



Las valvulopatías en el síndrome antifosfolípido

Angélica Vargas^{a,*} y Karla Chiapas-Gasca^b

^a Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, DF, México

^b Reumatóloga, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, DF, México

PALABRAS CLAVE

Antifosfolípidos;
Síndrome
antifosfolípido;
Enfermedad valvular;
México.

Resumen La valvulopatía es la manifestación cardíaca más frecuente del Síndrome Antifosfolípido (SAF). La prevalencia es mayor al 80% mediante métodos sensibles como el ecocardiograma transesofágico. Generalmente es asintomática; sin embargo, 4-6% de los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos, cursan con valvulopatía grave y repercusión hemodinámica que requiere tratamiento quirúrgico. La válvula mitral es la más frecuentemente afectada, el engrosamiento es la lesión más común y la regurgitación mitral la principal complicación funcional. Las lesiones valvulares del lado izquierdo del corazón son frecuente origen de embolia al sistema nervioso central.

El daño valvular es producido por depósito de complejos inmunes y hasta el momento ningún tratamiento ha demostrado eficacia para disminuir o evitar la progresión de las lesiones. La cirugía valvular en este grupo de pacientes tiene una alta morbilidad predominantemente debido a complicaciones trombóticas o hemorrágicas.

KEYWORDS

Antiphospholipid;
Antiphospholipid
syndrome; Valve
disease; Mexico.

Valve disease in Antiphospholipid Syndrome

Abstract Heart valve abnormalities are the most common cardiac manifestations of Antiphospholipid Syndrome (APS). The prevalence is greater than 80% if highly sensitive techniques such as transesophageal echocardiography are used. Most patients are asymptomatic, but 4-6% of the patients with positive antiphospholipid antibodies presents with severe valvular disease that lead to hemodynamic dysfunction and will require surgical treatment. The mitral valve is the most frequently involved; thickness is the most common lesion and mitral regurgitation the most frequent dysfunction. Valve lesions of the left heart have been associated with central nervous system involvement.

The valve damage is caused by deposition of immune complexes and so far no treatment has proven effectiveness in reducing or preventing the progression of lesions. Valve surgery in APS

patients has a high morbidity and mortality predominantly due to thrombotic or hemorrhagic complications. Published data on the outcome of APS patients undergoing valve surgery are scarce, but there are several reports of high morbidity predominantly secondary to thrombotic and / or bleeding complications, and high mortality.

1405-9940 © 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por trombosis y/o morbilidad obstétrica, en presencia persistente de anticuerpos anti-cardiolipina (aCL), anti-β2 glucoproteína 1 (β2GP1) y/o anticoagulante lúpico (AL). Es primario o asociado a enfermedades del tejido conjuntivo¹.

La enfermedad valvular es la anomalía cardíaca más frecuente en los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos, incluso en ausencia del síndrome y generalmente tiene un curso asintomático²; ésta es >80% mediante técnicas sensibles como el ecocardiograma transesofágico². La prevalencia es mayor asociada a Lupus Eritematoso Sistémico (LES)³⁻⁶. La válvula mitral es la más comúnmente afectada (63%), seguida de la aórtica (32%) y tricúspideas (8%)⁷. El engrosamiento valvular correlaciona con títulos altos de aCL, predominantemente IgG, que son factor de riesgo independiente para eventos cardíacos recurrentes^{4,7,8}. Pérez-Villa et al. comunicaron asociación entre niveles elevados de aCL (IgG) y regurgitación valvular grave, alto índice de eventos tromboembólicos y necesidad de cirugía valvular en LES⁹. Las lesiones pueden variar desde engrosamiento mínimo y/o vegetaciones, hasta disfunción valvular grave destacando la regurgitación mitral^{7,10}. La lesión ecocardiográfica más común es el engrosamiento focal o difuso (40-60%)³. La característica típica es el engrosamiento nodular, simétrico, en la línea de cierre de la válvula (en los bordes libres) y es infrecuente el engrosamiento o fusión del aparato subvalvular (común en la enfermedad reumática)^{8,11}.

Las vegetaciones se encuentran en 10-40% de los pacientes, solitarias o múltiples, generalmente de forma irregular y pueden o no ser móviles. En la válvula mitral generalmente se forman en la superficie atrial, mientras que en la aórtica se han descrito en la superficie ventricular y en la vascular¹¹.

En pacientes con SAF, los eventos vasculares cerebrales son más frecuentes asociados a valvulopatía (predominio izquierdo)^{12,13}. Krause et al., comunicaron asociación entre vegetaciones valvulares y epilepsia, así como engrosamiento o disfunción de las válvulas cardíacas y migraña.

Estudios histopatológicos describen engrosamiento valvular, superficie rugosa, trombosis verrucosa y fusión comisural. Los hallazgos microscópicos incluyen trombosis capilar, edema focal, hemorragias, necrosis, trombosis superficial laminar y verrucosa o capilar intravalvular, e infiltrado inflamatorio escaso o ausente. En lesiones antiguas se han descrito proliferación vascular, depósitos intravalvulares o superficiales de fibrina, fibrosis laminar y nodular, y calcificación focal^{5,8,13}.

Se han comunicado depósitos lineales subendoteliales (línea en cinta) de inmunoglobulinas isotipo IgG de aCL y complemento sérico (C1q, C3c y C4)^{10,14}. Se especula que el endocardio (de las válvulas izquierdas) es vulnerable a microdaño por

estrés y turbulencia, lo que expone fosfolípidos en la superficie valvular y en las células endoteliales de los capilares intravalvulares. Esto favorece la unión a los autoanticuerpos antes mencionados y al complemento sérico, formando así complejos inmunes que modulan el daño valvular; sin embargo, es necesario realizar más estudios para esclarecer los mecanismos humorales y celulares que intervienen en el daño valvular^{14,15}.

Los múltiples tratamientos evaluados se han asociado a una falta de respuesta e incluso a la progresión de las lesiones en pacientes con SAF¹⁶. Espínola-Zavaleta y Turiel comunicaron que a 5 años, ni los anticoagulantes orales ni la aspirina son eficaces para la regresión de las lesiones^{4,17}. Las evidencias acerca de la eficacia de los glucocorticoides son controversiales⁵. Recientemente se comunicó que el rituximab no es eficaz para el tratamiento de la valvulopatía¹⁸.

La regurgitación y/o estenosis valvular grave, con repercusión hemodinámica, se encuentra en 4-6% de los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos y enfermedad valvular^{8,11,19}. La cirugía valvular en pacientes con SAF tiene mayor morbi-mortalidad que en otros grupos y representa un desafío terapéutico por el riesgo protrombótico inherente a este síndrome y hemorrágico por la necesidad de anticoagulación perioperatoria temprana⁸.

Recientemente Erdozain, et al. comunicaron 32 pacientes con reemplazos valvulares, que presentaron complicaciones tempranas en 21.8% y tardías en 25.8%, con una mortalidad del 12.5%. Otros estudios encuentran una mortalidad de hasta 40%, si bien ha mejorado en los últimos años¹⁵. Las principales complicaciones de la cirugía son trombóticas o hemorrágicas^{15,19,20}.

No hay consenso acerca del tipo de válvula (biológica o mecánica) ideal. Los que recomiendan las biológicas, se apoyan en el menor potencial trombogénico encontrado (no en pacientes con SAF)²⁰. Los grupos que sugieren las válvulas mecánicas se basan en que los pacientes con SAF son a menudo jóvenes y frecuentemente requieren anticoagulación por los antecedentes trombóticos^{19,21}.

Se desconocen muchos datos acerca de la fisiopatología de la valvulopatía por SAF. Se requieren estudios que la esclarezcan y permitan identificar medidas para detener la progresión o incluso remitir las lesiones.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite Antiphospholipid Syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006;2:295-306.
- Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2011;20:165-173.
- Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the Antiphospholipid Syndrome. *Lupus.* 2005;14:691-696.
- Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, et al. Evaluation of cardiac abnormality and embolic sources in primary Antiphospholipid Syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus.* 2000;9:406-412.
- Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac manifestations in the Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am.* 2006;32:491-507.
- Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3918-3925.
- Erdogan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, et al. Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary Antiphospholipid Syndrome: a transesophageal echocardiographic study. *Stroke.* 2005;36:592-596.
- Amigo MC. The Heart and APS. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;32:178-183.
- Pérez-Villa F, Font J, Azqueta M, et al. Severe valvular regurgitation and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: a prospective, long-term, follow up study. *Arthritis Rheum.* 2005;53:460-467.
- 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.
- Silbiger JJ. The Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome and Their Echocardiographic Recognition. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1100-1108.
- Krause I, Lev S, Fraser A, et al. Close association between valvular heart disease and central nervous system manifestations in the Antiphospholipid Syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;10:1490-1493.
- Long BR, Leyva F. The role of Antiphospholipid Syndrome in cardiovascular disease. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2008;22:79-94.
- Afek A, Shoenfeld Y, Manor R, et al. Increased endothelial cell expression of alpha3 beta1 integrin in cardiac valvulopathy in the primary (Hughes) and secondary Antiphospholipid Syndrome. *Lupus.* 1999;8:502-507.
- Gorki H, Malinovski V, Stanbridge RDL. The Antiphospholipid Syndrome and heart valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:168-181.
- Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, Antiphospholipid Syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology.* 2006;45(Suppl 4):iv8-iv13.
- Espínola-Zavaleta N, Montes RM, Soto ME, et al. Primary Antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic follow up study. *J Rheumatol.* 2004;31:2402-2407.
- Erkan D, Vega JA, Ramón G, et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65:464-471.
- Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Segura MI, et al. Cardiac valve replacement in patients with Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1256-1260.
- Colli A, Mestres CA, Espinosa G, et al. Heart valve surgery in patients with the Antiphospholipid Syndrome: analysis of a series of nine cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:154-158.
- Berkun Y, Elami A, Meir K, et al. Increased morbidity and mortality in patients with Antiphospholipid Syndrome undergoing valve replacement. *J Thorac Cardio Vasc Surg.* 2004;127:414-420.