

TEMAS SELECTOS EN LA INMUNOLOGÍA ACTUAL

ÁNGEL CHÚ LEE / ROBERTO AGUIRRE FERNÁNDEZ / JORGE OLIVEROS ALVEAR



Editorial
UTMACH

REDES 2017
COLECCIÓN EDITORIAL



Temas selectos en la inmunología actual

Ángel Chú Lee
Roberto Aguirre Fernández
Jorge Oliveros Alvear
Coordinadores



Primera edición en español, 2018

Este texto ha sido sometido a un proceso de evaluación por pares externos con base en la normativa editorial de la UTMACH

Ediciones UTMACH

Gestión de proyectos editoriales universitarios

301 pag; 22X19cm - (Colección REDES 2017)

Título: Temas selectos en la inmunología actual. / Ángel Chú Lee / Roberto Aguirre Fernández / Jorge Oliveros Alvear (Coordinadores)

ISBN: 978-9942-24-121-4

Publicación digital

Título del libro: Temas selectos en la inmunología actual.

ISBN: 978-9942-24-121-4

Comentarios y sugerencias: editorial@utmachala.edu.ec

Diseño de portada: MZ Diseño Editorial

Diagramación: MZ Diseño Editorial

Diseño y comunicación digital: Jorge Maza Córdova, Ms.

© Editorial UTMACH, 2018

© Ángel Chú Lee / Roberto Aguirre / Jorge Oliveros, por la coordinación

D.R. © UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, 2018

Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

www.utmachala.edu.ec

Machala - Ecuador

Advertencia: "Se prohíbe la reproducción, el registro o la transmisión parcial o total de esta obra por cualquier sistema de recuperación de información, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electro-óptico, por fotocopia o cualquier otro, existente o por existir, sin el permiso previo por escrito del titular de los derechos correspondientes".



César Quezada Abad, Ph.D

Rector

Amarilis Borja Herrera, Ph.D

Vicerrectora Académica

Jhonny Pérez Rodríguez, Ph.D

Vicerrector Administrativo

COORDINACIÓN EDITORIAL

Tomás Fontaines-Ruiz, Ph.D

Director de investigación

Karina Lozano Zambrano, Ing.

Jefe Editor

Elida Rivero Rodríguez, Ph.D

Roberto Aguirre Fernández, Ph.D

Eduardo Tusa Jumbo, Msc.

Irán Rodríguez Delgado, Ms.

Sandy Soto Armijos, M.Sc.

Raquel Tinóco Egas, Msc.

Gissela León García, Mgs.

Sixto Chilibiquinga Villacis, Mgs.

Consejo Editorial

Jorge Maza Córdova, Ms.

Fernanda Tusa Jumbo, Ph.D

Karla Ibañez Bustos, Ing.

Comisión de apoyo editorial

Índice

Capítulo I

Introducción y clasificación actual de las enfermedades autoinmunes 11

Ángel Chú Lee; Sylvana Cuenca Buele; Gabriela Riofrío Mora

Capítulo II

Enfermedades reumáticas autoinmunes 36

Mario Moreno Álvarez; Rafael López Martínez; Kevin Zapata Castillo

Capítulo III

Enfermedades hematológicas autoinmunes102

Jorge Oliveros Alvear; Luis Layedra Bardi; Karla Oliveros Sandoval

Capítulo IV

Enfermedades endócrinas autoinmunes156

Noemí Bautista Litardo; Enrique López; Ximena Maldonado Riofrío

Capítulo V

Enfermedades renales autoinmunes 188

Alexander Ojeda Crespo; Luis Serrano Figueroa; Alexander Ojeda Cedillo

Capítulo VI

Enfermedades cardiovasculares autoinmunes225

Fabrizio Reyes Quezada; Jorge Castro Daúl; Claudia González Vega

Capítulo VII

La biotecnología en la terapéutica inmunológica actual253

Roberto Aguirre Fernández.; Luis Gamboa; Roberto Aguirre Posada

Capítulo VIII

Enfermedades odontológicas autoinmunes.....269

Daniella Yulee Salazar; Ibrahim Rodríguez Requena; José Chú Lee

Capítulo IX

Sistema inmune y acupuntura.....281

Ángel Chú Lee; José Chú Lee; Rosa Chulde Matute

Dedicatoria

A todos los pacientes que sufren de enfermedades con componente inmunológico y que están esperanzados en obtener beneficios de los nuevos avances científicos técnicos.

A los estudiantes de medicina que en su formación necesitan de actualizaciones que permitan explicar las conductas de enfermedades en cuya etiología existen evidencias científicas de la participación del sistema inmunológico.

Al colectivo de profesores de la carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Machala que se encuentran con un alto espíritu de superación y de entrega para la consecución de mejores resultados docentes e investigativos para alcanzar la excelencia universitaria.

Introducción

La inmunología ha tenido una transformación constante desde que se iniciaron los primeros estudios a través de la inoculación de fluidos provenientes de una pústula de la viruela en un niño en el siglo XVIII originando inmunidad. Ya en el siglo XIX el profesor Luis Pasteur obtuvo la primera vacuna de microorganismos vivos. Melchnikov en 1883 postula la teoría de los fagocitos creando las bases iniciales teóricas de la inmunidad celular y Emil Van Bering en 1890 demuestra la presencia de antitoxinas en el suero capaces de defender de enfermedades introduciendo los primeros postulados de la inmunología humoral. Kraus en 1897 visualiza por primera vez la reacción antígeno-anticuerpo. En 1902 se describe por Karl Landsteiner la reacción de aglutinación del sistema de antígenos naturales en eritrocitos humanos. A pesar de haberse realizado con éxito transfusiones de sangre y de tejidos de la medula ósea, no es hasta el descubrimiento del Sistema Principal de Histocompatibilidad (HLA), que permite un desarrollo acelerado de la trasplantología. La aparición de anticuerpos monoclonales en la década de 1970 abrió una ventana para el de enfermedades como el cáncer y enfermedades crónicas no transmisibles, lo que le permitió la obtención del premio nobel de medicina a los doctores Niels K. Jener, George J. F. Köhler y César Milstein.

Cada vez existen mayor número de microorganismos resistentes a los antimicrobianos, la inmunología está dando pasos agigantados para dar solución a enfermedades infecciosas utilizando anticuerpos marcados genéticamente para hacer frente a diferentes bacterias. Rosenberg y sus colegas revisan las pruebas que sugieren que las células T que se dirigen a los neoantígenos tumorales que surgen de las mutaciones cancerosas son los principales mediadores de muchas inmunoterapias eficaces contra el cáncer en los seres humanos.

Nos encontramos en una época donde los últimos brotes epidemiológicos de virus de alta patogenicidad como el Zika, Chikungunya y Ébola, están siendo estudiados y su tratamiento en ensayos clínicos avanzados se basan en la creación de vacunas que puedan curar a estos enfermos y prevenir esas enfermedades, lo que permite afirmar que la inmunología dará respuestas al tratamiento de muchas enfermedades hasta el momento incurables como son las enfermedades reumáticas y del sistema nervioso central y periférico.

06 Capítulo Enfermedades cardiovasculares autoinmunes

Fabricio Reyes Quezada; Jorge Castro Daúl; Claudia González Vega

Infarto agudo de miocardio

Ocurren aproximadamente 550000 primeros episodios coronarios y unos 200000 episodios recurrentes anualmente. Mundialmente, la enfermedad isquémica coronaria se ha convertido en el principal contribuyente a la carga de la enfermedad, evaluada sobre la base de años de vida, actualmente la carga mundial de la enfermedad cardiovascular y el infarto agudo de miocardio se ha desplazado hacia los países de bajo y medianos ingresos, en contraste con la altísima carga de factores de riesgo presente en los países de alto ingreso económico pero también presente en similar proporción los países de bajos ingresos. Por el contrario, se observó una relación inversa con el ingreso para las

Fabricio Reyes Quezada: Especialista en Medicina Interna. Especialista en Cardiología. Residente de Ecocardiografía (Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México), Universidad Nacional Autónoma de México.

Jorge Castro Daul: Médico Especialista en Cardiología. Maestrante en Mecánica Vasculare e Hipertensión Arterial. Universidad Austral, Buenos Aires - Argentina

Claudia González Vega: Estudiante de Carrera. Ciencias Médicas – Universidad Técnica de Machala.

tasas de miocardio agudo Infarto (1,92, 2,21, y 4,13 casos por 1000 personas-año en países de alta, media y Países de bajos ingresos, respectivamente).

Aterosclerosis

La aterosclerosis es y ha sido identificado como la principal causa de cardiopatía isquémica y eventos cerebrovasculares atribuyendo una de cada cuatro muertes en el mundo entero. En este complejo proceso intervienen factores genéticos, ambientales, celulares y mediadores pro inflamatorio que dan como resultado la alta morbi/mortalidad asociada a esta enfermedad, cada vez más prevalente.

Colesterol e Inflamación

Este concepto surgió y tomo fuerza a partir de la descripción de la familia de pentraxinas (proteínas reactantes de la fase aguda), luego se identificó que niveles elevados de Proteína C-Reactiva es un factor de riesgo independiente que podría predecir eventos cardiovasculares, siendo esta no causal de dicha aterosclerosis.

Factores Genéticos

Patogénesis de aterosclerosis

Todo el proceso comienza con la acumulación en el espacio subendotelial de las arterias de partículas de Colesterol-LDL, estas, son modificadas por proteasas y lipasas, desencadenando la agregación e incremento de esta unión con los proteoglicanos. Todo estos mecanismos conducen a oxidación del LDL favorecido por mieloperoxidasas, lipoxigenasas y especies reactivas de oxígeno, dando como resultado una respuesta del sistema inmune innato.

Reclutamiento de células inmunes

Con la acumulación de moléculas LDL, la luz arterial disminuye paulatinamente produciendo que el flujo en dicho sector sea más turbulento y como respuesta las células endoteliales expresan: proteínas de adhesión de células endoteliales 1 (VCAM-1) respondiendo los leucocitos especialmente monocitos, que una vez reclutados se diferencian en macrófagos, en respuesta al factor estimulante de colonias de macrófagos y factor estimulante de colonia granulocitos-macrófagos producidos por las células endoteliales entre otros. Debido a los nuevos avances en microscopía se ha determinado que la población celular más abundante en la placa aterosclerótica son los monocitos derivados de macrófagos.

Formación de Células Espumosa

El continuo engullimiento de lipoproteínas transforman los macrófagos en células espumosas. Los macrófagos expresan receptores Scavenger clase A y CD36 son los encargados de modificar el LDL; en contraste a los receptores propios de LDL, los receptores Scavenger no sufren downregulation en respuesta al colesterol intracelular. Las células espumosas están atrapadas en la íntima arterial comprometiendo su capacidad migratoria, para posterior morir y crean la capa de la placa que consiste en células necróticas, apoptóticas, cristales de colesterol y material extracelular. La relativa importancia de las modificaciones de varias lipoproteínas y dichos mecanismos de la formación de dichas células in vivo es controversial.

Rol de los diferentes subtipos macrófagos

Estudio en cultivos de células han notado que los macrófagos pueden dividirse en subtipos con diferentes implicaciones en la respuesta inflamatoria, dependiendo de el estímulo de activación: Macrófagos M1: Estimulados por: Interferon γ y lipopolisacáridos, se los localiza en abundancia en las placas ateroscleróticas. Macrófagos M2 Estimulados por: Interleucina 4 y 13 son de localización extra placas. Además de inhi-

bir la progresión de aterosclerosis. Tenemos que recordar que los macrófagos muestran un alto grado de plasticidad y adherencia en interacción con otras células especialmente Linfocitos T que se pueden polarizar en el entorno local.

En observaciones *in vitro* que las células de tejido muscular liso vascular se puede transdiferenciar hacia células similares a macrófagos en respuesta al medio lipídico, observaciones que documentan que cerca del 30% de dichas células en placas ateroscleróticas expresan marcadores de macrófagos, que también han sido encontrados en placas ateroscleróticas humanas. Por lo tanto el rol de los macrófagos en estos procesos es mucho más implícito de lo que pensábamos y a los cuales se están apuntando como futuras dianas terapéuticas.

Inmunidad innata

Colesterol – LDL promueve la activación de macrófago, en lesiones ateroscleróticas, los macrófagos activados debido a la translocación del factor nuclear (NF- κ B) hacia su núcleo, luego estos mismos expresan en la placa receptores Toll-Like (TLRs) los cuales reconocen patrones moleculares de las lesiones asociadas a patógenos, todos estos confieren señales pro-ateroscleróticas dando como resultado hacia las interleucinas- 1β e interleucina-18. Lisofosfatidilcolina y oxidación de los ácidos grasos no esterificados generados durante la oxidación del LDL por fosfolipasa A2 pueden también activar el sistema inmune innato. Todos estos factores son los encargados de iniciar y mantener la inflamación que precede a la aterosclerosis. Múltiples intervenciones se han probado para evitar la activación del sistema inmune pero han fracasado en disminuir los eventos cardiovasculares.

Los cristales de colesterol en las células espumosas pueden activar los inflamomas, que a su vez lideran la liberación de Interleucina- 1β . Estos mismos reclutan caspasa-1, la cual escinde la pro-forma de interleucina-1B a la forma funcional. Este mecanismo provee un claro vínculo entre el metabolismo del colesterol y la activación de la inmunidad innata.

La liberación de interleucina 1B actúa sobre las células musculares lisas, para producir interleucina-6 la cual induce al hígado que responda con reactantes de la fase aguda tales como: Proteína C reactiva, además de la producción local de interleucina-6 que perpetúa dicha liberación.

El resto de células del sistema inmune innato como neutrófilos, mastocitos, natural killer, es la población minoritaria en las placas ateroscleróticas en comparación con los macrófagos.

Inmunidad adaptativa

Células que expresan MHC clase II. Es expresado el HLA-DR en muchas de las células presentes en la placa además de linfocitos T CD4, las células dendríticas están presentes en la adventicia, las cuales toman los antígenos derivados de la placa y migran hacia los nódulos linfáticos donde presentan estos antígenos hacia los linfocitos T naive (vírgenes) Estos antígenos son derivados de las partículas Colesterol –LDL, las cuales, frecuentemente presencia de anticuerpos anti-LDL oxidados indican que existe una reacción por parte de los Linfocitos B hacia esas partículas. En general estos anticuerpos son más prevalentes en pacientes con enfermedad coronaria que en controles sanos. Las LDL-oxidadas son partículas con propiedades muy dispares y una gran heterogeneidad, con muchos epitopos se han identificado: lisofosfatidilcolina, fosforilcolina y varios péptidos de apo-proteínas – B. Llama la atención que se ha identificado anticuerpos IgM e IgG contra LDL-Oxidados, lo que nos indicaría cambio de clase de isotipos, los cuales requieren de la intervención de Linfocitos T.

Las proteínas Heat Shock 60/65 (HSP 60/65) han sido aisladas en las placas ateroscleróticas, además se han encontrado auto anticuerpos contra de estas proteínas, las cuales median la citotoxicidad hacia células endoteliales, las cuales son responsables de la formación de estrías grasas. La HSP 60/65 son producidas en respuesta a stress hemodinámico e inflamación. Una hipótesis sugiere que estas proteínas es la encargada, en los sitios de estrés vascular, evocar

una respuesta autoinmune que es el inicio de la aterosclerosis. La reactividad cruzada entre el HSP60 Humano y HSP 60/65 de Clamidia y Micobacterias podría explicar su asociación entre estas bacterias y la aterosclerosis.

Otras inmunogenos que están implicados en la aterosclerosis son Apo-H (anteriormente conocido como β 2-glicoproteína) y proteínas extracelular aldehida-modificada. Lo interesante la respuesta inmune asociada a la aterosclerosis no es restringida a la placa o la comunicación con los nódulos linfáticos. La capa media es normalmente inmuno privilegiada por la expresión de indolamina 2,3 desoxigenasa, pero se forman órganos linfoides en la adventicia justo por debajo donde se asienta la placa. Estas estructuras forman de interacción entre células dendríticas, linfocitos B y T. En los órganos linfoides adyacentes los linfocitos b son activados por los antígenos derivados de las placas.

Inmunidad celular

Linfocitos T es la población celular considerable en la placa aterosclerótica. Estos mismos son células de memoria de antígenos y han demostrado que tienen una expansión oligoclonal. Experimentalmente la reducción de linfocitos T y B ha demostrado reducir el desarrollo de aterosclerosis comparado con controles inmunocompetentes, esto nos indica el papel pro-aterosclerótico de los linfocitos. Los linfocitos T CD8 son frecuentes en los estadios muy tempranos del desarrollo de las lesiones pero tienen un menor impacto con su contraparte CD4, por lo que la población de CD8 disminuye con el tiempo y la lesión “envejece” por otro lado al parecer los CD 8 Reguladores (T Reg) pueden limitar, controlando las vías, el desarrollo aterosclerótico.

Las células CD4 TH son los principales efectores en la placa aterosclerótica, estas células, reaccionan a fragmentos de proteína Apo-B del LDL. Incremento de la oxidación del LDL conduce a la reducción de la activación de Linfocitos T, sin embargo, probablemente como resultado del daño oxidativo de los epítomos derivado Apo-B. estos hallazgos nos

conduce a la hipótesis que la oxidación moderada puede promover la presentación de antígenos y la activación de Linfocitos T, mientras que la oxidación mayor produce el efecto contrario.

Linfocitos TH1: Estos secretan interferon gamma, la cual promueve infiltración de monocitos, activación de macrófagos y la formación de células espumosas, además el mismo, diferencia a las células que lo producen en sinergismo con la interleucina-12 que sea de paso es producido en la placa. Por lo tanto los linfocitos TH1 son pro-ateroscleróticas, ya que, han sido aisladas linfocitos T que responden a los estímulos de linfocitos TH1. Además el efecto estimulador del interferon gamma en la presentación de antígenos vía up-regulation del MHC clase II tal como la habilidad de las citoquinas de inhibir la proliferación celular del músculo liso y expresión de actina alfa de este tejido. Estos efectos hacen que la placa sea más vulnerable a la ruptura y como soporte de esta hipótesis los niveles de interferon gama están significativamente aumentados en los pacientes con eventos cardiovasculares.

Linfocitos TH2: Son muchos menos frecuentes en las placas ateroscleróticas, muchos estudios sugieren la intervención de la Interleucina – 4 en promover la enfermedad aterosclerótica, mientras que Interleucina -5, 13 y 33 podrían limitar el desarrollo de esta enfermedad. El efecto protector de estar interleucinas puede ser debido al estímulo de producción de anticuerpos por los linfocitos B, por lo tanto tendrían un efecto protector frente a la aterosclerosis.

Linfocitos TH17: Condiciones pro aterogénicas y LDL oxidado inducen la diferenciación de estas células, la cual produce la citocina que da su nombre (Interleucina – 17) pero esta también es producida por otras células tales como mastocitos y neutrófilos. Aún existe controversia sobre sus efectos ya que tiene diferentes roles que difieren dependiendo del estadio y desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Varios efectos de han sido reportados de esta interleucina que media a través de efectos tanto en otras interleucinas pro inflamatorias y antiinflamatorias, quemoquinas, meta-

loproteasas de la matriz y moléculas de adhesión. Investigaciones en composición de placas y otros experimentos han evidenciado que su rol es de estabilizador de placas, observaciones en pacientes con síndromes coronarios agudos que se ha dosado linfocitos TH17 y su interleucina, en los cuales los niveles eran menores corrian mayores recurrencia de eventos. Posiblemente debido a que estimula la síntesis de colágeno por las células del músculo liso. Por lo tanto estos hallazgos sugieren que este grupo de células se diferencia en respuesta a: desarrollo de la aterosclerosis, promover la estabilidad de la placa y prevención de eventos cardiovasculares.

Linfocitos Treg: Estas células son encontradas en todos los estadios de la placa aterosclerótica pero la depleción de estas incrementa la aterosclerosis especialmente en hipercolesterolemia. Muchos estudios han reportando el rol antiinflamatorio de la interleucina-10 en prevención de la progresión de la placa. Otras citosinas asociadas: Factor de crecimiento tumoral Beta, tiene un rol más complejo como un regulador que tiene diversos efectos. La esta regulado por post-transcripcional y post-traslacional modificación. En células inmunes, regula la diferencia, tolerancia y proliferación pero su disrupción señalan a los linfocitos T a lesiones inflamatorias.

Inmunidad humoral

Linfocitos B son células ocasionalmente detectados en la placa aterosclerótica. En contraste la depleción de Linfocitos B usando anticuerpos anti-CD20 (rituximab) se ha reportado protector frente a la aterosclerosis además de mejorar la disfunción endotelial. Dicho tratamiento es usado en pacientes con artritis reumatoide en los cuales se ha reportado un aumento de su riesgo. La inmunidad humoral se opone a los epitopes específicos de oxidación y ocurre naturalmente y protege contra la atherosclerosis. Estos efectos protectivos pueden ser reforzados a través de inmunización por células apoptóticas, las cuales disminuyen niveles plasmáticos del colesterol. IgM contra LDL-Oxidado puede proveer pro-

tección neutralizando epitopes proinflamatorios e inhibir receptores scavenger, mientras que los anti-LDL pueden disminuir el colesterol mediante formación de inmunocomplejos.

Inflamosomas

Son estructuras intracelulares compuestas por receptores NOD o el "Absent in Melanoma 2 (AIM2) proteína que es desencadenada por la presencia de patógenos en presencia de estrés celular, es una de las fuentes de Interleucina 1 β . En un reciente estudio se encontró que los niveles de esta interleucina se asocian linealmente con la edad pero sobretodo con estados inflamatorios, especialmente Hipertensión Arterial, mediado probablemente por estrés oxidativo y disfunción metabólica.

Inmunoregulacion del metabolismo de lípidos

La inflamación está ligada con desordenes metabólicos tales como: obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Nuestro metabolismo evoluciono para almacenar en el tejido adiposo una reserva energética para los periodos de hambruna, pero la sociedades modernas las infecciones y hambre son un problema menor comparado con los primeros humanos, por lo tanto nuestro moderno estilo de vida provee el sustrato para reacciones mencionadas anteriormente. Muchas células inmunológicas residen en el hígado incluyendo los macrófagos (células de Kupffer) las interconexiones entre la inflamación y metabolismo es crucial para el desplazamiento de energía para la respuesta frente a infecciones y sin excepción todas las formas de inflamación consumen energía. Contrariamente la malnutrición o sobre nutrición puede causar respuestas aberrantes. Células inmunes han sido observadas en el tejido adiposo durante la obesidad, hallazgos similares encontrados en las enfermedades cardiovasculares, por lo tanto el síndrome metabólico es caracterizado por una inflamación crónica local con biomarcadores de inflamación sistémicos elevados como: PCR.

En la inflamación aguda, la movilización de colesterol es importante para la rápida proliferación y activación de Linfocitos T, los cuales necesitan sintetizar nuevas membranas celulares, además la inflamación causa regulación inversa de los receptores lipídicos, receptores ácidos biliares, receptores X hepáticos y receptores proliferadores de peroxisomas. Activados de este modo se pierde el delicado control que tiene sobre el metabolismo lipídico. Los efectos de la inflamación crónica en el metabolismo de lípidos son muchos más complejos, varias enfermedades han sido reconocidas con el patrón de inflamación crónica, tales como las enfermedades del tejido conectivo y enfermedad renal crónica. Como se mencionó la artritis reumatoide un nuevo grupo farmacológico que tiene como objetivo terapéuticos el sistema inmunológico en los cuales se ha reportado disminución de lípidos plasmáticos y se ha notado disminución del riesgo cardiovascular en ese grupo de pacientes tratados.

Productos microbianos en el tracto intestinal también pueden afectar la respuesta inmune, por ejemplo cadenas cortas de ácidos grasos pueden inducir la diferenciación de Linfocitos Th1, Th17 y Células Treg. Además la microbiota intestinal cuando metaboliza L-carnitina (abundante en carnes rojas) resulta en formación de trimetilamino-N-óxido (TMAO) la cual se asocia con el aumento de aterosclerosis por aumento de los receptores scavenger en los macrófagos y la incapacidad del transporte reverso de colesterol. Pero no es el único factor asociado, ya que la dieta, factores genéticos y el propio sistema inmune influye en la microbiota, la cual influye en el metabolismo de su huésped, por lo tanto es un campo muy amplio para futuras intervenciones e investigación.

Síndrome de Kounis o síndrome coronario agudo alérgico

Las alergias cardiovasculares y reacciones anafilácticas a varios alérgenos ha sido bien o establecida por muchos años, en 1938 Eugene Clark reportó arteritis reactiva y carditis en pacientes jóvenes después de recibir una gran dosis de suero antineumococo. En 1950 Pfister and Plice reportaron por primera vez un infarto agudo de miocardio asociado a urticaria secundaria a la administración de penicilina. Sin embargo pasaron muchos años hasta que Kouinis y Zavras describieron este síndrome como “Síndrome de angina alérgica” mediado por un vasoespasma coronario secundario a una reacción alérgica que lleva a un infarto agudo de miocardio.

Es definido como la ocurrencia de un síndrome coronario agudo asociado con activación de mastocitos y plaquetas en medio de una reacción alérgica o anafiláctica. Esto puede ocurrir a cualquier edad, el grupo más afectado está entre los 40-70 años de edad, con mayor predisposición hacia los hombres. Los factores de riesgo son:

- AINE
- Ácido acetil salicílico
- Ibuprofeno
- Naproxeno
- Metamizol
- Diclofenaco
- Ketoprofeno
- Antibióticos
- Amoxicilina/ácido clavulánico
- Amoxicilina y Piperacilina/tazobactam
- Levofloxacino
- Metronidazol
- Tratamiento para enfermedades cardiovasculares
- Bivalirudina
- Medio de Contraste
- Iobitridol
- Anestésico
- Rocuronio
- Cisatracuronio
- Isoflurano
- Otro
- Omeprazol
- Alopurinol
- Cisplatino
- Ciclofosfamida
- Ondasetron

- Adrenalina
- Losartan
- Clopidogrel
- Bisoprolol
- Acetilcisteína
- Niquel
- sirolimus

Fisiopatología

Involucra espasmo coronario y/o erosión de una placa aterosclerótica o ruptura durante la reacción alérgica. Los mastocitos interactúan con los macrófagos y linfocitos T, teniendo en cuenta que mastocitos en el tejido cardiaco son abundantes y suelen localizarse en las placas ateroscleróticas. Una vez activados tienen la capacidad de infiltrarse en las áreas erosionadas de la placa y actuar sobre el músculo liso coronario, degranulándose y liberando los mediadores inflamatorios mediados por una reacción antígeno/anticuerpo de superficie de los mastocitos y basófilos o activando el sistema de complemento (C3a y C5a).⁴ Se sabe que estas reacciones son mediadas por la Inmunoglobulina E. Los macrófagos pueden activar más mastocitos, mientras CD 169 de los macrófagos activa linfocitos T CD 8; estas células T median la activación y proliferación de mastocitos y a su vez regulan la actividad de los macrófagos. Los mediadores inflamatorios incluyen:

Histamina: Induce vasoconstricción coronaria, disminuye la presión arterial diastólica, incrementa el adelgazamiento de la íntima y activa plaquetas.

Heparina y triptasas: Por su efecto anticoagulante induce degradación de fibrinógeno y puede producir desestabilización de la placa y maduración del trombo. **Catepsina-D, Quimasas, leucotrienos:** Tienen efectos vasoconstrictores.

Factor activador de plaquetas: disminuye el flujo coronario, retrasa la conducción atrio-ventricular y produce efectos depresores en el miocardio. En casos de isquemia aguda actúa como señal para la activación de leucocitos y plaquetas, liberación de leucotrienos que a su vez puede contribuir a la inestabilidad y ruptura de placa.

El sistema kinina-kallicreína: hipotensión arterial y coagulación intravascular diseminada en casos severos de anafilaxia, además de actuar en la cascada de coagulación tanto como fibrinolítico o trombóticas.

Hay un límite de activación de mastocitos y de liberación de los mediadores que produce vasoespasmo y erosión de la placa o directamente se produzca la ruptura de esta. Este límite está ligado al sitio en donde la reacción antígeno-anticuerpo ocurre, el área de exposición y la severidad de la reacción alérgica.

Se ha descrito una clasificación según la condición basal en la presentación de cada paciente la cual es:

Tipo 1: Representa el 72,6% la liberación de mediadores inflamatorios inducen espasmo coronario con o sin aumento de las enzimas caradicas.

Tipo 2: Representa el 22,3% la liberación de mediadores inflamatorios induce espasmo coronario junto a erosion o roptura de placa manifestándose como un infarto agudo de miocardio.

Tipo 3: Incluye los pacientes que tienen trombosis de stent coronario como resultado de una reacción alérgica, esto representa el 5,1%

El diagnostico se basa en los síntomas y signos además de los resultados de laboratorio, electrocardiograma, ecocardiografía y angiografía coronaria. Siempre es imperativo el correcto interrogatorio, que incluya medicación administrada y alergias⁴. El síntoma más común es el dolor de pecho, seguido de palpitaciones y disnea. Orientan hacia esta entidad si durante la presentación presenta: rash cutánea, urticaria y sibilantes. El uso de niveles de IgE o Histamina como diagnóstico del síndrome de Kounis permanece aun incierto pero su ausencia no los excluye.

La clasificación no solo nos permite dividirla por mecanismo fisiopatología y condición basal de los individuos también es útil para establecer los tratamientos la cual detallaremos a continuación:

Tipo I: Ya que es la típica reacción alérgica para lo cual se manejara con corticoesteroides, antihistamínicos H1 y H2 tales como difenilhidramina, ranitidina pueden ser útiles. Ya que existe vasoespasmo coronario serán útiles los nitratos o calcioantagonistas, cuidando que no presente previamente hipotensión arterial secundario a un shock distributivo característico de la anafilaxia.

Tipo II: El tratamiento depende de la presentación pero se tendría que aplicar el tratamiento convencional de los síndromes coronarios agudos junto a corticoides y antihistamínicos. El uso de beta bloqueadores puede exagerar el espasmo coronario, por lo tanto deberá ser utilizados con precaución.

Tipo III: Se deberá seguir las recientes guías sobre trombosis intrastent (escapa los objetivos de este capítulo) pero de ser necesario se debe retirarlo si es necesario siempre y cuando sea confirmado por test con fracaso de desensibilización. Por lo general el pronóstico de estos pacientes es benigno.

Pericarditis

Pericarditis es un grupo heterogéneo de enfermedades con numerosas causas, dentro de todas la pericarditis aguda es la más común siendo precipitada generalmente por virus y perpetuada por una respuesta autoinflamatoria. Típicamente autolimitada y con una recuperación completa al cabo de unas semanas. Desde la perspectiva fisiopatológica, la distinción entre autoinflamatoria y autoinmune es importante especialmente relevante por las implicaciones terapéuticas. En este capítulo ahondaremos en la pericarditis autoinmune.

Pericarditis autoinflamatorias

Tradicionalmente la etiqueta de idiopático ha reflejado nuestro poco conocimiento de los mecanismos por los cuales se produce el primer y subsecuente ataques de pericarditis. En general se cree que los gatillos ambientales interactúan con el sistema inmune tanto innato como adaptativo que

en personas susceptibles produce la reacción que se manifestara clínicamente. Datos recientes de investigaciones proponen que el sistema inmune innato estaría involucrado en la patogénesis de la pericarditis recurrente, por la incapacidad de erradicar la infección viral inicial, resultando por una reactividad cruzada. En lugar de inmunidad defectuosa mediada por células que implican células T antigéno específicas, o inmunidad alterada por anticuerpos que involucran células B, las condiciones autoinflamatorias son conducidas principalmente por disfunción del sistema inmune innato, implicando más frecuentemente la regulación y activación de la respuesta inflamatoria. Los virus que alteran la respuesta inflamatoria son: Coxsackie, echovirus, Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, parvovirus B19 y el Herpesvirus 6. Independientemente del tipo de virus, La clave para la comprensión de la fisiopatología converge en la respuesta disfuncional de la inflamosoma.

El Inflamosoma: La respuesta del sistema inmune innato a una multitud de patrones moleculares asociados a patógenos y daños, el inflamosoma es una estructura molecular citosólica compuesta por una proteína adaptadora, procaspase 1 y un sensor molecular que contiene un ligando nucleótido Receptor del tipo de oligomerización (NLR) existiendo algunos receptores de los cuales el que ha sido mayormente descrito es el NLR pyrin domain-containing 3 (NLRP3), este sensor molecular puede ser estimulado por un rango diverso de estímulos incluidos muchos virus implicados en la respuesta aguda de la pericarditis. Estos estímulos son conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), también existen estímulos estériles que son conocidos como patrones moleculares asociados a daños que incluye: beta-amolide, cristales de monosodio urato, colesterol, asbesto y especies reactivas de oxígeno. Hasta la activación de NLRP3 del inflamosoma, la citoquina pro inflamatoria interleucina-1 es liberada luego neutrófilos y macrófagos son reclutados al sitio de la lesión. En enfermedades autoinflamatorias la expresión de Interleucina-1 predomina, por lo tanto el antagonista de esta citoquina se presenta como un prometedor tratamiento.

Pericarditis autoinmunes

En contraste con las pericarditis autoinflamatorias, las enfermedades autoinmunes están marcadas por una respuesta de interferón tipo I, la pericarditis se asocia comúnmente con enfermedades autoinmunes sistémicas, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. En pacientes con artritis reumatoide, la manifestaciones pericardicas es la manifestación cardíaca más común, casi el 30% de los pacientes desarrollan derrames pericárdicos sin presentar sintomatología alguna y generalmente son encontrados incidentalmente. Sin embargo, la pericarditis sintomática afecta a un número mucho menor de pacientes, que ocurren en menos del 10% de los pacientes.

Más comúnmente, la pericarditis ocurre en pacientes con un curso de enfermedad activa y complicada, incluyendo aquellos con otras manifestaciones extra-articulares. Del mismo modo, las manifestaciones pericárdicas son comunes en el lupus eritematoso sistémico, que afecta a casi el 50% de los pacientes. En estos pacientes, la ocurrencia y la gravedad de la pericarditis generalmente reflejan la serositis activa y la actividad de la enfermedad. Además, los síndromes de lesiones cardíacas posteriores pueden considerarse una forma de pericarditis autoinmune tardía. Después de una lesión inicial en el pericardio y después de un período latente de semanas a meses, la pericarditis o un derrame pericárdico puede desarrollar. La consiguiente respuesta autoinmune provoca la deposición de complejos inmunes en el pericardio y la pleura por Anticuerpos anti-corazón séricos, Aunque se necesitan estudios más amplios, este hallazgo apoya el concepto de que la lesión cardíaca puede exponer antígenos que conducen a la formación de anticuerpos y pericarditis.

Nuevas perspectivas en la terapéutica cardiovascular

Hipercolesterolemia

Anticuerpos monoclonales contra la proproteína convertasa subtilisin-kexin tipo 9 (PCSK9) han comenzado a establecerse como una nueva herramienta terapéutica altamente efectiva para disminuir el colesterol lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Evolucumab el primer anti-PCSK9 aprobado para disminuir el LDL en pacientes que no lleguen a objetivos terapéuticos (LDL <70) si bien cumple su cometido de disminuir esta lipoproteína, no queda claro si esta medida disminuía los eventos clínicos. Por lo tanto se llevó a cabo el estudio FOURIER, en que comparaba evolucumab vs placebo como terapia adicional para bajar los lípidos con un seguimiento de 2.2 años, el grupo de evolucumab disminuyó el 59% el LDL (llegando a valores 30 mg/dl) dando como resultado la disminución de 15% en endpoints primarios (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria).

Estamos frente a un nuevo campo que como se ha visto trae promisorios resultados, en los cuales con dosis máxima de estatinas o intolerancia de las mismas no alcanzamos rangos LDL, especialmente en prevención secundaria, han demostrado disminuir los eventos. Actualmente están a la espera de aprobación otros anti-PCSK9 como: bococizumab y alirocumab.

Pericarditis

Como se mencionó la pericarditis aguda es un proceso inflamatorio, por lo cual el uso de drogas antiinflamatorias para tratarla es un paso obvio. Los AINES y colchicina son el tratamiento estándar de esta patología, cuyo objetivo es: mejorar los síntomas y disminuir la recurrencia. Cuando a pesar de esto persiste la sintomatología y/o recurrencia se pasa a

dosis bajas de corticoides (inhibiendo la liberación de citosinas inflamatorias). Nuevas estrategias terapéuticas aparecen teniendo como blanco el sistema inmune. Es el caso de Anakinra que inhibe la replicación del ADN y ARN.

Anakinra un antagonista de los receptores IL-1 ha mostrado resultados prometedores ya que actúa en la cascada inflamatoria, esta Interleucina está implicada en múltiples procesos y vías inflamatorias. Si bien aún no se considera de primera línea se espera que el futuro se compare contra el tratamiento estándar en pericarditis recidivante ya que las vías que bloquean son las implicadas en dicha condición.

Valvulopatías cardíacas

Tenemos que las valvulopatías de origen reumático pueden ser por una lesión directa de las válvulas o por dilatación de la aorta por aortitis que genera insuficiencia aórtica.

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

En los paciente con LES se han reportado en estudios de necropsia que hasta el 75% de los pacientes con LES tienen algún tipo de anomalía valvular. Dentro de las más comunes están la endocarditis verrugosa o llamada endocarditis de Libman-Sacks y un engrosamiento valvular inespecífico; que se presentan como pequeños nódulos verrucosos; las cuales provocan disfunción valvular siendo más común la insuficiencia. En 2 estudios se encontraron que el 51 y 53% de los pacientes presentaron lesiones valvulares del lado izquierdo (mitral o aórtica); donde se asociaron a valvulitis y luego progresaron a fibrosis y engrosamiento de las mismas. Las vegetaciones se presentaron en el 34% de los casos; seguidos de insuficiencia y estenosis con el 28% y 4% respectivamente. La insuficiencia se presentó en el 23% de los casos. En cuanto a la válvula tricúspide ya sea insuficiencia o estenosis, es la menos afectada. En un metaanálisis publicado en el 2011 donde se analizaron 1656 pacientes con LES de los cuales 688 pacientes tuvieron anticuerpos antifosfolípicos positivos. Se encontró que la presencia de AF en estos pacien-

tes se asoció con un aumento en el riesgo de enfermedad valvular incluyendo la endocarditis de Libman-Sacks; siendo conferido a los que presentaron anticuerpos anticardioli-pina IgG. En otro estudio publicado en el 2017 se investigó la base de datos de 5018 pacientes con LES y 25090 pacientes que fueron el grupo control; en donde se encontró que la enfermedad valvular es más frecuente en los pacientes con LES; sobre todo la insuficiencia aórtica (1.32% vs 0.29%). Además se evidenció que los pacientes con LES y la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos son un factor de riesgo independiente (OR 2.46 vs 1.7 respectivamente). Por lo los autores recomiendan realizar ecocardiograma de rutina en estos pacientes.

Endocarditis de Libman- Sacks

La endocarditis de Libman-Sacks fue descrita den 1924 en estudios de pacientes postmortem, donde se encontraron lesiones verrucosas a nivel valvular sobre todo en la válvula mitral. Se identificaron 2 tipos de lesiones: La primera con lesiones activas, acumulación de fibrina, un infiltrado mononuclear y necrosis focal. La segunda con lesiones crónicas con tejido fibroso vascularizado. Este tipo de endocarditis es una de las presentaciones más frecuente del LES que afecta principalmente a la válvula mitral o aórtica; siendo afectada la tricuspíde infrecuentemente. Con un incremento en la frecuencia en los pacientes que adempas presentan síndrome antifosfolípico. La presencia de estas lesiones puede incrementar el riesgo de complicaciones embolicas como stroke o accidente transitorio isquémico; por lo que se pueden beneficiar de la terapia anticoagulante.

En un estudio publicado recientemente donde se buscaron hallazgos ecocardiográficos en pacientes con LES asintomáticos. Se analizaron 50 pacientes de los cuales el 32% presentaron insuficiencia mitral y derrame pericárdico; seguido de insuficiencia tricuspídea en el 16% de los casos e insuficiencia aórtica en el 10% de los pacientes estudiados. Además se asoció la presencia de valvulopatía al índice de

actividad SLEDAI con sus siglas en inglés y a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos; por lo que recomiendan realizar un ecocardiograma de rutina en estos pacientes en busca de posibles valvulopatías y según sea el caso determinar la conducta terapéutica.

Artritis reumatoidea (AR)

Tenemos que los engrosamientos valvulares se asocian en muchas ocasiones a la AR en estudios ecocardiográficos y en autopsias, pero rara vez causan problemas clínicos. Los pacientes con AR serológicamente positiva. En la ecocardiografía se suele observar alteraciones de la válvula mitral, siendo los hallazgos más habituales el engrosamiento valvular, la insuficiencia mitral asintomática y el prolapso valvular. El estudio histopatológico de las válvulas pone de manifiesto lesiones nodulares granulomatosas. No se recomienda ningún tratamiento, aunque, en algunas ocasiones, aparecen alteraciones hemodinámicas importantes que si necesitan la sustitución de las válvulas alteradas. Como ya se dijo anteriormente en los pacientes con AR en muchas ocasiones se asocian con engrosamiento valvulares siendo más frecuente en los pacientes presentan enfermedad extranodular. Dentro de los engrosamientos valvulares tenemos que más habitualmente se presentan en la válvula mitral provocando insuficiencia y prolapso.

En un estudio donde se analizaron la evolución de los pacientes con AR y valvulopatías asociadas se encontró que la artritis reumatoidea no es un factor de riesgo para eventos adversos en aquellos con solo cirugía válvula mitral. Además la tasa de mortalidad fue similar tanto en pacientes con o sin AR.

Tenemos otro estudio donde se analizaron la sobrevivencia de pacientes con AR que fueron sometidos a cambio valvular mitral comparado con la población general. Donde los pacientes con AR presentaron menor sobrevivencia (27% VS 67%, p 0.005) y que no se reoperaron el 93% VS 98%, p 0.04 a los 8 años. Por lo que concluyeron que hay menor

sobrevivencia y la frecuencia de reoperación es mayor en los pacientes con AR, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

También hay otro estudio donde se comparó la relación de alteraciones pericárdicas con valvulopatías en los pacientes con AR; donde se encontró una asociación del derrame pericárdico (OR 10.7; 95%, CI 5-23) con diferentes tipos de valvulopatías; siendo la insuficiencia tricuspídea la que más se asoció (OR 5.3; 95% CI 2.4- 11.6).

Arteritis de takayasu (AT)

Las valvulopatías cardíacas son una complicación frecuente de la AT. En un estudio reciente en el que se incluyeron 204 pacientes coreanos, se detectaron anomalías al menos en una válvula en el 23% de los mismos, de los cuales presentaron insuficiencia valvular aórtica el 18% y mitral el 7,5%. La inflamación de la aorta ascendente predispone a la dilatación de la raíz aórtica, con la consiguiente insuficiencia de la válvula aórtica. Aproximadamente el 15% de los pacientes requieren la sustitución de la válvula aórtica, con o sin sustitución de la raíz aórtica; la cual se debe realizar cuando el paciente se encuentre controlado con una tratamiento inmunodepresor óptimo .

En otra investigación realizada en Corea del Sur se analizaron durante 15 años a pacientes con diagnóstico de AT (150 pctes) según los criterios del Colegio Americano de Reumatología; y sus manifestaciones cardíacas. Se encontró que dentro de las valvulopatías, la insuficiencia aórtica fue la más frecuente (18.1%) seguido de la insuficiencia mitral (7.5%) y la insuficiencia tricuspídea (5%). Concluyendo que los pacientes con AT activa mostró más incidencia en la valvulopatías aórtica, hipertensión pulmonar y niveles altos de NT- PRO BNP. Igualmente otro estudio se analizaron 22 pacientes con esta patología donde el 50% presentaron insuficiencia aórtica de los cuales el 64.7% se asociaron con dilatación de la raíz aórtica. De los pacientes con valvulopatías se administró tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides y poste-

riormente fueron sometidos a cambio valvular y sustitución de la raíz aórtica en los casos que lo requiera. Se realizó ecocardiograma después de una semana y se observó la reducción de la raíz aórtica, diámetro de la aurícula izquierda, diámetro telediastólico del VI, y del tracto de salida del VD con una diferencia significativa.

Miocarditis

La miocarditis es una causa poco frecuente de mortalidad en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunitarias. Presentándose en especial a pacientes con LES, ES, y polimiositis o dermatomiositis. Es importante tener en cuenta que, aunque suele aparecer en pacientes con enfermedad reumática conocida, también puede tratarse de una manifestación inicial, por lo que estas enfermedades deben incluirse en el diagnóstico diferencial de los individuos con insuficiencia cardíaca de origen desconocido. El síntoma más típico de la miocarditis es la disnea de esfuerzo. Dentro de la evaluación se deben solicitar VSG, anticuerpos antinucleares, anticuerpos frente a ADNbc y antígenos nucleares extraíbles, factor reumatoide, cribado de miositis mediante inmunotransferencia, y concentraciones de los factores C3 y C4 del complemento.

Lupus eritematoso sistémico

En los pacientes con LES, debido a los tratamientos inmunosupresores de alta eficacia se ha disminuido la prevalencia de la miocarditis en menos de un 10% que cuando se presenta puede poner en peligro la vida del paciente. Los síntomas principales de la miocarditis son la febrícula, disnea y palpitaciones. Además del consumo de componentes del complemento, el aumento de la VSG y el incremento de los niveles de anticuerpos contra el ADN, también se pueden detectar elevaciones importantes de la concentración de troponina I. Las alteraciones electrocardiográficas son inespecíficas como taquicardia sinusal, alteraciones del segmento ST o de la onda T, además de taquicardias ventri-

culares o supraventriculares. Entre las anomalías ecocardiográficas se encuentran las alteraciones segmentarias, regionales o globales del movimiento, la dilatación de cavidades, y disminución de la fracción de eyección. La miocarditis y la fibrosis miocárdica pueden ser detectadas mediante RMC, y las anomalías de la microvasculatura coronaria se pueden poner de manifiesto mediante estudio de primer paso de gadolinio o inducción de estrés con adenosina.

En un estudio realizado en pacientes con miocarditis lúpica aguda donde se comparó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, alteraciones de la movilidad y el Strain longitudinal del ventrículo izquierdo. Se encontró que después del tratamiento inmunosupresor hubo mejoría de la fracción de eyección y el índice de movilidad parietal mientras que el Strain no lo hizo; por lo que concluyen que la ecocardiografía con la utilización de la mecánica ventricular (Strain) en un herramienta no invasiva útil en el pronóstico y valoración de los pacientes con miocarditis lúpica. En otro estudio realizado con 29 pacientes con LES, se observó que la miocarditis se presentó en 17 casos (58.6%); de los cuales 19 casos (66%) presentaron FEVI < 45%. Se inició tratamiento inmunosupresor y hubo seguimiento hasta los 37 meses. Se realizó control ecocardiográfico al mes donde se observó que el 43% de los pacientes la FEVI fue > 55% y al final del tratamiento el 81% de los estudiados presentaron FEVI > 55%. Por lo que concluyeron que los pacientes con enfermedad menos severa tuvieron mejor recuperación de la FEVI después del tratamiento inmunosupresor.

También la resonancia magnética nuclear es método no invasivo para seguimiento de los pacientes que presentaron miocarditis como observó en un estudio donde se analizaron 35 pacientes con sospecha de miocarditis lúpica. Se realizaron las secuencias de T1 y T2 donde el 71% cumplió con criterios de miocarditis; concluyendo que el mapeo en secuencia de T1 y T2 pueden ser un método efectivo, no invasivo para el diagnóstico y seguimientos de los pacientes con miocarditis y LES. La miocarditis es un marcador de mal pronóstico en paciente con LES como en un estudio realizado de Sudá-

frica donde concluyeron que la fracción de eyección reducida, sobre todo menor del 40% junto con la disminución del conteo de linfocitos y la presencia de nefropatía lúpica; aumentó la mortalidad en estos pacientes.

Esclerosis sistémica (ES)

La ES afecta, principalmente, a aquellos con miositis acusada de la musculatura esquelética que en pocas ocasiones tiene algún tipo de síntomas. En la ecocardiografía se observa disminución de la fracción de eyección, alteraciones de la función diastólica. En la biopsia endomiocárdica se suele apreciar fibrosis miocárdica que presenta afectación biventricular. Es frecuente que exista una disminución de la reserva de flujo coronario por la isquemia miocárdica que generalmente es subclínica. Se estima que el 25-35% de estos pacientes presentan alteraciones cardíacas presentando a menudo compromiso miocárdico subclínico con alta prevalencia en estudios de biopsia o autopsia. En un cohorte de 181 pacientes con ES, 7 (3.8%) desarrollaron síntomas de insuficiencia cardíaca y elevación leve pero persistente de las enzimas cardíacas. El tratamiento inmunosupresor mejoró los síntomas y bajó los niveles enzimáticos.

Dermatomiosis y polimiositis

En los pacientes con compromiso cardíaco con o sin síntomas, se recomienda una evaluación por el cardiólogo. En caso de miocarditis se recomienda una evaluación multidisciplinaria donde se deberá realizar administrar tratamiento en conjunto con glucocorticoides u otro tratamiento inmunosupresor (IIa- C) y el tratamiento para falla cardíaca en el caso que lo amerite.

Artritis reumatoidea infantil

La miocarditis es poco común en estos pacientes y puede coexistir con involucro pericárdico que generalmente responde al tratamiento con corticoides. Su evolución a la insuficiencia cardiaca se presenta en raras ocasiones. En un estudio realizado en estos pacientes la alteraciones cardiacas se presentaron en 15 (4.7%) de 320 casos. De estos 10 niños tuvieron pericarditis, 2 miocarditis, 2 perimiocarditis y 1 valvulitis aórtica. El pronóstico fue bueno en los pacientes con pericarditis y los que presentaron miocarditis y perimiocarditis tuvieron peor evolución clínica.

Referencia bibliográfica

1. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. Cannon EW, ed. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2053-2064. doi:10.1056/NEJMr1606915.
2. Gistera A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(6):368-380. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.51>.
3. Furman D, Chang J, Lartigue L, et al. Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states. *Nat Med*. 2017;23(2):174-184. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4267>.
4. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2017;232:1-4. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.124.
5. Renda F, Landoni G, Trotta F, et al. Kounis Syndrome: An analysis of spontaneous reports from international pharmacovigilance database. *Int J Cardiol*. 2016;203:217-220. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.003.
6. Villamil-Munévar PA, Sánchez-Solanilla LF. Síndrome de Kounis o angina alérgica. *Rev Colomb Cardiol*. 2017. doi:10.1016/j.rccar.2016.10.042.
7. Xu B, Harb SC, Cremer PC. New Insights into Pericarditis: Mechanisms of Injury and Therapeutic Targets. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(7):60. doi:10.1007/s11886-017-0866-6.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
9. Braunwald E. Tratado de Cardiología. Edición 10a. Año 2016. Pág. 1843 – 1862.
10. Moysakis I, Tektonidou MG, Vassilios VA, Mamarkos M, et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007; 120:636-42. 2.

11. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C. Increased Risk for Heart Valve Disease Associated With Antiphospholipid Antibodies in Patients With Systemic Lupus Erythematosus Meta-Analysis of Echocardiographic Studies. *Circulation*. 2011; 124:215-224.
12. A Watad et al. The Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Valvular Heart Disease: An Extensive Data Analysis. *Eur J Clin Invest* 47 (5), 366-371. 2017 Apr 2.
13. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*;2005 14(9):683-6.
14. Unic D, Planinc M, Baric D, Rudez I, Blazekovic R, et al. Isolated Tricuspid Valve Libman-Sacks Endocarditis in Systemic Lupus Erythematosus with Secondary Antiphospholipid Syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2017 Apr 1;44(2):147-149.
15. Joven B, Mellor-Pita S, D'Cruz D, Sharief M, et al. Cerebral embolism complicating Libman-Sacks endocarditis—full recovery using recombinant tissue plasminogen activator. *J Rheumatol* 2002;29:2022-4.
16. Alghamdi, A.A., Aljahlan, M.A., AL-Homood, I.A., & Mohammed, A.G. Echocardiographic findings in asymptomatic systemic lupus erythematosus patients. *Clinical Rheumatology*, 2016, 36, 563-568.
17. Vassileva C, Kwedar K, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Mitral valve procedure selection and outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *J Heart Valve Dis*. 2013 Jan;22(1):14-9.
18. Stulak J, Suri R, Matteson E. Mitral Valve Repair Is Durable in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:510-5.
19. Corrao S, Messina S, Pistone G, et al. Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):2031-2038.

20. Lee G, YiJang S, MinKo S, et al. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity: Analysis of 204 Korean patients at a single center. *International Journal of Cardiology* Volume 159, Issue 1, 9 August 2012, Pages 14-20.
21. Gao N, Ci WP, Tian CY, Du J, et al. Clinical data analysis of valvular involvement in Takayasu arteritis. *Natl Med J China*. July ,19, 2016, Vo. 96, N°27.
22. Du Toit R, Herbst PG, Van Rensburg A, et al. Speckle tracking echocardiography in acute lupus myocarditis: comparison to conventional echocardiography. *Echo Res Pract*. 2017 Jun;4(2):9-19.
23. Guillemette T, Fleur C, Laurent C, et al. Lupus Myocarditis: Initial Presentation and Longterm Outcomes in a Multicentric Series of 29 Patients. *The Journal of Rheumatology* 2017; 44:1.
24. Hinojar R, Foote L, Sangle S, et al. Native T1 and T2 mapping by CMR in lupus myocarditis: Disease recognition and response to treatment. *International Journal of Cardiology* 222 (2016) 717–726).
25. R Du Toit et al. Speckle Tracking Echocardiography in Acute Lupus Myocarditis: Comparison to Conventional Echocardiography. *Echo Res Pract* 4 (2), 9-19. 2017.
26. Comarmond C, Cacoub P. Myocarditis in auto-immune or auto-inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2017 (17)30145-3.
27. LabiruaA,etal.Anti-PL-7(anti-threonyl-tRNAsynthetase)antisynthetase syndrome:
28. clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (EUMYONET) and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:206–11.
29. Schiappapietra B, et al. Glucocorticosteroids in juvenile idiopathic arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2015;22:112–8.

Temas selectos en la inmunología actual

Edición digital 2017 - 2018.

www.utmachala.edu.ec

Redes

Redes es la materialización del diálogo académico y propositivo entre investigadores de la UTMACH y de otras universidades iberoamericanas, que busca ofrecer respuestas glocalizadas a los requerimientos sociales y científicos. Los diversos textos de esta colección, tienen un espíritu crítico, constructivo y colaborativo. Ellos plasman alternativas novedosas para resignificar la pertinencia de nuestra investigación. Desde las ciencias experimentales hasta las artes y humanidades, Redes sintetiza policromías conceptuales que nos recuerdan, de forma empeñosa, la complejidad de los objetos construidos y la creatividad de sus autores para tratar temas de acalorada actualidad y de demanda creciente; por ello, cada interrogante y respuesta que se encierra en estas líneas, forman una trama que, sin lugar a dudas, inervará su sistema cognitivo, convirtiéndolo en un nodo de esta urdimbre de saberes.



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA
Editorial UTMACH
Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

www.investigacion.utmachala.edu.ec / www.utmachala.edu.ec

ISBN: 978-9942-24-121-4

