

## Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria autoinmune con una prevalencia de afectación cardíaca de 50%, pudiendo afectar cualquiera de sus 3 capas, endocardio, miocardio y pericardio, estas ocurren en contexto de la actividad inmune de la enfermedad, el proceso inflamatorio proaterogénico, las medicaciones utilizadas y otros mecanismos no bien conocidos, además se pueden presentar arritmias que pudieran causar impacto en la morbimortalidad (1,2).

Los trastornos del ritmo más comunes en estos pacientes son la taquicardia sinusal, la fibrilación auricular (FA) y las extrasístoles auriculares(EA), muchos en contexto de actividad de la enfermedad, miocarditis, vasculitis, infiltración por tejido fibroso o de granulación, o por el uso de drogas(2,3). Se ha observado que ciertas alteraciones del ECG de reposo encontradas en personas adultas sanas podrían ser predictores de eventos cardiovasculares como muerte súbita, insuficiencia cardíaca, e isquémica(4).

La producción de citoquinas pro inflamatorias conlleva a una disfunción endotelial y un estado inflamatorio permanente y pro coagulante que favorece la aterosclerosis prematura y el desarrollo de alteraciones cardiovasculares en los pacientes con LES(5,6). Los biomarcadores serológicos son sustancias fácilmente medibles que pueden servir como indicadores de diagnóstico, pronóstico, predictivo, farmacodinámico, y de su diagnóstico; son bien conocidos los biomarcadores serológicos tradicionales, sin embargo existen biomarcadores emergentes llamados no tradicionales que no son medidos rutinariamente en los pacientes con LES y que

son proteínas que están envueltas en la señal celular en esta enfermedad y otras del sistema inmune y que pudieran asociarse con la ocurrencia de eventos cardiovasculares(7).

## **Objetivos**

### **General**

Estudiar la relación entre los biomarcadores séricos inflamatorios asociados y la presencia de alteraciones electrocardiográficas en pacientes con LES.

### **Específicos**

Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población incluida.

Determinar la incidencia y tipos de alteraciones eléctricas mediante el electrocardiograma convencional de reposo y el ambulatorio Holter de 24 horas.

Analizar las características ecocardiográficas sobre todo el volumen indexado de la aurícula izquierda y su relación con la presencia de alteraciones eléctricas en el ECG/Holter 24 hs.

Describir las características de la analítica sanguínea en la población incluida.

Analizar la asociación entre los biomarcadores séricos inflamatorios y su relación con la presencia de las diferentes alteraciones electrocardiográficas en el ECG/Holter de 24 hs.

### **Marco teórico**

Las enfermedades autoinmunes reumáticas son entidades de carácter inflamatorio que afectan sobre todo el aparato locomotor siendo sus síntomas más comunes el dolor articular y la inflamación, muchas afectan además a órganos internos por lo cual se las denomina sistémicas o afecciones del colágeno. Se presentan de forma aguda o de forma crónica, y son mediadas por mecanismos inmunitarios, tanto de la inmunidad humoral como celular.

Estas enfermedades se caracterizan además por presentarse clínicamente con periodos de remisión y de recrudecimiento denominados de actividad de la enfermedad, con una alta morbilidad y afectación de la calidad de vida del paciente, incluso en algunas actividades laborales debido a las deformidades que pueden presentar a corto o mediano plazo, lo que genera un alto impacto a nivel económico tanto individual como colectivo (8).

Se desconocen las causas pero se han citado gatillos que podrían actuar en el inicio de la enfermedad como cuadros infecciosos, situaciones emocionales, etc., es decir mecanismos etiopatogénicos, tanto relacionados al huésped como la edad, el sexo, la alimentación, la raza y la genética, y al ambiente como la exposición a

diversas noxas habituales como tóxicos e infecciones. La participación de estos fenómenos etiopatogénicos y su relación con la enfermedad en forma exacta a menudo no es factible determinar, por lo cual hay una gran variabilidad entre pacientes en la evolución, el pronóstico y la respuesta a tratamiento.

Entre los desencadenantes habituales y más estudiados se encuentran la genética, el sexo y los factores ambientales. La genética es un factor determinante de la susceptibilidad de padecer estas enfermedades, se consideran multigenéticas por lo cual se necesitan múltiples genes de susceptibilidad para alterar el fenotipo y producir la enfermedad. La mayoría está ligada a una molécula del complejo mayor de Histocompatibilidad (MHC) de clase I o II determinada, pero requiriendo la presencia de otro gen codificador. Se ha visto mayor prevalencia en familias y las tasas de concordancia son mayores en gemelos homocigotos como reflejo de la susceptibilidad genética. Estos fenómenos genéticos podrían tener además implicancia en la terapéutica de esas afecciones.

En relación al sexo la mayoría son más frecuentes en mujeres en edad fértil, lo que sugiere que la influencia hormonal podría tener un papel fundamental en la producción de la enfermedad, una explicación alternativa podría ser una alteración en el proceso de inactivación del cromosoma x.

Existe una fuerte relación con ciertos microorganismos con las enfermedades autoinmunes, los antígenos microbianos podrían iniciar un mecanismo de autorreactividad, mediante mimetismo molecular, activación policlonal o liberación de

antígenos secuestrada previamente. Ciertos fármacos y la sobreexposición a pesticidas y toxinas también pueden inducir autoinmunidad (8).

En cuanto a la epidemiología son enfermedades muy frecuentes, variable según el lugar donde se determine, pero con una alta prevalencia en la población en general. También tienen mayor prevalencia entre algunas razas, y según climas y sitios estudiados y en muchos casos en relación a ciertas situaciones socioeconómicas y culturales.

Cuando existe un componente sistémico en la enfermedad autoinmune, además de la afectación del aparato locomotor, pueden verse afectado cualquier órgano o sistema, como el sistema respiratorio, hematológico, oftálmico, renal, neurológico entre otros, incluyendo el sistema cardiovascular. Las enfermedades cardiovasculares pueden aparecer al momento del diagnóstico o luego del diagnóstico de una enfermedad inmune y pueden ser asintomáticas, leves, moderadas o severas, las más estudiadas desde este punto de vista son la Artritis Reumatoide (AR) y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), las cuales pueden atacar cualquier órgano incluyendo los vasos y el corazón, por lo cual la afección cardiovascular se puede presentar como manifestación del ataque inmune-inflamatorio de estos órganos, además de que el fenómeno inflamatorio que se produce en estas afecciones inmunes podrían ser las causantes de afecciones cardiovasculares sobre todo isquémicas, por la aceleración del fenómeno aterosclerótico en los vasos sanguíneos, siendo esta precoz y difusa similar a lo que ocurre en pacientes con diabetes mellitus (DM), sin la presencia de otros factores de riesgo o no explicado solamente por la presencia de otros factores de riesgo

llamados convencionales como la dislipemia, hipertensión arterial (HTA), DM, tabaquismo etc.(1).

La presencia de enfermedad cardiovascular no solo influye en el pronóstico de estas enfermedades siendo potencial causa de morbimortalidad, sino además influyen en la terapéutica a ser utilizada en el tratamiento de estas afecciones. Ciertos fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad como los esteroides, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y la hidroxicloroquina entre otros, tienen conocidos efectos sobre el sistema cardiovascular per se, como empeoramiento de la HTA de base, bradiarritmias,taquiarritmias, diabetes inducida etc. ,y la enfermedad se puede asociar además con otros factores de riesgo conocidos y clásicos como HTA, dislipemia , falla renal y otras situaciones frecuentes que implican mayor riesgo de presentar alguna afección cardiovascular en estos pacientes (1).

El LES es una enfermedad sistémica autoinmune crónica de etiología desconocida, que se caracteriza por la producción de auto anticuerpos, con implicancia de factores genéticos y ambientales en su etiopatogenia. Los auto anticuerpos son de producción variable ,producto de la activación policlonal aunque selectiva de células B, motivada por las células T , estos pueden producir lesión tisular por un mecanismo de interacción antígeno-anticuerpo con depósito y proceso inflamatorio secundario, donde entran en juego múltiples citoquinas pro inflamatorias producidas por células del sistema inmune, traducido en la histología por infiltrado de linfocitos y monocitos con depósito de material fibrinoide , con vasculitis de vasos pequeños tipo necrotizante con depósitos de fibrina , complemento y anticuerpos. Un hallazgo

patognomónico es la presencia de necrosis basófila observada en tejido conectivo, piel y riñones, en estos últimos se pueden producir diferentes tipos histológicos desde cambios mínimos, pasando por el tipo proliferativo focal y difuso y la forma membranosa, con datos como proliferación celular con infiltración por leucocitos, necrosis fibrinoide, semilunas y trombos hialinos como manifestaciones de actividad histológica a nivel glomerular. La piel presenta degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis y edema de la unión dérmica. Cabe resaltar que no todo el auto anticuerpos son patogénicos y producen daño tisular.

Se ha descrito que esta enfermedad tiene expresión mayor y se asociaría con ciertos componentes del sistema HLA, como el B8, DR3 Y DR 2, por lo que se postula que los factores ambientales (como la luz ultravioleta, infecciones sobre todo virales y ciertos fármacos entre otros) desencadenarían la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos.

En cuanto al sexo ataca mayoritariamente a mujeres en edad fértil (entre 15 y 40 años), con agudizaciones durante el puerperio y durante el consumo de anticonceptivos orales, por lo que en la etiopatogenia actuarían además factores hormonales como la influencia estrogénica en la mujer. La relación mujer: varón es de 10:1, con relación menor en niños y mayores de 65 años. La edad promedio de aparición es entre los 29 y 32 años.

También se ha observado mayor prevalencia en personas de raza negra, asiáticos e hispanos con una alta prevalencia en países subdesarrollados por lo que los factores socioeconómicos también podrían jugar un papel en el desarrollo y la

evolución de la enfermedad, con peores presentaciones clínicas y pronóstico en estos grupos poblacionales (9).

Se caracteriza por presentar manifestaciones articulares y extra articulares (sistémicas) así como constitucionales como astenia, pérdida de peso, fiebre, y anorexia entre otras. Las manifestaciones articulares suelen ser artritis o artralgias de pequeñas y también de grandes articulaciones, simétricas y no deformantes en general, con erosiones en la minoría de los pacientes, también pueden afectar otras áreas de aparato locomotor como músculos, tendones, ligamentos y bolsas serosas. Estas se presentan con periodos de remisión y de recrudecimiento llamados de actividad de la enfermedad.

Las manifestaciones extra articulares incluyen cualquier órgano o sistema pero sobre todo riñones( como nefritis, nefrosis, insuficiencia renal) piel (como nódulos rash , eritema , foto sensibilidad, alopecia ),mucosas (ulceras), ojos( como sequedad , uveítis , glaucoma, cataratas , retinopatía) , sangre( citopenias) , serosas, pulmones(como neumonitis ,fibrosis, serositis , hipertensión pulmonar ) , cardiacas ( como endocarditis , miocarditis , pericarditis), neurológicas (como cefalea, convulsiones , mielitis , poli neuropatías ) y gastrointestinales(como hepatitis, pancreatitis, diarrea) entre otras , inclusive con manifestaciones de la esfera neuropsiquiátrica como depresión o sicosis.

Algunos fármacos también producen síntomas algunos típicos y otros imposibles de diferenciar de los producidos por la propia enfermedad como los esteroides que producen miopatía, sicosis, cataratas etc. (9).



La fertilidad en la mujer no se ve afectada, pero tienen mayor riesgo de abortos espontáneos, pre eclampsia y eclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, partos prematuros y muerte fetal sobre todo aquellas gestantes en actividad, muchas de estas situaciones obstétricas se asocian con la presencia de Síndrome anti fosfolípido (SAF). El SAF es un estado de hipercoagulabilidad primario o secundario en contexto de otra enfermedad inmune como el LES, mediado por anticuerpos, siendo los más comunes los anticuerpos anti fosfolípidos, anticardiolipina, anticoagulante lúpico y la anti B2 glucoproteína, se manifiesta clínicamente por trombosis arteriales o venosas, siendo la manifestación más común la trombosis venosa profunda, también producen manifestaciones neurológicas como epilepsia, pulmonares como la hipertensión pulmonar, hematológicas como la trombocitopenia, renal como la microangiopatía trombótica y cutánea como la livedo reticularis y úlceras o gangrenas digitales(9).

Se la diagnostica a través de las características clínicas y las alteraciones laboratoriales características de esta afección, para ello se utilizan criterios clínicos y laboratoriales de la American College of Rheumatology (ACR) para una aproximación diagnóstica más precisa. Sin embargo para la probabilidad diagnóstica y muchas veces para el inicio de la terapéutica no se requieren todos los criterios, los cuales pueden aparecer en ocasiones en forma progresiva en el transcurso de la evolución de la enfermedad, por lo cual el seguimiento periódico es de vital interés en estos pacientes.

Estos criterios incluyen datos de afecciones orgánicas específicas y características como alopecia , LES discoide , eritema malar , foto sensibilidad , úlceras orales , artritis no erosiva ,serositis ,enfermedad renal ,alteraciones neurológicas, hematológicas , y la presencia de ciertos auto anticuerpos como el Anticuerpo Antinuclear (ANA) o el Anticuerpo anti ADN de doble cadena (Anti ADN).Los criterios utilizados son la de la American College of Rheumatology (ACR)1997 y la más reciente según la Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 que se detallan a continuación (10).

<i>Criterios clínicos</i>	<i>Criterios inmunológicos</i>
1. Eritema facial	ANA  1.Anti ADN  2.Anti Smith  3.Antifosfolipidos(anticardiolipina,anticoagulante lúpico o test de VDRL falso positivo)
2.Lupus discoide 3.Ulceras orales o nasales	
4.Fotosensibilidad	
5.Artritis no erosiva	
6.Pleuritis o pericarditis	
7.Renal: proteinuria de 24 hs > 0 = a 500 mg o cilindros hemáticos o celulares en el sedimento	
8. Neurológico : convulsiones, psicosis	
9.Hematológico: Anemia hemolítica, leucocitos < a 4000 o linfopenia(en 2 o + ocasiones),trombocitopenia < 100.000	

Modificado de validation of de SLICC criteria for LES

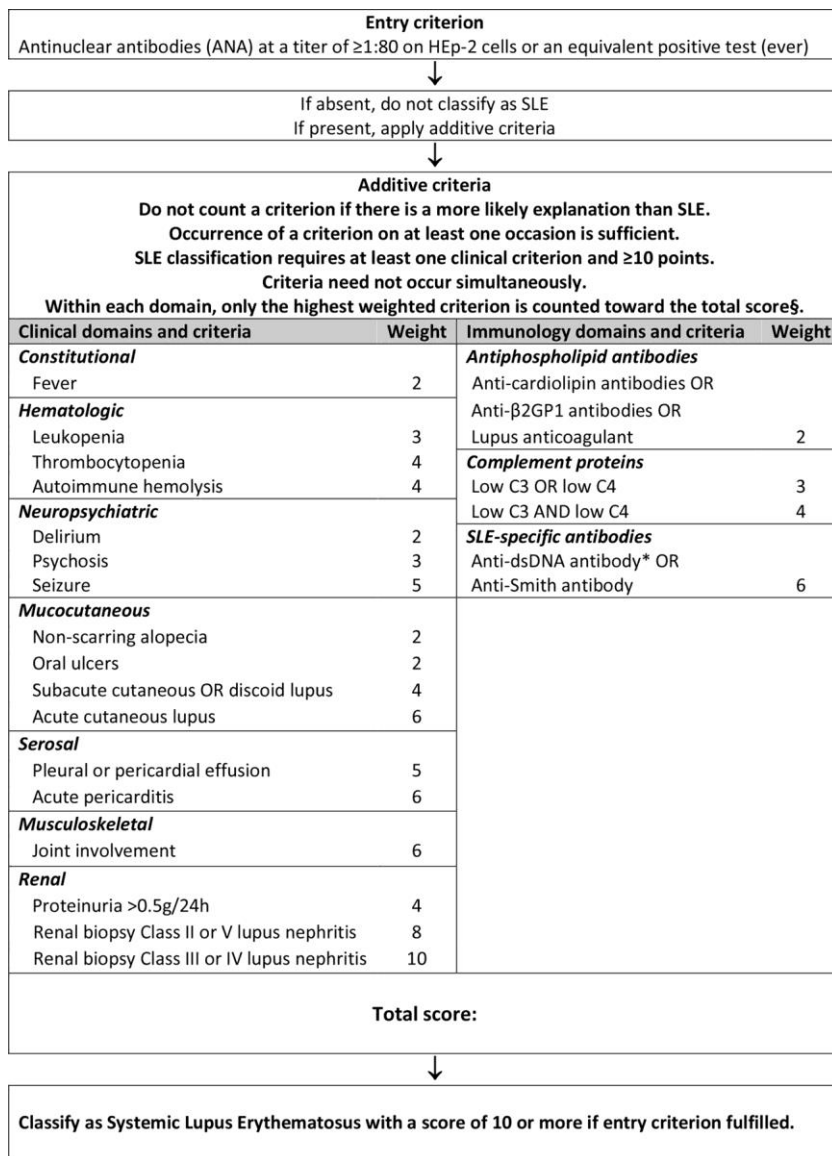
**Tabla 1** .Se considera a un paciente como portador de LES si reúne en forma simultánea o a lo largo del tiempo 4 o más criterios.

<i>Criterios clínicos</i>	<i>Criterios inmunológicos</i>
1.Lupus cutáneo agudo o subagudo	1.ANA 2.Anti ADN 3.Anti Smith 4.Antifosfolipidos 5.Hipocomplementemia (c3,c4,ch 50) 6-Test de Coombs + en ausencia de anemia hemolítica
2.Lupus cutáneo crónico	
3.Ulceras orales o nasales	
4.Alopecia no cicatrizal	
5.Sinovitis > o = a 2 articulaciones	
6.Pleuritis o pericarditis (mayor a 1 día )	
7.Renal: ratio proteína/creatinina o proteinuria de 24 hs > 0 = a 500 mg o cilindros hemáticos	
8. Neurológico : convulsiones, psicosis, mono neuritis múltiple, síndrome orgánico cerebral ,mielitis, neuropatía central o periférica	
9.Anemia hemolítica autoinmune	
10.Leucocitos < a 4000 o linfocitos <1000	
11-Trombocitopenia < 100.000	

Modificado de validation of de SLICC criteria for LES

**Tabla 2** .Se considera a un paciente como portador de LES Nefritis Lúpica comprobada por biopsia más ANA o Anti ADN +, o si reúne > o = a 4 criterios citados más arriba, que incluya al menos 1 criterio clínico y 1 inmunológico.

Sin embargo ambos criterios fueron validados a través de una cohorte de 501 pacientes con LES y 500 pacientes sin LES con nuevos criterios clasificatorios según la European League Against Rheumatism (EULAR) / American College of Rheumatology (ACR) de 2019 para LES ,incluyen ANA positivo( medido al menos una vez) como marcador obligatorio; seguido de criterios que se van sumando con puntos y agrupados en manifestaciones orgánicas: constitucionales, serosas, mucocutaneas, musculo-esqueleticas,hematológicas,neurosiquiatricas y renales, y tres criterios inmunológicos : auto anticuerpos contra el LES , proteínas del complemento y anticuerpos, estos criterios puntúan de 2 a 10 y en forma acumulada se clasifican como portadores de LES con  $\geq 10$  puntos. Esta nueva clasificación se muestra en la figura de abajo (11)



**Figura 1.** criterios validados para el diagnóstico de LES de la EULAR/ACR 2019

El ANA está presente en el 95% de los pacientes y no es específico de esta afección, sin embargo un valor negativo hace dudar el diagnóstico de LES, muy por el contrario otros auto anticuerpos como el anti ADN bicatenario son muy específicos de esta afección, también los anticuerpos contra los antígenos extraíbles del núcleo (ENA) como el anti Smith, anti RNP, Anti Ro y La .El factor reumatoide también puede estar presente en estos pacientes. La actividad del complemento se

encuentra baja sobre todo el C3 y C4 ,25 % tienen test de sífilis falso positivo con alargamiento del TTPA, traduciendo la mayoría de las veces la presencia de anticuerpos anti fosfolípidos. Sin embargo el anti ADN a pesar de la descripción de ser un anticuerpo específico se ha demostrado que pueden ser encontrados en otras condiciones por tanto no es tan específico como se venía postulando recientemente (12).

Al tratarse de una enfermedad crónica cursa con periodos de actividad y remisión, los periodos de actividad pueden ser gatilladas por factores como el estrés, una cirugía, una infección etc. , por lo que se hace difícil muchas veces discernir entre actividad de la enfermedad y los síntomas o signos del proceso intercurrente ,por lo que para determinar la actividad de la enfermedad se crearon ciertos índices , uno de ellos y el más utilizado es el de SLEDAI(índice de actividad de pacientes con LES) que consiste en múltiples parámetros clínicos y laboratoriales , considerándose activa la enfermedad con valores del score de mayor o igual a 6 puntos(13).

El pronóstico es variable , con LES más graves en ciertos pacientes y ciertos grupos poblacionales ,con una supervivencia global de 75 a 85% a los 10 años, con una tendencia al aumento debido a mejores diagnósticos, más precoces y mayores alternativas terapéuticas. Las causas mayores de muerte son nefropatía, infecciones, lesiones del sistema nervioso central y eventos cardiovasculares.

Los pacientes con LES tienen múltiples manifestaciones a nivel del sistema cardiovascular, con una prevalencia de afectación cardíaca de 50%,puede atacar

cualquier capa ,miocardio , endocardio y pericardio además de los vasos y el sistema de conducción eléctrico, entre ellas la más común es la pericarditis, en contexto de la poliserositis propia de la enfermedad activa, la mayoría son derrames leves que no llegan a taponamiento cardiaco como manifestación, también se han observado casos de pericarditis constrictiva como manifestación pericárdica menos frecuente.

En cuanto a la afectación endocárdica se han observado, endocarditis como la de Libman-Sacks , nódulos en las válvulas y valvulitis, comportándose estos hallazgos como endocarditis no infecciosas muchas de ellas asintomáticas, siendo las válvulas más afectadas las del lado izquierdo como la mitral y la aortica ,además son más frecuentes en estos pacientes calcificaciones del anillo mitral y aórtico en jóvenes y el prolapso valvular mitral (1).Estas calcificaciones pueden afectar a más de 80 % de los pacientes y serian mediados también por mecanismos similares a los que promueven la aterosclerosis acelerada en estos pacientes(2).

Tradicionalmente las afecciones valvulares cardíacas han sido valoradas por técnicas de ecocardiografía transtorácica y transesofágica como métodos no invasivos clásicos , y el cateterismo cardiaco como método invasivo por excelencia, recientemente la resonancia magnética(RMN ) cardiaca se erige como una técnica prometedora en la evaluación de la anatomía y función valvular cardiaca en estos pacientes a través de técnicas hemodinámicas como la 4D-FLOW RMN.En las afecciones como endocarditis se pueden además utilizar técnicas como F-fluodesoxyglucosa (F-FDG) ,tomografía por emisión de positrones PET-CT o técnicas combinadas como el SPECT-CT (14).

La miocarditis en contexto de LES es infrecuente siendo los pacientes con afectación muscular los más proclives a desarrollarla ,esta afección miocárdica le confiere un pronóstico desfavorable siendo esta disfunción multifactorial secundaria a isquemia , HTA , falla renal ,enfermedad valvular y rigidez y calcificación de los vasos sanguíneos. Esta rigidez vascular puede predisponer a los pacientes con LES a hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y un aumento de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) a expensas de un incremento del volumen de fin de sístole y diástole predisponiendo al desarrollo de una cardiomiopatía, además se ha detectado aumentos de la masa ventricular con una hipertrofia ventricular izquierda importante, incluso sin la presencia de HTA. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina tienen mayor riesgo de desarrollar miocardiopatía en contexto de LES (1,2).

Si bien la ecocardiografía ha sido el método estándar para la detección de estas afecciones del miocardio y es un importante método no invasivo de valorar la FE del VI, la masa, el movimiento de la pared ,etc. , la RMN cardiaca es hoy en día el método de elección no influenciado por el operador (operador independiente ) para la detección de estas afecciones miocárdicas a través de técnicas de resonancia multiparamétricas u otras técnicas novedosas que permiten incluso demostrar la disfunción miocárdica sistólica subclínica (14).

También son frecuentes afectaciones cardiovasculares, la arteritis o vasculitis(de vasos coronarios o la aortitis) ,la hipertensión arterial pulmonar y las trombosis arteriales o venosas asociadas a SAF,arritmias pueden ocurrir en contexto de la



afección cardiovascular o como manifestación de actividad de la enfermedad, también pueden presentar afección aterosclerótica sobre todo coronaria , los factores conocidos relacionados a ella son : edad avanzada al momento del diagnóstico ,mayor duración de la enfermedad, mayor duración del tratamiento con esteroides , mayor score de daño, altos niveles de homocisteína y altos niveles de colesterol de baja densidad (LDL)(1).

Como factores de riesgo de eventos cardiovasculares se han encontrado la actividad de la enfermedad con la presencia de anticuerpo anti ADN positivo y como factor de riesgo independiente y exceso de riesgo en pacientes activos el uso de corticoides, aquellos con dosis de 20 mg o más por día presentan aumento de riesgo de eventos en forma aguda. Algunos estudios han demostrado el efecto protector de la hidroxiclороquina mientras que otros no, este fármaco podría tener efectos sobre los niveles de lípidos y de glucosa (15)

En pacientes con LES se ha descrito cerca de 13% de patología isquémica silente , asintomática , sobre todo en pacientes jóvenes , por lo cual encontrar un método de detección en dichos pacientes es vital. Se ha estudiado la utilidad de la angiotomografía como método no invasivo de screening u otros métodos no invasivos sin irradiación como el ultrasonido vascular (IVUS) o la tomografía de coherencia óptica coronaria (OCT) y la RMN cardiaca, capaces de detectar placas vulnerables en pacientes asintomáticos que podrían predecir el desarrollo de un evento mayor o incluso fatal, el cual podría ser evitado con medidas farmacológicas o invasivas como la angioplastia o la cirugía (10).

Los trastornos del ritmo más comunes son la taquicardia sinusal (es considerada un marcador de actividad de la enfermedad y además se asocia al tratamiento con esteroides) , la FA y las EA, muchos en contexto de actividad de la enfermedad, miocarditis ,vasculitis, infiltración por tejido fibroso o de granulación, o por el uso de drogas como la hidroxiclороquina, la cual se asocia a prolongación del intervalo QT y bradicardia sinusal en el ECG, estas alteraciones también se han observado en pacientes con niveles elevados de anticuerpos anti ribonucleoproteínas pequeñas. Arritmias ventriculares si bien infrecuentes se pueden producir en contexto de miocarditis (2,3).

La alteración de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en los estudios cardiológicos como el Holter de 24 hs, sobre todo la alteración de la relación baja frecuencia /alta frecuencia es asociada con la actividad de la enfermedad y varias citoquinas relacionada al interferón alfa (INF) y factor de necrosis tumoral (TNF)(16).

Se ha observado además afectación del nodo auriculoventricular(A-V), pero los bloqueos A-V y de rama son raros, con presentaciones clínicas severas y extenso compromiso del sistema de conducción, con necesidad de implante de marcapasos y alta mortalidad, con muertes súbitas por síndromes de Stokes Adams; pueden comprometerse los nodos sino auricular y atrio ventricular observándose en autopsias infiltrados de células inflamatorias en la interfase entre en nodo A-V y el cuerpo fibroso central (17).

En el lupus neonatal en niños de madres con LES es bien conocido el papel que desempeñan los anticuerpos anti Ro tipo IgG que cruzan la placenta en la

producción de bloqueo cardiaco completo irreversible y de alta mortalidad. En niños con LES la enfermedad tiende a ser más severa con más compromiso de órganos internos que en adultos, observándose en ellos compromiso cardiaco severo con bloqueo cardiaco completo, pericarditis y derrame y menos frecuentemente anomalías asintomáticas como lesiones valvulares o disfunción ventricular. Se ha observado en ciertos estudios que niños con LES y anti Ro positivo son probablemente proclives a presentar anomalías de la conducción A-V, así como prolongación del intervalo QT y bloqueos de rama así como otros trastornos asintomáticos del ECG, postulándose que estos anticuerpos pueden ejercer un efecto de injuria sobre los miocardiocitos en niños( y también en adultos). El intervalo QT y la frecuencia cardiaca también puede alterarse por el uso de hidroxicloroquina en este grupo etario (18).

En algunos estudios se han reportado trastornos inespecíficos del ST –T y del intervalo QT corregido (QTc), con una alta prevalencia sobre todo en lúpicos hispanos y entre personas de raza negra comparados con pacientes con AR .Se han reportado estudios con prevalencias de 31 % de pacientes con LES que presentan anomalías inespecíficas del segmento ST y la onda T, y adicionalmente se han observado prolongaciones del QTc en 15 % de estos pacientes (19).

Muchos estudios han observado que la prolongación del intervalo QT podría ser traducción de o correlacionarse estrechamente con la presencia de aterosclerosis prematura y subclínica, por lo que se han realizado estudios donde utilizando la velocidad de la onda de pulso carótido –femoral se ha correlacionado esta alteración

del QT con la presencia de aterosclerosis silente en pacientes con LES y se ha encontrado relevancia estadística, aunque con ciertas limitaciones (20).

La dispersión de la onda P considerada una alteración en el ECG de 12 derivaciones fácil de medir se correlaciona con la aparición de arritmias supra ventriculares y se define como la diferencia entre la onda P de máxima duración y la onda P de mínima duración, considerándose un marcador de la prolongación del tiempo de conducción intraatrial e interatrial y la propagación inhomogénea del impulso auricular, este se ha visto además en estudios ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA en pacientes sin enfermedad inmune y también en pacientes con enfermedad inmunomediada como la Psoriasis Vulgaris (21), el valor normal de la dispersión de la onda P es  $29 \pm 9$  ms, con un valor máximo de 36 ms, valores mayores o iguales a 40 pueden causar arritmias supraventriculares. La dispersión de la onda p se puede ver en condiciones fisiológicas como atletas de alto rendimiento, y en condiciones patológicas en pacientes con HTA, enfermedad coronaria, falla cardíaca, enfermedad valvular, cirugía cardíaca, tras ablación o resincronizadores, cardiopatía hipertrófica, cardiopatía congénita etc. y en ciertos estados sistémicos como diabetes, obesos, hipotiroidismo, enfermedad renal, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño entre otras(22).

Algunos estudios han encontrado también relación entre el eje de la onda P, la función auricular y la actividad de la enfermedad en pacientes con LES (23)

Se ha observado que ciertas alteraciones del ECG de reposo encontradas en personas adultas sanas podrían ser predictores de eventos cardiovasculares como muerte súbita, insuficiencia cardiaca, e isquémica .Chou et al encontraron que ciertos tipos de alteraciones se correlacionaban con estos eventos en particular las alteraciones del segmento ST y la onda T, los bloqueos de rama izquierdo y derecho, la HVI y el eje desviado. Lo mismo fue observado en estudios con pacientes con LES donde se ha encontrado frecuentemente alteraciones del segmento ST y la onda T como hallazgo más frecuente seguido de HVI ,y bloqueos y hemibloqueos de rama, los cuales podrían también en estos pacientes precipitar eventos cardiovasculares mayores que pudieran ser prevenibles(4).

El tamaño y la función de la aurícula izquierda(AI) tiene relación con la producción y pronóstico de arritmias auriculares por lo que nuevas técnicas eco cardiográficas permiten evaluar la función global y regional de la AI a través de la medición del volumen de la AI indexada por la superficie corporal, cuyo valor normal es de  $22\pm 6$  ml/m<sup>2</sup> (24), con mayor sensibilidad y especificidad, reflejando un incremento de presión de llenado ventricular que la simple medición del diámetro de la AI (25,26,27). El remodelado auricular, caracterizado por cambios estructurales y electrofisiológicos en el músculo cardiaco, juega un papel central en la aparición y mantenimiento de la FA, siendo el tamaño auricular izquierdo, medido por ecocardiograma, un excelente marcador de remodelado auricular, con una clara relación con la aparición de eventos cardiovasculares adversos como insuficiencia cardiaca, ictus o muerte.

Los biomarcadores serológicos son sustancias fácilmente medibles que pueden servir como indicadores de diagnóstico, pronóstico, predictivo, farmacodinámico, y de subdiagnóstico. Son bien conocidos los biomarcadores serológicos tradicionales clínicos como el anti ADN y el complemento que se usan dentro del SLEDAI como marcadores de actividad y también con valor diagnóstico y pronóstico, sin embargo existen biomarcadores emergentes llamados no tradicionales que no son medidos rutinariamente en los pacientes con LES y que son proteínas que están envueltas en la señal celular en esta enfermedad y otras del sistema inmune(7).

Las Citoquinas son mediadores y efectores de la respuesta inflamatoria sistémica, cuyas funciones redundantes y pleiotrópicas pueden influir en el desarrollo y perpetuación de cuadros inflamatorios (5,6). Por ejemplo, es conocido el rol de las citoquinas proinflamatorias como Interleucina 1(IL-1), IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF- $\alpha$ ) en amplificar y mantener la respuesta inflamatoria. Existen reportes de un desbalance en la regulación normal de la respuesta inflamatoria en casi todas las enfermedades inmunomediadas sistémicas y se ha empleado la medición de sus niveles como un indicador de la actividad de la enfermedad (28,29). En varias enfermedades reumáticas hay una buena correlación entre la actividad clínica y la elevación de la Proteína C Reactiva (PCR) como marcador inflamatorio sencillo y fácil de medir, siendo la PCR ultrasensible, de los marcadores inflamatorios actuales, el que proporciona la información más concreta en la práctica clínica con respecto al riesgo cardiovascular (30,31,32).

El TNF- $\alpha$  es una potente citoquina pleiotrópica con múltiples funciones celulares; actúa de forma autocrina, paracrina y/o sistémica. Se han relacionado de manera

crítica anormalidades del TNF- $\alpha$  con la patogénesis de diversas enfermedades crónicas inflamatoria y enfermedades inmunomediadas sistémicas o locales. Las dos formas del TNF- $\alpha$  han sido observadas ejerciendo un papel biológico inflamatorio; la unida a membrana lo hace de manera local y depende de la interacción con otras células, mientras que la forma soluble ejerce sus funciones inflamatorias a distancia de las células que la sintetizan (33). En enfermedades como la Artritis Reumatoide (AR) los macrófagos sinoviales, desempeñan un papel importante en la destrucción tisular. Este fenómeno está directamente regulado por citoquinas pro inflamatorias como IL-1, TNF- $\alpha$  y Factor de crecimiento tisular (TGF)- $\beta$ , secretadas a su vez por los macrófagos residentes de la sinovial (34-37).

La producción de citoquinas pro inflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), y la Interleucina -6 (IL -6), conlleva a una disfunción endotelial por un lado y a la infiltración, proliferación y activación leucocítica por otra produciendo un fenómeno inflamatorio importante local, además este estado pro inflamatorio es asociado con aumento en la expresión de moléculas de adhesión con mayor proliferación de leucocitos inflamatorios. La desregulación inmune con una activación persistente de linfocitos T , sobre todo la activación prolongada de Linfocitos de receptores tipo Toll (TLR) , cuya señal activa las células dendríticas e induce la liberación de Interferón alfa (IFN), potencia la teoría inflamatoria de las alteraciones cardiovasculares y sobre todo la aterosclerosis prematura vista en estos pacientes. Por otro lado el TNF se ha asociado con dislipemia, resistencia insulínica y estado de pro coagulación, y se han encontrado moléculas oxidadas de LDL en mayor número en estos pacientes (2).

Siendo la disfunción endotelial a base para muchas de las alteraciones cardiovasculares en el LES, se han encontrado niveles elevados de ciertas moléculas, como consecuencia de dicha disfunción y la activación inflamatoria que ello conlleva, entre estas moléculas se encuentran las moléculas de adhesión celular vascular solubles (Vcam) que en asociación con la activación del INF tipo 1 y la activación plaquetaria contribuirían al desarrollo de las enfermedades cardiovasculares en el LES. Otro marcador de disfunción endotelial es la molécula soluble E-Selectina (38,39).

Desde los primeros estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (40) la relación entre inflamación y FA ha suscitado un interés creciente. Los datos publicados en estudios recientes han demostrado que existe una elevación de marcadores inflamatorios como la PCR y la interleucina-6 (IL-6) en los pacientes con FA, y una asociación significativa entre los niveles de PCR y el éxito de la cardioversión eléctrica en los pacientes con FA paroxística(34,41).

La homocisteína es un aminoácido endógeno que participa en la síntesis de metionina y cisteína en individuos normales, en sangre la mayoría circulan unidas a proteínas en un 80%, solo una pequeña proporción circula en plasma libre y forma dímeros, por lo tanto participa en el estrés oxidativo y en el cambio estructural de las proteínas. La hiperhomocisteinemia con acumulación de dichos aminoácidos se produce por trastornos genéticos que pueden ser de tipo homocigotos y heterocigotos, lo que produce un defecto en las enzimas que participan en su metabolismo. La forma adquirida resulta del estilo de vida (alcohol, tabaco, café), la dieta (desbalance en las vitaminas B1, B6, B12 y ácido fólico), el sexo (variación



estrógeno dependiente), la edad (por la disminución del filtrado y su eliminación renal), ciertas medicaciones o drogas, y ciertas enfermedades. Esta acumulación de homocisteína por encima de los valores normales se asocia con un aumento en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y eventos trombóticos, actuando sobre las células endoteliales, las plaquetas y las células musculares, a través de la producción de moléculas oxidadas de nitritos y oxígeno(42).

En pacientes con LES donde existe un conocido efecto de aterosclerosis prematura y además de rigidez de vasos sin aterosclerosis se ha observado una relación entre los niveles de homocisteína en estos pacientes y la relación con la detección precoz de esta rigidez vascular que conlleva una alta morbimortalidad incrementando el riesgo de eventos cardiovasculares mayores(43).

La hiperhomocisteinemia ha sido identificada como factor de riesgo de eventos aterotrombóticos en pacientes con LES incluyendo niños y adolescentes, los cuales con inicios tempranos de la enfermedad estarían más tiempo influenciados por factores proaterogénicos entre ellos la hiperhomocisteinemia (44).

A pesar de todo lo conocido hasta la fecha de LES y otras enfermedades inmunomediadas como factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular no existe aún una estrategia en particular para abordarla o abordar los factores de riesgo convencionales vistos en estos pacientes, por lo que el diagnóstico precoz y oportuno y la prevención juegan un rol fundamental para evitar la morbimortalidad que estas afecciones conllevan en el paciente con enfermedad inmune.

## **Materiales y métodos**

### **Diseño**

Estudio prospectivo observacional, analítico de corte transverso.

### **Muestreo**

Muestreo por conveniencia.

### **Sujetos**

#### **Población enfocada.**

Pacientes con LES según criterios de ACR/EULAR 2019.

#### **Población accesible.**

99 pacientes con LES que consultan y realizan seguimiento en la Cátedra de Reumatología del Hospital de Clínicas (San Lorenzo-Paraguay) que proceden de Asunción, Gran Asunción y el interior del país.

#### **Marco temporal**

Entre los meses de marzo de 2019 a agosto de 2019.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes adultos de ambos sexos, procedentes de cualquier lugar del País, conocidos portadores de LES, en tratamiento y seguimiento en la Cátedra de Reumatología del Hospital de Clínicas.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes con LES y neoplasias conocidas y/o proceso infeccioso intercurrente en el momento de la entrevista.

### **Reclutamiento de datos:**

Los datos fueron recabados en el Servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas, el trabajo se inició previa autorización del Jefe de Servicio, estos datos fueron registrados en un formulario diseñado para el efecto en una entrevista, previa firma del consentimiento informado por parte de cada participante, y posteriormente en una base de datos Excel para el ulterior análisis de los mismos.

### **Variables**

#### **Datos socio-demográficos.**

Edad medida en años y sexo determinado como femenino y masculino.

#### **Datos clínicos y comorbilidades.**

Antecedentes familiares referidos por el paciente de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular: familiar de primer grado con cualquier factor de riesgo o enfermedad cardiovascular

Antecedentes personales ,referidos por el paciente o verificados en la ficha clínica , de presencia actual o pasada de enfermedades como diabetes mellitus, HTA, dislipidemia, infarto agudo de miocardio (IAM) o angor, insuficiencia cardiaca, accidente vascular cerebral (ACV), arritmias, nefropatía , fenómenos tromboembólicos ,tabaquismo, presencia de SAF.

Años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico de LES, se consideró baja menor de 5 años y alta mayor o igual a 5 años.

Actividad de la enfermedad, según score de SLEDAI, se consideró como baja menor o igual a 4 puntos y alta mayor a 4 puntos.

Tratamiento actual con hidroxicloroquina, esteroides., AINEs y tipo de inmunosupresor utilizado.

### **Electrocardiograma.**

*Dispersión de la onda P (PWD)* :diferencia entre la P de mayor magnitud y la de menor magnitud ,medida en milisegundos(ms) se consideró menor a 40 ms como normal ,elevada mayor o igual a 40 ms.

*Bloqueos de rama (izquierda y derecha)*: alteración en la conducción del impulso eléctrico en las ramas izquierda y derecha del Haz de His, definido eléctricamente como un complejo QRS de duración mayor a 120 ms con la presencia de configuración QS o rS en v1 y R monofásica en V6 en caso de la rama izquierda, y presencia de rSR en V1 y en V6 qRS.

*Bloqueos auriculoventriculares:* bloqueos en el paso de la actividad eléctrica de las aurículas a los ventrículos, presentado como la ausencia de ritmo sinusal, con actividad auricular independiente de la actividad ventricular. Se trata de una bradiarritmia.

*Hemibloqueos anterior y posterior izquierdos:* alteración en la conducción del impulso eléctrico en unos de los fascículos de la rama izquierda del Haz de His, se determina por el QRS angosto con desviación marcada del eje a la izquierda y presencia de qR en D1 y AVL y rS en DII, III y AVF en el hemibloqueo anterior izquierdo, y rS en I y AVL con Qr en II, III y AVF.

*Taquiarritmias auriculares:* cualquier arritmia con frecuencia mayor a 100 latidos/min, que se produzca en las aurículas como la fibrilación auricular, flutter, taquicardia auricular, etc.

*Taquiarritmias ventriculares:* cualquier arritmia con frecuencia cardiaca mayor a 100 latidos /min, que se produzca en los ventrículos ya sean benignas como las taquicardias ventriculares no sostenidas o malignas como las taquicardias ventriculares sostenidas o la fibrilación ventricular.

*Bradycardia sinusal:* ritmo sinusal menor a 60 latidos /min.

*Taquicardia sinusal:* ritmo sinusal mayor a 100 latidos / min).

*HVI*: medido por criterio de Sokolov (S en V1 + R en V6 mayor a 35 mv).

*Trastornos inespecíficos del segmento ST y la onda T (ST-T)*: cualquier alteración en la morfología del segmento ST o la onda T.

*Extrasístoles auriculares (EA)*: latidos prematuros procedentes de la aurícula.

*Extrasístoles ventriculares (EV)*: latidos prematuros procedentes del ventrículo.

*Prolongación del intervalo QT*: corregido por la frecuencia cardiaca (QTc) medido en ms a través de fórmula  $QTc = QT / \sqrt{RR}$ , medido desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T, se consideró prolongado mayor de 450 ms en varones y 470 ms en mujeres.

*Pausas*: asistolia larga entre los latidos cardiacos normales.

*Trastornos de la conducción intraventricular (IV)*: son los bloqueos de rama.

### **Holter de 24 hs.**

Presencia de EA, EV, arritmias auriculares, arritmias ventriculares, pausas, bloqueos auriculoventriculares, bradicardia, taquicardia, alteraciones del ST-T.

### **Alteraciones combinadas ECG/Holter 24 hs.**

Bradiarritmias, taquiarritmias, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, PWD, QTc, HVI, EA, EV, alteraciones del ST-T, trastornos de la conducción intraventricular (T-

CIV), bloqueos AV.

### **Ecocardiograma con Doppler.**

*Diámetro de la aurícula izquierda (diam AI):* medición del diámetro auricular izquierdo modo B medido en mm, se consideró elevado mayor de 38 mm , normal menor o igual a 38 mm.

*Volumen indexado de la AI (vol index AI):* volumen medido en modo m dividido por la superficie corporal en m<sup>2</sup> (ml/m<sup>2</sup>).Se consideró vol index AI mayor a 28 como elevado y menor o igual a 28 como normal.

### **Química sanguínea y Biomarcadores séricos.**

*Hemoglobina:* pigmento contenido en los glóbulos rojos de la sangre y que mide el nivel de anemia .Se consideró bajo menor a 12 g/dl en mujeres y 13 g/dl en hombres.

*Velocidad de sedimentación globular(VSG) :* mide la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos , se consideró elevada en mujeres mayor a 20mm y mayores de 50 años más de 30mm en la primera hora , en varones mayor a 15 mm y en mayores de 50 años más de 20mm

*Glucemia:* presencia de azúcar en la sangre, se consideró elevada mayor a 105 mg/dl en ayunas.

*Hemoglobina glicada:* es la glicemia ligada a la hemoglobina, mide los valores

medios de glicemia, de los últimos 3 meses, se consideró elevada mayor de 5,6

*Urea*: sustancia resultante de la degradación de sustancias nitrogenadas que se elimina por la orina, se consideró elevada mayor de 40 mg/dl.

*Creatinina*: producto final del metabolismo de la creatina muscular que se elimina por la orina, se consideró elevada mayor a 1,11 mg/dl.

*Ácido úrico*: producto final del catabolismo de las purinas, se consideró elevado mayor a 6 mg/dl.

*Colesterol total*: niveles de lipoproteína en sangre, se consideró elevado mayor a 200 mg/dl.

*Triglicéridos*: nivel de éster derivado de glicerol, se consideró elevado mayor a 150 mg/dl.

*Colesterol de alta densidad (HDL)*: colesterol de alta densidad, con efectos protectores cardiovasculares, se consideró bajo menor a 35 mg/dl.

*Hormona tiro trófica (TSH)*: hormona producida por la hipófisis que regula la producción de las hormonas tiroideas en la glándula tiroides, se consideró alterada menor a 0,35 Mui /ml o mayor a 4,94 Mui/ml.

*Proteína C reactiva convencional (PCR)*: proteína producida por el hígado que se produce en respuesta a la inflamación, se consideró elevada mayor a 6 mg/l.



*PCR ultrasensible (PCR us):* medición de la proteína de alta sensibilidad, se consideró alta mayor a 5 mg/l.

*Fibrinógeno:* sustancia albuminoide soluble existente en sangre y fluidos, se consideró elevado mayor a 400 mg/dl.

*Homocisteína:* es un aminoácido azufrado importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular, se consideró elevada mayor a 13,56 Mmol/l).

*Factor de necrosis tisular alfa (TNF alfa):* citoquina pro inflamatoria, producida por los macrófagos y monocitos, se consideró elevado mayor a 15,6 pg/ml.

*Transforming Growth Factor Beta (TGF beta):* es una citoquina producida por plaquetas, células endoteliales, linfocitos y macrófagos, implicada en la proliferación y apoptosis celular, se consideró elevado mayor a 63.416pg/ml.

*E-selectina:* molécula de adhesión celular, proteínas de membrana, se consideró elevado mayor a 79,2ng/ml)

*Endoletina:* potente vasoconstrictor y estimulante del crecimiento del músculo liso, sintetizada por el endotelio vascular, se consideró elevada mayor a 2 ng/ml.

*Serine Proteasa Inhibitor -1(Serpin 1):* proteína de la familia de las serpinas, inhibidor de la fibrinólisis, se consideró elevado mayor a 14 ng/ml.

*Molécula de cito adhesión vascular (Vcam):* moléculas de adhesión celular vascular, se consideró elevado mayor a 991 ng/ml.

### **Instrumento de trabajo**

Para la obtención de los datos del presente estudio se realizó una entrevista utilizando un cuestionario predeterminado con datos clínicos, de laboratorio, electrocardiográficos y ecocardiográficos. Para la obtención del trazado eléctrico se utilizó un electrocardiógrafo calibrado y un equipo de Holter con grabador Compact Digital Light de 3 canales marca SEER Light, GE Medical System, USA, realizadas en el Instituto Medix (Asunción –Paraguay), para la obtención de las imágenes un ecocardiógrafo con Doppler Vivid 7 de GE, USA, realizadas en el Sanatorio Metropolitano (Fernando de la Mora –Paraguay). Las mediciones de laboratorio se realizaron en un laboratorio estandarizado (Laboratorio Curie de Asunción – Paraguay) para medición de niveles de Biomarcadores séricos. Previo al inicio del presente trabajo se procedió a realizar un manual del investigador para la correcta y estandarizada puesta en marcha del protocolo

### **Mediciones**

*Edad*

*Sexo*

*Datos clínicos y comorbilidades*

*Mediciones en el electrocardiograma:* las doce derivaciones electrocardiográficas fueron registradas a una velocidad del papel de 50 mm/s y a un voltaje de 20

mm/mV. Dos investigadores realizaron las mediciones en las doce derivaciones, con lupa magnificada en momentos diferentes.

*Electrocardiograma ambulatorio Holter de 24 horas:* todos los pacientes fueron sometidos a un estudio de electrocardiograma ambulatorio Holter de 24 horas para grabar los latidos cardiacos mediante un grabador Compact Digital Light de 3 canales marca SEER Light, GE Medical System, USA, para luego ser analizados mediante un software MARS, GE Medical System, USA, manejado por un operador calificado. Se obtuvieron diversos parámetros del sistema de conducción de los impulsos cardiacos

*Mediciones auriculares por ecocardiografía Doppler color:* los datos ecocardiográficos fueron obtenidos mediante un ecocardiógrafo Vivid 7 de GE, USA, con un transductor de 5 MHz, manejado por un operador de experiencia. El diámetro de la aurícula izquierda fue medido en modo-M y bidimensional desde el eje longitudinal de la vista para esternal. El volumen de la aurícula izquierda fue medido mediante el método de discos biplanos al final de la sístole justo antes de la apertura de la válvula mitral desde la vista apical de cuatro cavidades. Los bordes de la aurícula izquierda fueron trazados por planimetría excluyendo minuciosamente las venas pulmonares y la orejuela de la aurícula izquierda. El índice de volumen de la aurícula izquierda fue calculado dividiendo el volumen de la aurícula izquierda por la superficie corporal de cada paciente.

*Análisis sanguíneos y de biomarcadores séricos:* las muestras de sangre se obtuvieron con 12 horas de ayuno, se realizaron usando un analizador químico

automático (Aeroset, Abbott, Holliston, MN, USA). La PCR us fue medida con un kit comercial espectrofotométrico (Scil Diagnostic GmbH, Vierheim, Germany). Se realizaron mediciones de los niveles séricos de Biomarcadores inflamatorios mediante kits de mediciones inmunoabsorbentes enzima- ligandos.

### **Tamaño de muestra**

Investigación en forma prospectiva de 99 pacientes con LES. Al tratarse de un estudio no probabilístico, las inferencias se realizan sobre la muestra obtenida. Este trabajo forma parte de un proyecto financiado por el Conacyt (**PINV15-699**)

### **Análisis y gestión de datos**

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con SPSS (SPSS para Windows 20.0, Chicago, IL, USA). Para el análisis descriptivo se utilizaron las frecuencia y los porcentajes para analizar las variables cualitativas y las medias con sus DE para las variables cuantitativas. Para el análisis de la asociación entre los Biomarcadores séricos, química sanguínea y los datos electrocardiográficos, y parámetros eco cardiográficos, las variables fueron dicotomizadas y se utilizó la prueba de Chi cuadrado con sus OR e intervalos de confianza de 95%. Se consideró de significancia estadística una  $p < 0.05$ .

### **Control de Calidad**

Se utilizó un ecocardiógrafo y equipo de ECG y Holter periódicamente calibrado y controlado. El laboratorio es de referencia y utiliza métodos estandarizados y controlados. Las medidas por electrocardiografía como por ecocardiografía fueron realizadas al menos por 2 operadores diferentes.

## Asuntos éticos

Previo al inicio de la entrevista y recolección de datos todos los pacientes procedieron a la firma del consentimiento informado, previa lectura y explicación de la misma en voz alta, en forma libre y voluntaria. Se conservó el anonimato de los pacientes incluidos. No se realizaron estudios invasivos que pongan en peligro la vida o integridad de los mismos, dichos estudios realizados en forma gratuita, redundarían en beneficio de los mismos en el manejo de su patología de base, además de ayudar en el diagnóstico y prevención de eventos cardiovasculares futuros, cuyos resultados fueron entregados a cada paciente.

Se respetaron los principios de privacidad, autonomía, justicia, y beneficencia.

## Resultados

En el presente estudio se incluyeron 99 pacientes con LES, fueron de sexo femenino 85,9% de los pacientes (ver gráfico 1), con una edad media de 33,74 +- 12,35 años.

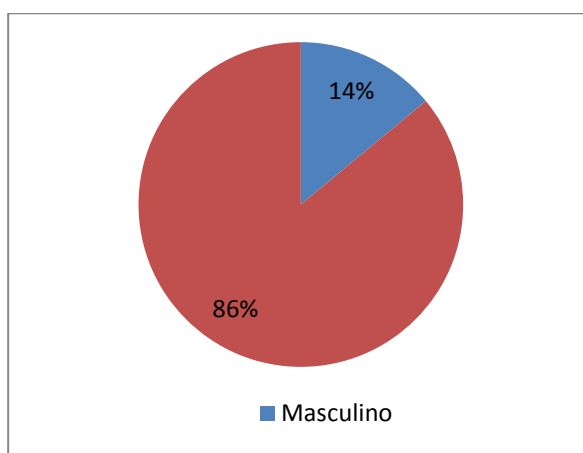


Gráfico 1. Distribución según sexo

55,6 %(55/99) tenían menos de 5 años de enfermedad desde el momento del diagnóstico y 44,4%(44/99) mayor o igual de 5 años, con un índice de SLEDAI al momento de la entrevista de < de 4 puntos en 77,8%(77/99) y mayor a igual de 4 puntos en 22,2%(22/99).

En cuanto a los antecedentes familiares de factores de riesgo o patología cardiovascular se encontró que 76,8 % (76/99) de los pacientes referían antecedentes positivos de algún factor de riesgo o antecedente de patología cardiovascular en algún miembro de la familia de primer grado y 23,2 %(23/99) sin antecedentes familiares.

En relación a los antecedentes personales de los pacientes con LES, de factores de riesgo o patología cardiovascular y otras situaciones clínicas, 41,4%(41/99) presento algún factor de riesgo mientras que 58,6% (58/99) no presento ningún factor de riesgo, se encontró que el más frecuente fue la HTA, seguido por el tabaquismo, Se observó la presencia de SAF en 8 pacientes con anticuerpos positivos, sobre todo anticardiolipina, en 6 de ellos (ver tabla 3).

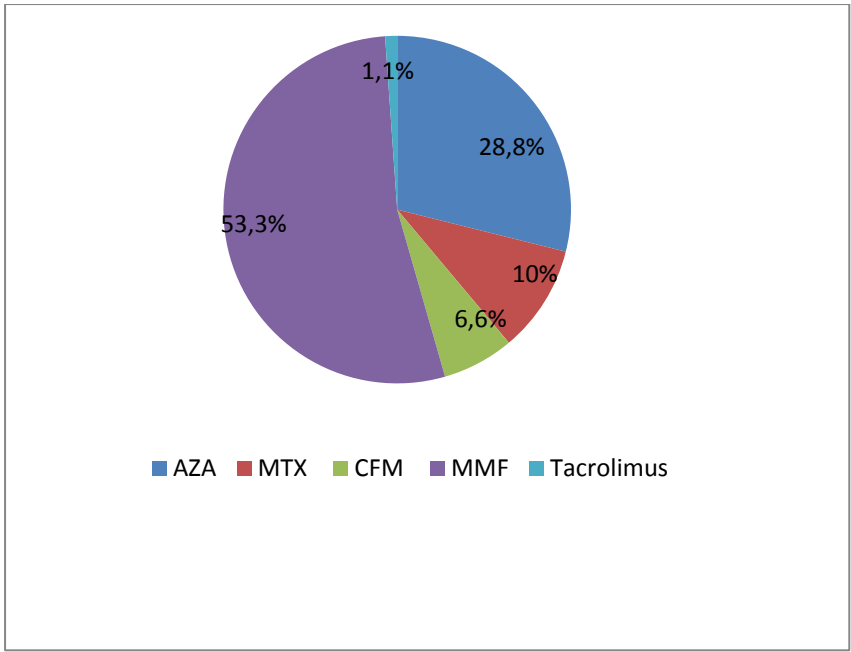
Tabla 3. Antecedentes patológicos personales

Patología	N de pacientes	Porcentaje
HTA	28	28,3 %(28/99)
DM	2	2,02 %(2/99)
Dislipemia	14	14,1 %(14/99)
IAM	1	1,01 %(1/99)
Angor	0	0 %(0/99)
Insuficiencia cardiaca	1	1,01 %(1/99)
ACV	2	2,02 %(2/99)
Arritmias	0	0 %(0/99)
Tromboembolia	0	0 %(0/99)
Nefropatía	7	7,1%(7/99)
Tabaquismo	16	16,2 %(16/99)
SAF	8	8,1 %(8/99)

Hipertensión Arterial(HTA), Diabetes Mellitus (DM), Infarto Agudo de Miocardio (IAM), Accidente

Vascular Cerebral(ACV), Síndrome Anti fosfolípido (SAF)

En el momento de la entrevista se hallaban recibiendo como tratamiento: hidroxicloroquina 57,6 %(57/99), corticoides (todos prednisona) en 8,1%(8/99), AINEs en 6,1 %(6/99) e inmunosupresión con diversos tipos de fármacos en 91,9 %(90/99) de los pacientes. El inmunosupresor más utilizado fue el micofenolato tal y como se ve en el gráfico 2.



Azatioprina (AZA), metotrexato (MTX), ciclofosfamida (CFM), micofenolato (MMF)

*Grafico 2.* Distribucion tipo de inmunosupresor

Fueron realizados y analizados 71 ECG, 100 %(71/71) de los pacientes con LES presentó alguna alteración electrocardiográfica. Se encontraron en total 104 diferentes alteraciones electrocardiográficas (ver tabla 4)



Tabla 4.alteraciones electrocardiográficas

ECG	Alteraciones	Porcentaje
PWD elevada	69	97,2%(69/71)
Bloqueos de rama	3	4,2%(3/71)
Hemibloqueos (HAI)	7	9,9%(7/71)
Arritmias auriculares	0	0%(0/71)
Arritmias ventriculares	1	1,4%(1/71)
Extrasístoles auriculares	0	0%(0/71)
Extrasístoles ventriculares	0	0%(0/71)
Bradicardia sinusal	2	2,8%(2/71)
Trastornos del ST-T	12	16,9%(12/71)
QT-c prolongado	0	0%(0/71)
HVI	10	14,1%(10/71)

Dispersión de la onda P (PWD), Intervalo Q-T corregido (Q-T c), Hipertrofia ventricular izquierda (HVI), Trastornos de segmento ST y la onda T (Trastornos del ST-T)

Se realizaron 86 Holter de 24 hs, en 37,2 % (32/86) se encontró alguna alteración del trazado, el resto no presento anormalidad. Se detectaron 47 alteraciones (ver tabla 5).

Tabla 5.alteraciones en el Holter de 24 hs

Holter	Alteraciones	Porcentaje
Extrasístoles auriculares	3	3,5%(3/86)
Extrasístoles ventriculares	6	7%(6/86)
Taquicardia sinusal	15	17,4%(15/86)
Arritmias auriculares	0	0%(0/86)
Arritmias ventriculares	1	1,2%(1/86)
Pausas	0	0%(0/86)
Bloqueos AV	0	0%(0/86)
Trastornos del ST-T	12	13,9%(12/86)

Bloqueos auriculoventriculares (Bloqueos AV) Trastornos de segmento ST y la onda

T (Trastornos del ST-T)

En total se realizaron 70 ecocardiografías con doppler, de ellas presentaban algún dato medido anormal 94,2 %(66/70) de los pacientes, solo 5,7 % (4/70) resultaron con mediciones normales. Se constató un valor de la media del diámetro de la AI de 36,5 mm  $\pm$  2, 12 y de 23,45 cm/m<sup>2</sup>  $\pm$  11 ,10 de volumen indexado de la AI. No se encontró relación significativa entre el volumen indexado de la AI y la presencia de taquiarritmias o alteraciones del ECG a nivel auricular (ver tabla 6)

Tabla 6. Relación entre volumen indexado de la AI y trastornos del ECG /Holter 24

hs

ECG/Holter		vol Index AI		P
		Normal	Alto	
PWD	Normal	2	0	0,301
	Alto	33	18	
QTc	No	35	18	Na
HVI	No	28	15	0,796
	Si	7	3	
Bradiarritmias	No	35	18	Na
Taquiarritmias	No	35	17	0,159
	si	0	1	
Bradicardia	no	34	17	0,625
	si	1	1	
Taquicardia	no	29	16	0,561
	si	6	2	
Extrasístoles auriculares	no	34	17	0,625
	si	1	1	
Extrasístoles Ventriculares	no	35	14	0,04
	si	0	4	
Alteraciones del ST-T	no	26	8	0,032
	si	9	10	

Dispersión de la onda P (PWD), Intervalo Q-T corregido (Q-T c), Trastornos de segmento ST y la onda T (Trastornos del ST-Hipertrofia ventricular izquierda (HVI), volumen indexado de la aurícula izquierda (Vol index AI)

De los 99 pacientes con LES, 64 se realizaron estudios laboratoriales para la medición de parámetros de química sanguínea y biomarcadores séricos (ver tablas 7 y 8).

*Tabla 7.* Parámetros de química sanguínea

Parámetros	Valores alterados (n de pactes)	Porcentaje
Colesterol total elevado (mg/dl)	11	11,1%(11/63)
HDL bajo (mg/dl)	6	9,5%(6/63)
Triglicéridos elevados (mg/dl)	18	28,6%(18/63)
Urea elevada (mg/dl)	7	11%(7/63)
Creatinina elevada (mg/dl)	6	9,5%(6/63)
Ácido úrico elevado(mg/dl)	11	16%(11/64)
Glicemia elevada (mg/dl)	1	2,4%(1/42)
Glicada elevada	13	20%(13/63)
Hemoglobina baja (g/dl)	9	15,3%(9/59)
TSH alterada (Mui/ml)	4	6,8%(4/59)

Colesterol de baja densidad (HDL), Hormona Tiro trófica (TSH)

**Tabla 8.** Biomarcadores séricos de inflamación

<b>Parámetros</b>	<b>Valores elevados (n de pactes)</b>	<b>Porcentaje</b>
VSG (mm)	38	59,4%(38/64)
Fibrinógeno (mg/dl)	33	51,6%(33/64)
PCR (mg/dl)	25	39,1%(25/64)
PCR us(mg/dl)	9	21,4%(9/42)
Homocisteína (Mmol/l)	5	11,9%(5/42)
E Selectina (ng/ml)	0	0%(0/42)
Vcam (ng/ml)	1	2,4%(1/42)
TNF alfa (pg/ml)	5	11,9%(5/42)
TGF beta(pg/ml)	3	7,1%(3/42)
Endoletina(ng/ml)	13	31%(13/42)
Serpin 1 (ng/ml)	0	0%(0/42)

Eritrosedimentación globular (VSG), Proteína C reactiva (PCR), Proteína C reactiva ultrasensible (PCR us), Factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento tisular (TGF), molécula de cito adhesión vascular (VACM), proteasa inhibidora de serina (Serpin -1)

En relación a los niveles de biomarcadores séricos y trastornos del ECG, no se constató asociación entre estos y la presencia de alteraciones electrocardiográficas, excepto con el TGF beta elevado, con el que se encontró una asociación estadísticamente significativa ( $p: 0,023$ ) con valores de  $p$  significativos respecto a la presencia de alteraciones de diversos tipos en el ECG (ver tabla 9).

Tabla 9. Biomarcadores séricos y alteraciones del ECG/Holter 24 hs

Parámetros		ALTERACIONES ECG		p
		NO	SI	
VSG	Normal	2	21	0,987
	Alto	3	32	
fibrinógeno	Normal	3	26	0,612
	Alto	2	28	
PCR	Normal	4	32	0,414
	Alto	1	20	
PCR us	Normal	3	28	0,398
	Alto	0	7	
Homocisteína	Normal	2	32	0,180
E-selectina	Alto	1	3	na
	Normal	3	35	
VCAM	Normal	3	34	0,767
	Alto	0	1	
TNF alfa	Normal		31	na
	Alto		4	
TGF beta	Normal	2	34	0,023
	Alto	1	1	
Endoletina	Normal	1	25	0,173
	Alto	2	10	
SERPIN1	Normal	3	35	na

Eritrosedimentación globular (VSG), Proteína C reactiva (PCR), Proteína C reactiva ultrasensible (PCR us), Factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento tisular (TGF), molécula de cito adhesión vascular (VACM,), proteasa inhibidora de serina (Serpín -1)

En la tabla 10 se observan marcadores séricos y la presencia de alteraciones del ritmo observadas tanto en el ECG y en el Holter de 24 horas. Se constató una asociación significativa entre la presencia de concentraciones de endotelinas altas (p: 0,02, OR: 10,28 (0,91-115,06)) y la presencia de T-CIV. No se constató otra asociación significativa en el análisis de los demás marcadores séricos estudiados.

Tabla 10. Biomarcadores séricos y trastornos del ECG/Holter (arritmias y Trastornos de la conducción Intraventricular)

Parámetros		Bradiarritmias			Taquiarritmias			T- CIV		
		No	Si	p	No	Si	P	No	Si	p
Fibrinógeno	Normal	29	0	na	28	1	0,2	27	2	0,9
	Alto	31	0		31	0		29	2	
VSG	Normal	25	0	na	25	0	0,3	24	1	0,4
	Alto	35	0		34	1		32	3	
PCR	Normal	37	0	na	36	1	0,4	33	4	0,1
	Alto	23	0		23	0		23	0	
Homocisteína	Normal	34	0	na	34	0	na	30	4	0,4
	Alto	4	0		4	0		4	0	
PCR us	Normal	31	0	na	31	0	na	28	3	0,7
	Alto	7	0		7	0		6	1	
E-Selectina	Normal	38	0	na	38	0	na	34	4	na
Vcam	Normal	37	0	na	37	0	na	33	4	0,7
	Alto	1	0		1	0		1	0	
TNF alfa	Normal	34	0	na	34	0	na	30	4	0,4
	Alto	4	0		4	0		4	0	
Endoletina	Normal	26	0	na	26	0	na	25	1	0,02*
	Alto	12	0		12	0		9	3	
TNF beta	Normal	36	0	na	36	0	na	32	4	0,6
	Alto	2	0		2	0		2	0	
SERPIN1	Normal	38	0	na	38	0	na	34	4	na

Eritrosedimentación globular (VSG), Proteína C reactiva (PCR), Proteína C reactiva



(TGF), molécula de cito adhesión vascular (VACM,), proteasa inhibidora de serina (Serpín - 1), trastornos de la conducción intraventricular (T-CIV) ultrasensible (PCR us), Factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento tisular

En la tabla 11 se observan otras alteraciones electrocardiográficas y los diferentes marcadores séricos. Se constata que una PCR ultrasensible elevada está asociada a la presencia de EA (p: 0,04, OR 1,12 (0,862-1,579)), de EV (p: 0,04, OR: 1,12(0,862-1,579)) y a alteraciones del ST-T (p 0,01, OR: 15 (2,130-105,61)). En la misma tabla también se observa una asociación estadísticamente significativa entre las EV y la homocisteína (p: 0,001, OR: 1,5 (0,674-3,339)).

Tabla 11. Biomarcadores séricos y trastornos del ECG /Holter (Extrasístoles auriculares, ventriculares y alteraciones del ST-T)

parámetros		EA			EV			ST-T		
		No	Si	p	No	Si	p	No	Si	p
Fibrinógeno	Normal	28	1	0,5	26	3	0,06	21	8	0,4
	Alto	29	2		31	0		25	6	
VSG	Normal	25	0	0,1	24	1	0,7	21	4	0,2
	Alto	32	3		33	2		25	10	
PCR	Normal	36	1	0,3	25	0	0,1	30	7	0,3
	Alto	21	2		9	1		16	7	
Homocisteina	Normal	33	1	0,7	32	0	0,001*	27	7	0,19
	Alto	4	0		2	1		2	2	
PCR us	Normal	28	0	0,04*	28	0	0,04*	27	4	0,01*
	Alto	6	1		6	1		2	5	
E-Selecc	Normal	37	1	na	37	1	na	29	9	na
Vcam	Normal	36	1	0,8	36	1	0,8	28	9	0,5
	Alto	1	0		1	0		1	0	
TNF alfa	Normal	30	0	0,7	26	8	0,9			
	Alto	4	1		3	1				
Endotelina	Normal	25	1	0,4	26	0	0,13	19	7	0,4
	Alto	12	0		11	1		10	2	
TNF beta	Normal	35	1	0,8	35	1	0,8	27	9	0,4
	Alto	2	0		2	0		2	0	
SERPIN1	Normal	37	1		37	1	na	29	9	na

Eritrosedimentación globular (VSG), Proteína C reactiva (PCR), Proteína C reactiva ultrasensible (PCR us), Factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento tisular (TGF), molécula de cito adhesión vascular (VACM), proteasa inhibidora de serina (Serpín -1), extrasístoles auriculares (EA), extrasístoles ventriculares (EV), trastornos del segmento ST y la onda T (ST-T)

En la siguiente tabla, se terminan de describir el análisis de asociación entre otras alteraciones del ECG/Holter y los marcadores séricos medidos. No se constató asociación entre la las alteraciones del intervalo QT corregido, dispersión de la Onda P e Hipertrofia ventricular izquierda con ninguno de los parámetros estudiados

*Tabla 12. Biomarcadores séricos y trastornos del ECG /Holter (intervalo QT corregido, dispersión de la Onda P e Hipertrofia ventricular izquierda)*

Parámetros		QTc			PWD			HVI		
		No	Si	P	No	Si	p	No	Si	p
Fibrinógeno	Normal	25	0	Na	2	23	0,19	20	5	0,3
	Alto	28	0		0	28		25	3	
VSG	Normal	22	0	Na	19	3	0,8	19	3	0,8
	Alto	31	0		26	5		26	5	
PCR	Normal	32	0	Na	2	30	0,2	29	3	0,1
	Alto	21	0		0	21		16	5	
Homocisteina	Normal	32	0	Na	2	30	0,6	30	2	0,1
	Alto	3	0		0	3		2	1	
PCR us	Normal	28	0	Na	2	26	0,4	26	2	0,5
	Alto	7	0		0	7	Na	6	1	na
E-Selecc	Normal	35	0	Na	2	33	Na	32	3	na
Vcam	Normal	34	0		2	32	0,8	31	3	0,7
	Alto	1	0	Na	0	1		1	0	
TNF alfa	Normal	31	0	Na	2	29	0,6	29	2	0,2
	Alto	4	0		0	4		3	1	
Endoletina	Normal	25	0	Na	1	24	0,4	24	1	0,1
	Alto	10	0		1	9		8	2	
TNF beta	Normal	34	0	Na	2	32	0,8	31	3	0,7
	Alto	1	0		0	1		1	0	
SERPIN1	Normal	35	0	Na	2	33	Na	32	3	na

Eritrosedimentación globular (VSG), Proteína C reactiva (PCR), Proteína C reactiva ultrasensible (PCR us), Factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento tisular (TGF), molécula de cito adhesión vascular (VACM,), proteasa inhibidora de serina (Serpín -1), Dispersión de la onda P (PWD), Intervalo Q-T corregido (Q-T c), Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)

## **Discusión**

La población de estudio se caracteriza por ser en su mayoría de sexo femenino, con una edad media de 34 años, más de la mitad con menos de 5 años de enfermedad desde el diagnóstico y con un índice de SLEDAI de menos de 4 puntos en la mayoría de los pacientes, Las características clínicas y sociodemográficas son similares a las descritas en las cohortes de Gladel y Lumina (45).

La mayoría de los pacientes refirió algún antecedente de factor de riesgo o patología cardiovascular en algún miembro de su familia de primer grado de consanguinidad, y en relación a sus antecedentes personales poco más de la mitad no refirió ningún factor de riesgo o enfermedad cardiovascular o renal, aunque entre los que lo presentaron la entidad más común fue la HTA seguida del hábito tabáquico.

Se observó que las alteraciones en el ECG fueron muy prevalentes y lo presentaron el 100% de los pacientes, con un total de 104 alteraciones, de las cuales la más frecuente fue la dispersión aumentada de la onda P , seguida de alteraciones inespecíficas del segmento ST- y la onda T(alteraciones ST-T) y la hipertrofia ventricular izquierda(HVI),coincidiendo con algunos estudios donde se han encontrado en forma frecuente estas últimas 2 alteraciones (21) , la prevalencia de alteración de la onda P fue estudiada en otras afecciones inmunes como la psoriasis encontrándose una alta prevalencia, sin embargo el aumento en la dispersión de la

onda P ,se podría encontrar de manera frecuente en la población sana ya que se relaciona con situaciones fisiológicas .En contrapartida en el Holter se observó alguna alteración en el trazado de 24 hs en menos de la mitad de los pacientes ,siendo la taquicardia sinusal sobre todo matutina la más frecuente , seguida de las alteraciones del ST-T ya observadas en el ECG de 12 derivaciones. Se observaron extrasístoles no registradas por el ECG (18).

Esta variación entre las alteraciones mayores en número encontradas en el ECG que en el Holter, obedece a que las variables medidas en el ECG son diferentes en parte de las medidas en el Holter de 24 hs, al ser estudios que interpretan diferentes alteraciones eléctricas.

Se constataron mayoría de ecocardiogramas con alguna alteración ya sea en el diámetro de la aurícula izquierda o en volumen indexado de la AI por la superficie corporal , sin embargo la media de ambas se encontraron dentro del rango normal en la población estudiada. Esta disrelación podría relacionarse a las mediciones realizadas por métodos diferentes.

Se encontró una asociación significativa con  $p = 0,04$  entre la presencia de volumen indexado de la AI elevado y la presencia en el ECG de extrasístoles ventriculares (EV) no así de arritmias auriculares tal y como se esperaría (21).

En relación a la medición de los parámetros laboratoriales tanto de química sanguínea como de Biomarcadores inflamatorios , se observó que la alteración de la química sanguínea más frecuente fue el dosaje de triglicéridos y los valores

elevados de glicemia , de los biomarcadores inflamatorios séricos medidos la más frecuentemente elevada fue la eritrosedimentación acelerada(VSG) en más de la mitad de los pacientes ,seguido de valores elevados de fibrinógeno y de endotelina , la PCR convencional resulto elevada en solo un tercio de los pacientes, en concordancia con la actividad baja de la enfermedad en la mayoría de los pacientes de esta población de estudio.

Al examinar los valores de biomarcadores séricos inflamatorios elevados y su relación con las alteraciones del ECG/Holter de 24 hs se observó una asociación significativa con  $p = 0,023$  entre los valores elevados de factor de crecimiento tisular beta (TGF), sin embargo en el análisis de las diferentes alteraciones en el ECG /Holter de 24 hs no se observó esta asociación y si se objetivo significancia estadística entre los valores de endotelina con la presencia de trastornos de la conducción intraventricular con una  $p$  de 0,02 y OR 10,28 (0,91-115,06), y entre los niveles de PCR ultrasensible (PCR us) con extrasístoles auriculares y  $p$  ventriculares (0,04 OR 1,12(0,862-1,579), y con alteraciones del ST-T  $p = 0,01$  OR 15 (2,130-105,61). En los diversos estudios en pacientes con LES y otras afecciones reumáticas se ha descrito la relación entre el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF) Y la PCR us y su relación con la producción de aterosclerosis prematura y además presencia de arritmias como la fibrilación auricular (2, 29, 30,31)

Por último se observó una mayor significancia estadística entre los valores de hiperhomocisteinemia y la presencia de EV con una  $p = 0,001$  OR 1,5 (0,674-3,339).En el LES se ha señalado el conocido efecto del papel de la homocisteina

elevada en la producción de aterosclerosis y rigidez vascular con un riesgo aumentado de padecer eventos cardiovasculares (40)

No existen trabajos que relacionen la PCR us y la homocisteína con la presencia de alteraciones eléctricas.

Las principales limitaciones de este trabajo se sustentan en que se trata de una población de estudio joven, con enfermedades de pocos años y con poca actividad inflamatoria, no existiendo grupos controles con riesgo mayor o menor para realizar una comparación en este análisis; además de la imposibilidad de recuperar al momento del análisis estadístico la totalidad de los resultados tanto de marcadores séricos como imagenológicos.

### **Conclusión**

La elevación de la PCR ultrasensible en los pacientes con LES incluidos se correlaciona con significancia estadística con la presencia en el ECG/Holter de extrasístoles auriculares, ventriculares y trastornos del ST.

La elevación de la Homocisteína en pacientes con LES incluidos, se correlaciona con significancia estadística con la presencia de extrasístoles ventriculares en el ECG /Holter.

Se encontró una alta prevalencia de alteraciones en el ECG en los pacientes con LES incluidos.

No se encontró asociación entre el volumen indexado de la AI y la presencia de arritmias auriculares en este estudio.

Los medición de PCR us y homocisteina podrían surgir como una herramienta útil en el diagnóstico y prevención de eventos cardiovasculares futuros en pacientes con LES, sin embargo se necesitan estudios más extensos, con mayor cantidad de pacientes para evaluar el impacto de estos valores, con la presencia de arritmias y eventos cardiovasculares mayores que afecten la morbimortalidad a largo plazo.

### **Criterios de validación**

Las alteraciones electrocardiográficas, sobre todo la dispersión de la onda P fueron medidos por 2 operadores diferentes con lupa magnificada, así también las mediciones auriculares por ecocardiografía con Doppler fueron medidos por 2 operadores de experiencia.

### **Bibliografía**

1-Owlia MB, Pour Manshadi SM, Naderi Cardiac. Manifestation of Rheumatological conditions: a narrative review, ISRN Rheumatology. 2012.

2-Prasad M,Hermann J,Sherine G,Weyand C,Mulvagh S,Mankad R , et al .Cardio rheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. Nat Rev Cardiol .2015 march; 12(3): 168–176.

3- Ansari A, Larson P. Heart Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Management. Texas Heart Institute Journal. 1985; 12(1):9-21.



4-Reyes H, Harvey P, Gladman D, Su J, Sabopathy A, Urowitz M, et al. Prevalence and associated factors of resting electrocardiogram abnormalities among Systemic Lupus Erythematosus patients without cardiovascular disease. *Arthritis Research and Therapy*. 2017; 19:31.

5- P. Matzinger Tolerance, damage, and the extended family. *Annual Review of Immunology*. 1994; 12:991-1045.

6- M.G. Cavallo, P. Pozzilli, R. Thorpe Cytokines and autoimmunity *Clin Exp Immunol*. 1994; 96 (1): 1-7.

7-Idborg H, Eketjall S, Pettersson S, et al. TNF alfa and plasma albumin as biomarkers of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus Science and Medicine* 2018;5:e000260. doi:10.1136/lupus-2018-000260.

8-Cañete J, et al. *Manual SER de enfermedades reumáticas*. 5ª ed. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 2008.

9-Vela Bernabéu M, Pedraz T. *Lupus Eritematoso Sistémico*. En: Belmonte My editores. *Enfermedades Reumáticas SVR. Ibañez y plaza asociados*; 2013. p 143-181

10-Petri et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International collaborating clinics classification criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 2012 august; 2677-86.

11-Aringer M et al.2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatology.2019; 1-3.

12-Rekving Systemic Lupus Erythematosus definition, contexts, conflicts, enigms .Hypothesis and Theory.2018 march 01; 387(9).

13-Bombardier C, Gladman D, Urowitz M,Caron D,Chang C, and the Committee on prognosis status in SLE .Derivation of the SLEDAI.Arthritis and Rheumatism.1992 June;35(6):630-640.

14-Kin K, Lloyd-Jones D,Liu Y,Jang J,Markl M , et al.Imaging of cardiovascular complications in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Lupus .2015 October; 24(11):1126-34.

15-Magder L, Petri M. Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. American Journal of Epidemiology. 170(8).

16-Thanou A, Stourakis S, Dyer J, Munroe M, James J, Merrill Impact of heart rate variability . A marker of cardiac health, on lupus disease activity. Arthritis Research and therapy.2016; 197(18).

17-Wray R, Iverson Complete heart block in systemic lupus erthematosus.British Heart Jornal.1975; 37:982-3

18-Altwejery Mailman W, Almayouf Electrocardiographic disturbances in children with systemic lupus erythematosus. International Journal of PediatricsandAdolescentmedicine.2018://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0.

19-Geraldino-Pardilla L, Gartshteyn Y, Piña P, et al.ECG non-specific ST-T and QTc abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. Lupus Science & Medicine. 2016.

20-Rivera R, Jimenez J, Sabio J, Zamora M, Vargas J , Martinez J, et al.Relationship between QT interval length and arterial stiffness in Systemic Lupus Erythematosus : a cross-sectional , case control study.PLOS one.2016 April;11(4).

21- Bacaksiz A, Erdogan E, Tasal A, Vatankulu M, kul S, Sevgili E, et al. Electrocardiographic P-wave characteristics in patients with psoriasis vulgaris. Upsala Journal of Medical Sciences. 2013; 118: 35–41.

22-Perez A, Abreu L, Barbosa R, Grindler J, Fernandes A,Barabchuk A.P –wave dispersion: an update. Indian Pacing and Electrophysiology Journal.2016; 16: 126-133.

23-Acar R, Bulut M, Acar S, Izci S, Fidan S, Yesin M. Evaluation of the P Wave Axis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. J Cardiovasc ThoracRes, 2015, 7(4), 154157doi:10.15171/jcvtr.2015.33://journals.tbzmed.ac.ir/jcvtr.

24-R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux, FA Flachskampf, E Foster, PA Pellikka Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology J Am Soc Echocardiogr, 2005, 18:1440-1463.

25- Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E (1999) Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. Am J Cardiol 84(7): 829-832?

26-. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, and Foster E, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr .2005; 18(12): 1440-1463

27- Centurion OA, Aquino-Martinez NJ, Torales-Salinas JMLA .Left Atrial Volume Index as a Clinical Marker for Atrial Fibrillation and Predictor of Cardiovascular Outcomes. J Cardiol Curr Res.2016; 6(5).

28-F. Meylan, et al. The TNF-family receptor DR3 is essential for diverse T cell-mediated inflammatory diseases. *Immunity*. 2008; 29(1): 79-89.

29- V. Saxena, et al. Dual roles of immunoregulatory cytokine TGF-beta in the pathogenesis of autoimmunity-mediated organ damage. *J Immunol*. 2008; 180(3): 1903-1912.

30- Toloza SM, Uribe AG, McGwin G Jr et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3947-3957.

31- Fang L, Moore XL, Dart AM, Wang LM. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction. *J Geriatric Cardiol* .2015; 12:305–12.

32- Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher E. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014; 114(12):1867–79.

33-. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104:2886-91.

34- Parameswaran N, Patil S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryo Gene Expr*. 2010; 20:87-103  
8.

35-P.V. Kasperkovitz, T.C. Timmer, T.J. Smeets, N.L. Verbeet, P.P. Tak, L.G. van Baarsen. Fibroblast-like synoviocytes derived from patients with rheumatoid arthritis show the imprint of synovial tissue heterogeneity: Evidence of a link between an increased myofibroblast-like phenotype and high-inflammation synovitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:430-441.

36-J. Lam, S. Takeshita, J.E. Barker, O. Kanagawa, F.P. Ross, S.L. et al. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand *J Clin Invest.* 2000;106: 1481-1488 .

37-E. Lubberts, L. van den Bersselaar, B. Oppers-Walgreen, P. Schwarzenberger, C.J. Coenen-de Roo, J.K. Kolls IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance *J Immunol.* 2003;170: 2655-2662 .

38-Tyden H, Lood C, Gullstrand B, et al. Endothelial dysfunction is associated with activation of the type 1 interferon system and platelets in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *RMD open* 2017;3:e000508. doi:10.1136/rmdopen-2017-000508.

39-Gensous N, Marti A, Barnetche T, Blanco P, Lazaro E, Seneschal J et al. Predictive biological markers of Systemic Lupus Erythematosus flares: a systematic literature review. *Arthritis Research and therapy* 2017; 19:238.

40-. Bruins P, Velthuis H, Yazd bakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Circulation*. 1997; 96:3542-8.

41-Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal AF. *Acta Cardiol*. 2001; 56:375-80.

42-Malinowska J, Kolodziejczyk J,Olas B.The disturbance of homeostasis induced by hyperhomocysteinemia, the role of antioxidants.2012;59(2):185-194.

43-Perna M, Roman M, Alpert D, Crow M, Lockshin M, Sammaritano L, at al.Relationship of asymmetric dimethylarginine and homocysteine to vascular aging in Systemic Lupus Erythematosus patients. *Arthritis and Rheumatism*.2010 June; 62(6):1718-22.

44-Garcia S, Martins L, Izum C, Silva E, Rosa J, Rauber S, et al.Homocysteine, folate, hs-C reactive protein, tumor necrosis factor alpha and inflammatory proteins: are these biomarkers related to nutritional status and cardiovascular risk in childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus? *Pediatric Rheumatology* 2018.16(4).

45-Pons-Estel BA,Catoggio LJ,Cardiel MH, Soriano ER,Gentiletti S,Villa AR,et al.The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1214

patients with Systemic Lupus Erythematosus: Ethnic and Disease Heterogeneity among Hispanics. *Medicine (Baltimore)*. Enero 2004; 83(1):1.

## **Anexos**

Consentimiento informado

Cuestionario para recolección de datos

Cuestionario SLEDAI

Criterios de diagnóstico de LES AULAR/ACR 2019

Carta aprobación Comité de Ética, Dirección de Investigaciones FCM-UNA

Figura 2: Cátedra de Reumatología del Hospital de Clínicas, San Lorenzo -Paraguay

Figura 3: Laboratorio Curie, Asunción –Paraguay

Figura 4: Sanatorio Metropolitano, Fernando de la Mora-Paraguay

Figura 5: Instituto Medix, Asunción –Paraguay

Figura 6. Eco cardiógrafo Vivid 7 de GE, USA, con transductor de 5 MH

Figura 7. Holter de 24 horas con grabador Compact Digital Light de 3 canales marca SEER Light, GE Medical System, US



## **Vita**

Doctor en Medicina y Cirugía, FCM-UNA

Especialista en Medicina Interna, 1ªCCM, Hospital de Clínicas, FCM-UNA

Entrenamiento en Cardiología, Tel Aviv -Israel

Especialista en Didáctica Universitaria Universidad Autónoma del Paraguay

Especialista en Metodología de la Investigación, UNA

Especialista en Salud Pública y Administración Hospitalaria, FCM-UNA

Ex Jefe de Sala 1ª CCM, FCM –UNA

Docente de la FCM-UNA