válvula aórtica, el comportamiento fue diferente, porque en el estudio inicial sólo se habían documentado nódulos en un caso y en el ETE de seguimiento se encontraron en un total de cinco casos.

En relación a las alteraciones funcionales valvulares, la regurgitación que es la anomalía más frecuente, es leve y no parece progresar, pero sí se puede asociar estenosis valvular, que fue particularmente notoria para la válvula aórtica. En un caso llamó fuertemente la atención la calcificación de la válvula mitral, la aórtica, el anillo tricuspídeo, así como el techo de la aurícula derecha.

Los hallazgos ecocardiográficos del grupo control (CRI = 8 mujeres, 2 hombres, con un promedio de edad de 48 años) se muestran en la cuadro III. La válvula más frecuentemente afectada fue la mitral, pero en contraste con el grupo de SAFP, los pacientes con CRI presentaron estenosis mitral ais-

Cuadro II. Cambios en la valvulopatía entre el 1er y 2º ETE

Anormalidad valvular	Desaparecieron	Aparecieron	Persistieron
Engrosamiento		1	4
Nodulaciones	3	6	3
Regurgitación			
Mitrál			5
Aórtica			2
Tricuspídea		1	1
Doble lesión aórtica		2	1
Doble lesión mitral		1	
Calcificaciones			1

Cuadro III. Hallazgos ecocardiográficos en 10 pacientes con cardiopatía reumática inactiva

ETE inicial	Seguimiento		
	Igual	Peor	Apareció
Mitrál=10 casos			
- Engrosamiento	4	2	2
- Estenosis	4		4*
- Doble lesión	4	1	3**
- Regurgitación	0		0
- Nodulaciones	0		0
Aórtica =2 casos			
- Engrosamiento	1	1	
- Regurgitación	1	1	
- Nodulaciones	0		0
Tricúspide =3 casos			
- Regurgitación	2	2	
- Doble lesión	1	1	3
- Nodulaciones	0		0

* De los cuatro pacientes que empeoraron, uno requirió comisurotomía, otro prótesis valvular y dos evolucionaron a doble lesión mitral.

** De los tres pacientes que empeoraron, uno requirió prótesis valvular y otro presentó calcificación en el anillo valvular.

lada y ausencia de nodulaciones. Algunas alteraciones permanecieron sin cambio durante el tiempo del estudio, pero en un número considerable de casos, las lesiones empeoraron y no se presentaron lesiones nuevas, a excepción de tres casos en que apareció doble lesión tricuspídea.

De los 12 pacientes con SAFP, 10 recibían anticoagulación formal con acenocumarol. Nueve de éstos tenían valvulopatía y el paciente restante tenía ETE normal.

Dos pacientes (una con valvulopatía y otra con ETE normal) recibían únicamente aspirina al momento del estudio.

En dos casos, ambos con nódulos en válvulas mitral y aórtica, a pesar del tratamiento anticoagulante, se presentó isquemia cerebral. Una paciente requirió valvuloplastia mitral durante el tiempo de este estudio.

Discusión

Este estudio muestra una alta prevalencia (83%) de lesiones valvulares detectadas mediante ETE. Dado que la ETE produce imágenes de alta resolución de las válvulas cardíacas y es más sensible en la detección de anomalías valvulares, era de esperarse que la prevalencia de valvulopatía fuera mayor que la observada con ecocardiografía transtorácica (46%). Asimismo, es posible que exista un sesgo porque son pacientes estudiados en el Instituto Nacional de Cardiología I. Chávez.

El hallazgo más importante fue que las lesiones valvulares se resolvieron o cambiaron con el transcurso del tiempo y nuevas lesiones aparecieron. No existen estudios similares en la literatura en pacientes con síndrome antifosfolípido, sin embargo, Roldán y cols¹⁵ encontraron hallazgos similares en 69 pacientes con lupus eritematoso sistémico. Desafortunadamente no comentan nada en relación a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos que podrían jugar un papel importante en dichos pacientes con lupus. Sin embargo, en un estudio anterior¹⁶ estudiando pacientes con LES con y sin anticuerpos antifosfolípidos, así como pacientes con síndrome antifosfolípido primario y un grupo control, no encontraron asociación con estos anticuerpos.

Es de sumo interés que las lesiones valvulares sean cambiantes en el tiempo independientemente del tratamiento anticoagulante. Sería de esperar que bajo un tratamiento anticoagulante formal, no aparecieran nuevas vegetaciones de fibrina sobre la superficie valvular. En algunos pacientes, de hecho, desaparecieron las nodulaciones de una válvula para aparecer en otra válvula. No es raro tampoco que dos válvulas estén afectadas al mismo tiempo. Las características de éstos nódulos permiten diferenciarlos desde el punto de vista ecocardiográfico de las vegetaciones de la fiebre reumática que característicamente presentan engrosamiento difuso y para los expertos ecocardiografistas, la sola imagen sugiere una etiología "autoinmune".

Los hallazgos en el grupo control muestran que el comportamiento de las lesiones valvulares difiere entre ambas valvulopatías. En CRI el engrosamiento es más difuso, no se observan éstas nodulaciones en el borde libre de las valvas y las lesiones tienden al empeoramiento (fibrosis valvular, fusión de comisuras) con requerimiento frecuente de tratamiento quirúrgico mediante comisurotomía o recambio valvular. Característicamente, en CRI ocurre estenosis mitral aislada, que no se ha observado en pacientes con SAFP, en donde es común la regurgitación, o bien, la doble lesión mitral.

Tratando de explicar el comportamiento de las nodulaciones en los pacientes con SAFP, se podría postular que éstas pueden embolizar, lo que podría explicar su disminución o desaparición. Otra explicación alternativa es que la fibrina depositada sobre la superficie valvular en forma laminar o de vegetaciones, se interiorice, se colagenice y se cubra con endotelio valvular dando como resultado final el engrosamiento de la válvula. En este caso podría aparecer daño valvular funcional permanente o progresivo.

En relación a la morbilidad de la valvulopatía en los pacientes, durante el tiempo del estudio, dos de ellos con nódulos en válvulas mitral y aórtica presentaron un episodio de isquemia cerebral, sin embargo, es importante señalar que al momento de la isquemia cerebral el índice de anticoagulación (INR) se encontraba en 1.5 y 2.5 respectivamente, lo que corresponde a un INR por debajo de las recomendaciones aceptadas (INR: 3).

Recientemente, Nesher y cols,¹⁷ han sugerido que los corticoesteroides pudieron tener un lugar en el tratamiento de esta valvulopatía sintomática, debido a la dramática respuesta a los esteroides en cuatro pacientes con valvulopatía (tres con SAFP, 1 con SAF asociado a LES) con una respuesta subóptima a tratamiento diurético y anticoagulante. La patogénesis de la lesión valvular no es del todo clara y hemos postulado que el evento inicial podría ser la unión del anticuerpo a las células endoteliales de la válvula lo que ocasionaría una reacción inflamatoria, edema, irregularidades en la válvula y vegetaciones o trombosis. Los esteroides actuarían durante la fase inflamatoria edematosa inicial. Si bien es una alternativa terapéutica atractiva, la valvulopatía del SAFP cambia constantemente hacia la mejoría

o empeoramiento de las lesiones lo que requeriría un tratamiento esteroideo continuo, lo que a todas luces es indeseable. Es necesario aclarar la patogénesis para actuar en una base racional.

Una paciente fue sometida a valvuloplastia mitral exitosa porque el área valvular disminuyó de 2 cm² a 1.4 cm² en el transcurso de dos años. En la literatura, cerca de 6 % de casos de valvulopatía en el contexto de LES ó SAFP, dada su gravedad requiere de tratamiento quirúrgico.

Es importante señalar que otra complicación conocida en estos pacientes es la presencia de endocarditis infecciosa sobre una válvula dañada por el proceso inmunológico, sin embargo, esto no ocurrió en ninguno de los pacientes estudiados. Tampoco se presentó ningún fallecimiento.

Conclusiones

Las lesiones valvulares en pacientes con SAFP cambian con el tiempo, pudiendo resolverse, aparecer por primera vez o persistir durante la evolución. La insuficiencia valvular no parece progresar con rapidez, pero puede aparecer estenosis dando doble lesión valvular. No encontramos relación entre tratamiento anticoagulante y evolución de la valvulopatía.

Hasta el día de hoy, el tratamiento formal con anticoagulación oral manteniendo el INR en 3 por tiempo indefinido, ha mostrado ser la mejor opción para la prevención de la recurrencia de trombosis en este síndrome de trombofilia adquirida que conocemos como síndrome antifosfolípido o Síndrome de Hughes. En presencia de valvulopatía y para prevenir isquemia cerebral por cardioembolismo, se debe ser particularmente cuidadoso en mantener la anticoagulación con INR de 3 y agregar dosis bajas de ácido-acetil-salicílico. El tratamiento óptimo de la valvulopatía del SAF surgirá cuando se aclare la patogénesis de la misma.

Referencias

1. **Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV.** Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome". *Br J Rheumatol* 1987;26 (Suppl 2):19.
2. **Roubey RAS.** Antiphospholipid antibody syndrome. En: *Arthritis and allied conditions*. Koopman WJ (Ed) Williams

- & Wilkins. 13a. Edición, Baltimore, Maryland, 1997, PP 1393-1406.
3. **Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE.** The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486-89.
 4. **Chartash EK, Lans DM, Paget SA et al.** Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989;86:407-12.
 5. **Leung W-H, Wong K-L, Lau CP. et al.** Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990;89:411-18.
 6. **Nihoyannopoulos P, Gómez PM, Joshi J. et al.** Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990;82:369-75.
 7. **Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA. et al.** Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;335:1541-44.
 8. **Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J. et al.** The "primary" antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. *Medicine* 1989;68:366-374.
 9. **Galve E, Ordi J, Barquinero J. et al.** Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:293-8.
 10. **Cervera R, Khamashta MA, Font J. et al.** High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the "primary" antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1991;1:4347.
 11. **García-Torres R, Amigo MC, Morón A. et al.** Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings. *Lupus* 1996;5:56-61.
 12. **Ziporen L, Goldberg I, Arad M. et al.** Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus* 1996;5:196-205.
 13. **Ford SE, Kennedy LA, Ford PM.** Clinico-pathological correlations of antiphospholipid antibodies. *Arch Path Lab Med* 1994;118:491-5.
 14. **Alarcón-Segovia D.** Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275-86.
 15. **Roldán CA, Shively BK, Crawford MH.** An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996;335:1424-30.
 16. **Roldán CA, Shively BK, Lau Ch. et al.** Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1127-34.
 17. **Nesher G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham AS.** Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:27-35.

GACETA MÉDICA DE MÉXICO, TIENE EL AGRADO DE INFORMAR A LA COMUNIDAD CIENTÍFICA DEL PAÍS, QUE HA SIDO INCLUÍDA EN EL INDICE DE REVISTAS MEXICANAS DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA DEL CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA (CONACYT).

