



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

## Deformación miocárdica de la aurícula izquierda en pacientes con lupus eritematoso sistémico



Silvia Esmeralda Pérez-Topete<sup>a</sup>, Tomás Miranda-Aquino<sup>b,\*</sup>, Jorge Eduardo Hernández-del Río<sup>c</sup>, Sergio Cerpa-Cruz<sup>a</sup>, Sergio Ramón Gutiérrez-Ureña<sup>a</sup>, Gloria Martínez-Bonilla<sup>a</sup> y Verónica González-Díaz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde», Jalisco, México

<sup>b</sup> Cardiología, Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde», Jalisco, México

<sup>c</sup> Cardiología y ecocardiografía, Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde», Jalisco, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de diciembre de 2018

Aceptado el 22 de marzo de 2019

On-line el 9 de mayo de 2019

#### Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Disfunción diastólica

Strain longitudinal global aurícula izquierda

Mex-SLEDAI

### R E S U M E N

**Antecedentes:** En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI) puede ser la única manifestación de involucro cardíaco anticipando una disfunción sistólica. Se ha visto que la deformación miocárdica de la aurícula izquierda (AI), mediante el *strain* longitudinal global de la AI (SLGAI), puede llegar a ser de utilidad en valorar la función diastólica.

**Objetivo:** Evaluar la función de la AI mediante la deformación miocárdica en pacientes con LES. Comparar el *strain* de la AI en pacientes con LES activos, inactivos y controles.

**Métodos:** Se incluyeron 50 pacientes con LES y se compararon con controles sanos pareados por edad y sexo. Se midió por ecocardiograma transtorácico la deformación miocárdica mediante el SLGAI, el *strain* de las 3 fases del ciclo de la AI y la tasa de *strain*. La diferencia entre los grupos se analizó de forma univariante.

**Resultados:** El SLGAI en pacientes con LES fue menor que en los controles sanos (41,6% vs. 50,5%;  $p = 0,02$ ), así como también fue menor en las 3 fases del ciclo de la AI. No hubo diferencias en la tasa de *strain* en ambos grupos (LES  $2,5 \text{ s}^{-1}$  vs. controles sanos  $2,75 \text{ s}^{-1}$ ;  $p = 0,1$ ). También se encontró que el SLGAI fue menor en pacientes activos en comparación con controles e inactivos.

**Conclusiones:** Los pacientes con LES tienen menor deformación miocárdica de la AI, lo que se expresa como una menor función diastólica correlacionando con daño miocárdico subclínico precoz.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Left Atrial Strain in Patients With Systemic Lupus Erythematosus

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Diastolic dysfunction

Left atrial global longitudinal strain

Mex-SLEDAI

**Background:** In patients with systemic lupus erythematosus (SLE), left ventricle diastolic dysfunction (LVDD) may be the only manifestation of cardiac involvement in anticipation of systolic dysfunction. It has been seen that myocardial deformation of the left atrium (LA), through the LA global longitudinal strain (LAGLS), may be useful in assessing diastolic function.

**Objective:** To evaluate LA function through myocardial deformation in patients with LES, and compare the LA strain in patients with active, inactive and controls.

**Methods:** Fifty patients with SLE were included and compared with 50 healthy controls paired by age and gender. Myocardial deformation was measured by transthoracic echocardiogram, to investigate the LAGLS, the strain of the three phases of the LA cycle and the strain rate. The differences between groups were compared in univariate analysis.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tomas.miranda.a@hotmail.com (T. Miranda-Aquino).

**Results:** LAGLS in SLE patients was less than in the controls (41.6% vs. 50.5%;  $p = .02$ ), and in the 3 phases of the LA cycle. There were no differences in the LA strain rate in both groups (SLE  $2.5 \text{ s}^{-1}$  vs. controls  $2.75 \text{ s}^{-1}$ ;  $p = .1$ ). It was also found that the LAGLS was lesser in active patients than controls and inactive.

**Conclusions:** SLE patients have lower myocardial deformation of the LA, which is expressed as a lower diastolic function correlating with early subclinical myocardial damage.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria inmune que se caracteriza por la formación de autoanticuerpos y depósitos de complejos inmunes. La presencia de inflamación crónica puede afectar a múltiples órganos, especialmente al corazón<sup>1</sup>. El daño en el sistema cardiovascular, además de ser ocasionado primariamente por un proceso autoinmune/inflamatorio, también se ha asociado de manera secundaria con la actividad y la severidad de la enfermedad, así como con el tratamiento inmunosupresor, principalmente el uso de esteroides<sup>2</sup>.

El involucro cardiaco es una de las mayores complicaciones del LES, y puede afectar todas las estructuras del corazón incluyendo el pericardio, miocardio, válvulas y vasos coronarios con diferentes grados de severidad, siendo la prevalencia reportada en estudios de autopsia del 40 al 70%; y detectada por afectación sintomática solamente en el 5 a 10% de los pacientes, sugiriendo la naturaleza subclínica del daño al miocardio<sup>3</sup>. En la actualidad la supervivencia de los pacientes con lupus ha mejorado, sin embargo, la morbimortalidad cardiovascular continúa siendo alta, oscilando entre el 17 y 76% en diferentes estudios<sup>4</sup>.

Existen factores inherentes al LES que se ha propuesto que promueven la enfermedad cardiovascular, como son la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, la función renal disminuida, la duración de la enfermedad, el daño crónico a órgano reflejado por el índice de daño del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index*, la duración y dosis de esteroides, así como el uso de azatioprina<sup>5</sup>.

Los pacientes con LES muestran 11 veces mayor riesgo de presentar alteraciones valvulares que la población sana<sup>6</sup>. Las alteraciones valvulares más frecuentes son las insuficiencias, involucrando principalmente las válvulas aórtica y mitral, y se ha encontrado asociación con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos o con el síndrome antifosfolípido secundario. En algunos estudios se ha reportado que los títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos se asocian fuertemente con anomalías cardíacas en pacientes con lupus<sup>7,8</sup>.

La aurícula izquierda juega un papel importante en mantener la función cardíaca, ya que actúa como reservorio, conductor y bomba<sup>9</sup>. En casos de disfunción diastólica, ocurren cambios en el llenado ventricular, desencadenando cambios en las fases auriculares para mantener el volumen sistólico ventricular.

El ecocardiograma es una herramienta sencilla y ampliamente disponible para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares que aporta información de la estructura, función y parámetros hemodinámicos<sup>10</sup>. Se ha reportado que la disfunción diastólica ventricular izquierda (DDVI) es común, ocurre de manera temprana y persistente en los pacientes con LES, pudiendo ser la única manifestación de involucro cardíaco precediendo la disfunción sistólica a gran escala<sup>1</sup>.

El agrandamiento y disfunción de la aurícula izquierda se ha considerado como un marcador subrogado de la duración y severidad de la disfunción diastólica. Y se ha identificado como potencial indicador de múltiples eventos adversos cardiovasculares, como

mayor riesgo de infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y mortalidad<sup>11</sup>.

Recientemente se ha introducido la deformación miocárdica de la aurícula izquierda como potencial marcador de función diastólica, mediante el *strain* longitudinal global de la aurícula izquierda (SLGAI) por la técnica *speckle tracking* por ecocardiografía. Tiene la gran ventaja de ser independiente del ángulo.

La deformación miocárdica de la aurícula izquierda es una propiedad mecánica inherente del corazón, la cual se puede calcular por medio del *software* del ecocardiograma; esto nos permite valorar qué porcentaje de movimiento en la posición espacial cambia la fibra miocárdica en cada fase del ciclo auricular (reservorio, conductor y bomba); mientras mayor es el porcentaje de deformación, mejor es la función miocárdica. Tiene una gran implicación clínica ya que se ha demostrado que comienza a alterarse antes que otros parámetros de función cardíaca, como el volumen de la aurícula izquierda, la relación  $E/e'$  y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, lo que nos permite detectar cambios subclínicos en el miocardio. Esta técnica se correlaciona directamente con la función diastólica del ventrículo izquierdo, la cual generalmente presenta disfunción antes de la función sistólica<sup>9,11,12</sup>. Existen estudios que han demostrado que el *strain* de la aurícula izquierda se ha asociado como predictor de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y muerte cardiovascular<sup>13-15</sup>.

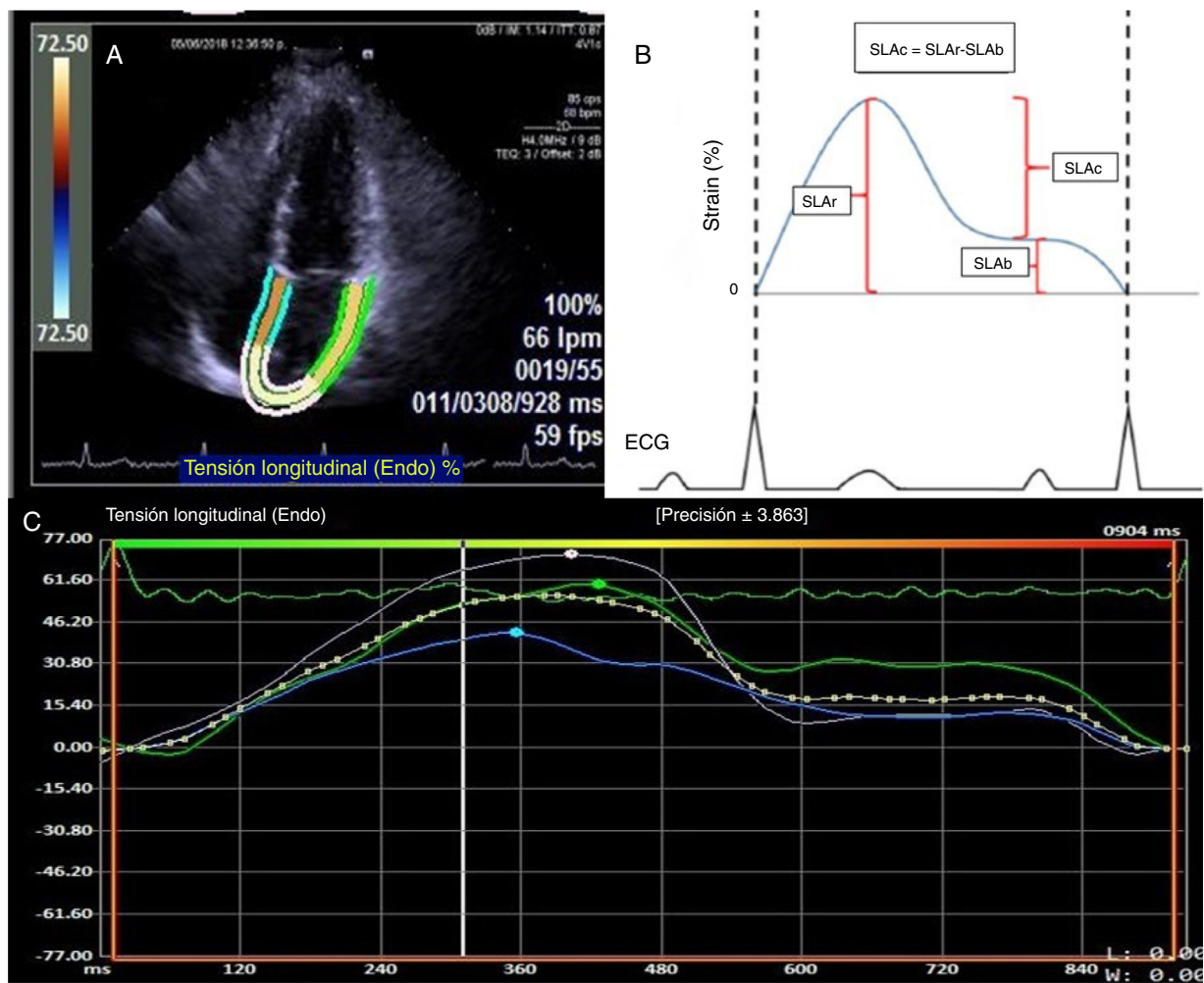
Recientemente se describió que el SLGAI está deprimido en pacientes con LES en comparación con controles<sup>1</sup>, siendo nuestro estudio el segundo en la literatura que investigue estos parámetros.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la función de la aurícula izquierda por *strain* a través de la técnica ecocardiográfica *speckle tracking* en pacientes con LES y síndrome antifosfolípido asociado y compararlos con controles sanos; además de determinar, como objetivo secundario, si existen factores de riesgo para una función de la aurícula izquierda deprimida en la medición de *strain* en los pacientes con LES y síndrome antifosfolípido sin síntomas cardiovasculares.

## Métodos

Se reclutaron pacientes que acudieron al servicio de reumatología del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde» de marzo a agosto del 2018. Todos los pacientes debían ser mayores de 18 años y cumplir criterios de clasificación de LES SLICC 2012<sup>16</sup> y, además, podían tener diagnóstico de síndrome antifosfolípido secundario según los criterios de clasificación de Sídney 2006<sup>17</sup> o presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Los pacientes fueron pareados con controles sanos por edad y género, definiéndose como control sano aquellos pacientes sin ningún tipo de comorbilidad o enfermedad.

Se excluyeron pacientes con hipertensión arterial de larga evolución con mal control, antecedente de enfermedad valvular conocida, fibrilación auricular o cualquier otra arritmia, diabetes mellitus no controlada, diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o pacientes que tuvieran enfermedades autoinmunes de sobreposición.



**Figura 1.** A) Imagen en vista apical 4 cámaras donde se determinan los bordes de la aurícula izquierda para el cálculo del *strain*. B) Representación gráfica del *strain* de la aurícula izquierda en todo el ciclo auricular. La SLAr correspondió al valor desde el pico más alto de la fase de reservorio, la SLAb al pico más alto de la fase de bomba y la SLAc a la diferencia entre SLAr y SLAb. C) Representación del reporte de *strain* de aurícula izquierda del software VVI.

SLAr: *strain* longitudinal aurícula reservorio; SLAb: *strain* longitudinal aurícula bomba; SLAc: *strain* longitudinal aurícula conducto.

Se recolectaron del expediente clínico las características clínicas de los pacientes. Se obtuvieron los datos de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, examen general de orina, proteínas en orina de 24 h, perfil de lípidos, además de anticuerpos antinucleares (ANA) (inmunofluorescencia indirecta), anticuerpos específicos (anti-Smith y anti-DNA doble cadena), anticuerpos antifosfolípidos (ELISA), anticoagulante lúpico, IgG e IgM anticardiolipinas y  $\beta$ 2 glicoproteína. Se calculó la actividad de la enfermedad con el *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (Mex-SLEDAI)<sup>18</sup> al momento de la visita, que fue el día de inclusión al estudio, y se calculó la escala SLICC/ACR *damage index* (SDI)<sup>19</sup> para determinar la presencia de daño crónico por la enfermedad. Se definió como actividad Mex-SLEDAI  $\geq 9$ <sup>18</sup> y SDI  $\geq 1$ .

Se documentó el tratamiento utilizado en cada paciente, como terapia inmunosupresora, uso de esteroides y antimaláricos.

Las imágenes y cálculos ecocardiográficos fueron realizados en el laboratorio de ecocardiografía del Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde» por 5 cardiólogos, con una variabilidad interobservador de 0,85.

Los ecocardiogramas convencionales se realizaron en un ecocardiograma Siemens ACUSON SC2000 prime con un transductor 4v1c sectorial de 1,25–4,5 MHz. Todos los pacientes fueron evaluados con un ecocardiograma bidimensional. Se calculó la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mediante el método

biplanar de Simpson en las vistas apicales 4 y 2 cámaras. El volumen indexado de la aurícula izquierda se determinó al final de la sístole ventricular (tamaño máximo de aurícula izquierda) por método biplanar área-longitud en la vista apical de 4 y 2 cámaras, indexando su resultado con la superficie corporal. La relación E/e' se obtuvo mediante la proporción de la onda E del flujo transmitral y el promedio de las ondas e septal y lateral. La fracción de expulsión de la aurícula izquierda se calculó mediante el software del cálculo del *strain*. La valvulopatía se definió como la presencia de algún grado de insuficiencia valvular vista con el doppler color en las válvulas aórtica, mitral, pulmonar y tricuspídea. La presencia de derrame pericárdico se buscó en el eje apical 4 cámaras.

Se determinó la deformación de la aurícula izquierda (fig. 1) mediante el software syngo® Velocity Vector Imaging technology. La vista ecocardiográfica para el estudio fue la apical 4 cámaras. El endocardio de la aurícula izquierda se trazó manualmente al final de la sístole, y los bordes del endocardio fueron rastreados por el software a través del ciclo cardíaco. El software tomó el intervalo R-R del trazo del electrocardiograma para el cálculo de la deformación. La deformación se evaluó como *strain* longitudinal global y se calcularon 3 valores en la deformación auricular denominados: *strain* longitudinal de la aurícula de reservorio (SLAr), de conducto (SLAc) y de bomba (SLAb). La SLAr correspondió al valor desde el pico más alto de la fase de reservorio, la SLAb al pico más alto de la fase de bomba y la SLAc a la diferencia entre SLAr y SLAb. Además,

se reportó el valor de la tasa de la deformación, definido como *strain rate*. El SLGAI menor del 35% fue utilizado para definir una deformación de la aurícula deprimida reflejando alteración en la contracción auricular y rigidez<sup>20</sup>.

Las variables numéricas se presentaron como medias y desviación estándar o medianas y rangos intercuartiles, según su distribución por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se expresaron como números absolutos y proporciones. Se utilizó t de Student o U de Mann-Whitney para comparación de las variables continuas. Para comparar las variables categóricas se utilizó el  $\chi^2$ . Para comparar múltiples variables cuantitativas con distribución normal se utilizó ANOVA y para no paramétricas se utilizó Kruskal-Wallis. Se realizó análisis univariado y multivariado mediante regresión logística. Las variables que fueron significativas en el análisis univariado se analizaron en el multivariado para identificar las predictoras de un *strain* de aurícula izquierda anormal; se tomó como variable dependiente el *strain* de la aurícula izquierda, y las independientes fueron: género, edad, índice de masa corporal, tiempo de evolución, presencia de anticuerpos antifosfolípidos, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, nefritis lúpica, uso de esteroides, antimaláricos, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, rituximab, actividad de la enfermedad y el índice de daño. Se utilizó el paquete estadístico Medcalc versión 18.9 para la evaluación de los datos. Se consideró como estadísticamente significativo una  $p < 0,05$ .

## Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 50 pacientes con LES y 50 controles sanos. El género femenino fue el más preponderante en ambos grupos (90% y 86%, respectivamente). La media de edad de los pacientes con LES fue de 34 años (DE  $\pm 12$  años). No hubo diferencias en el índice de masa corporal entre los pacientes con LES y controles sanos. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial, con el 44%. La media de tiempo de evolución de la enfermedad fue de 6 años (DE  $\pm 5$  años). El 22% de los pacientes tenían síndrome antifosfolípido secundario y el 16% de los pacientes presentaron anticuerpos antifosfolípidos circulantes sin tener criterios para síndrome antifosfolípido, siendo el 16% de los pacientes triple positivo. El 72% de los pacientes tenían títulos positivos de ANA 1:640, siendo el patrón moteado fino el más común. El 46% de los pacientes con LES estaban activos al presentar un Mex-SLEDAI mayor de 9. Los dominios afectados más frecuentemente fueron el hematológico (82%), mucocutáneo (76%), musculoesquelético (68%). El 40% de los pacientes incluidos presentaron nefritis lúpica, siendo la clase IV la más frecuente en un 14%. En cuanto al tratamiento, el 44% tomaba esteroides, el 98% antimaláricos, el 28% azatioprina, el 12% metotrexato, el 38% ácido micofenólico, el 34% ciclofosfamida, y el 8% rituximab. Se encontraron diferencias significativas en hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, albúmina, glucosa, ácido úrico y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) entre los pacientes con LES y los controles (tabla 1).

Dentro de las variables ecocardiográficas estudiadas, se encontró que la función sistólica del ventrículo izquierdo en ambos grupos fue similar, así como también la función sistólica de la aurícula izquierda (tabla 2). Se documentó mayor proporción de derrame pericárdico en pacientes con LES (20% vs. 0%,  $p = 0,003$ ). No existió diferencia en la presencia de algún grado de valvulopatía entre ambos grupos.

Dentro de los parámetros de la función diastólica, los pacientes con LES presentaron mayores presiones de llenado del ventrículo izquierdo, expresados mediante la E/e' (7,5 vs. 6,3,  $p = 0,0003$ ) y el volumen indexado de la aurícula izquierda (24 ml/m<sup>2</sup> vs. 21 ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,0007$ ).

**Tabla 1**

Características demográficas y clínicas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y controles

Parámetro	Lupus	Controles sanos	p
N	50	50	
Mujeres	90%	86%	0,75
Edad (años)	34 ( $\pm 12$ )	32 ( $\pm 11$ )	0,30
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,8 ( $\pm 5$ )	26 ( $\pm 4,5$ )	0,30
HAS	44%	0%	< 0,0001
DM2	6%	0%	0,24
Dislipidemia	14%	0%	0,02
Hipotiroidismo	6%	0%	0,24
TVP	16%	0%	0,01
EVC	4%	0%	0,49
Tiempo evolución (años)	6 ( $\pm 5$ )		
SAF secundario	22%		
Presencia de anticuerpos antifosfolípidos	16%		
Anticuerpo asociado			
Anticoagulante lúpico	4%		
IgG anticardiolipinas	8%		
IgM anticardiolipinas	4%		
B2 Glicoproteína I	2%		
Triple positivo	16%		
ANA			
Anti-DNA ds	4%		
Anti-Ro	14%		
Anti-Sm	72%		
Anti-La	6%		
Patrón ANA			
Citoplasmático	4%		
Homogéneo	26%		
Moteado fino	60%		
Moteado grueso	6%		
Mex-SLEDAI	8,7 ( $\pm 5$ )		
Actividad (% activos)	46%		
SDI	0,7 ( $\pm 1,1$ )		
Dominios			
General	44%		
Mucocutáneo	76%		
Neurológico	16%		
Musculoesquelético	68%		
Cardíaco	6%		
Serositis	26%		
Vasculitis	6%		
Oftálmico	2%		
Abdominal	0%		
Hematológico	82%		
Renal	40%		
Clase de biopsia			
Clase I	2%		
Clase II	4%		
Clase III	4%		
Clase IV	14%		
Clase V	4%		
Clase V + IV	2%		
Tratamiento			
Esteroides	44%		
Antimaláricos	98%		
Azatioprina	28%		
Metotrexato	12%		
Ácido micofenólico	38%		
Ciclofosfamida	34%		
Rituximab	8%		
Laboratorios			
Hemoglobina (g/dl)	11,8 ( $\pm 2,4$ )	13,5 ( $\pm 1,3$ )	0,003
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	5.318 ( $\pm 2073$ )	7.566 ( $\pm 1.786$ )	< 0,0001
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )	3.842 ( $\pm 3.200$ )	4.641 ( $\pm 1.357$ )	0,12
Linfocitos (mm <sup>3</sup> )	1.358 ( $\pm 1.056$ )	1.976 ( $\pm 706$ )	0,001
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	222 ( $\pm 91$ )	220 ( $\pm 62$ )	0,80
Globulina (g/dl)	3,3 ( $\pm 1$ )	2,4 ( $\pm 0,5$ )	< 0,001
Albúmina (g/dl)	3,3 ( $\pm 0,9$ )	3,8 ( $\pm 0,7$ )	0,002
Creatinina (mg/dl)	0,8 ( $\pm 0,4$ )	0,7 ( $\pm 0,2$ )	0,50
Urea (mg/dl)	38,4 ( $\pm 32$ )	31,3 ( $\pm 11$ )	0,11
Glucosa (mg/dl)	99 ( $\pm 42$ )	82 ( $\pm 8$ )	0,006
Ácido úrico (mg/dl)	5,3 ( $\pm 2,9$ )	5,6 ( $\pm 1,4$ )	0,05

**Tabla 1** (continuación)

Parámetro	Lupus	Controles sanos	p
Colesterol (mg/dl)	161 (±50)	153 (±39)	0,41
Triglicéridos (mg/dl)	139 (±87)	113 (±35)	0,62
LDL (mg/dl)	86 (±38)	89 (±35)	0,70
HDL (mg/dl)	34 (±12)	42 (±10)	0,02

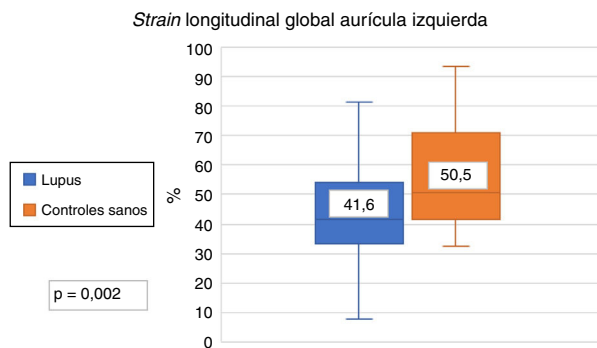
ANA: anticuerpos antinucleares; DM2: diabetes mellitus 2; EVC: enfermedad vascular cerebral; HAS: hipertensión arterial; HDL: lipoproteína de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; Mex-SLEDAI: *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; SAF: síndrome antifosfolípido; SDI: SLICC/ACR damage index; TVP: trombosis venosa profunda.

**Tabla 2**

Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con lupus eritematoso sistémico comparados con controles sanos

Eco	Lupus	Controles sanos	p
N	50	50	
Strain longitudinal global de la AI (%)	41,6 (32,3–53,4)	50,5 (41,7–70,6)	0,002
Strain reservorio (%)	41,6 (32,3–53,4)	50,5 (41,7–70,6)	0,002
Strain conducto (%)	26,7 (18,7–39)	31,4 (26,2–41)	0,008
Strain bomba (%)	14,4 (10,3–19)	17,5 (15,3–21,5)	0,007
Strain rate ( $s^{-1}$ )	2,5 (2,8–1,9)	2,7 (3,1–2,1)	0,11
FEVI (%)	65 (±9)	63 (±4)	0,07
FEAI (%)	76 (66–82)	78 (73–85)	0,10
Valvulopatía	38%	22%	0,12
Derrame pericárdico	20%	0%	0,003
VIAI ( $ml/m^2$ )	26,1 (±8,8)	20,7 (±4,4)	<0,001
Relación E/e'	7,9 (±2,6)	6,4 (±1,8)	0,001

AI: aurícula izquierda; E: velocidad de llenado diastólico temprano del flujo transmitral; e': velocidad tisular del flujo transmitral a nivel del anillo mitral; FEAI: fracción de expulsión de la aurícula izquierda; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; VIAI: volumen indexado de la aurícula izquierda.

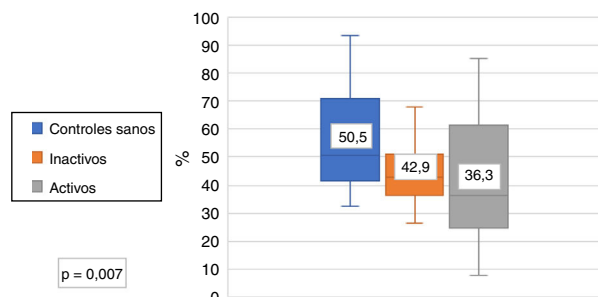
**Figura 2.** Strain longitudinal global de la aurícula izquierda en pacientes con lupus eritematoso sistémico y controles sanos.

El SLGAI fue menor en los pacientes con LES en comparación con los controles (41,6% vs. 50,5%,  $p=0,002$ ) (fig. 2). También fue menor las 3 fases del ciclo de la aurícula izquierda; SLAr (41,6% vs. 50,5%,  $p=0,002$ ), SLAc (26,7% vs. 31,4%,  $p=0,008$ ) y SLAb (14,4% vs. 17,5%,  $p=0,007$ ). No se encontró diferencia en la strain rate en pacientes con LES y controles sanos ( $2,5 s^{-1}$  vs.  $2,7 s^{-1}$ ). Los resultados encontrados en SLGAI expresan una menor función diastólica en pacientes con LES.

Se compararon los parámetros ecocardiográficos entre controles sanos y LES activo y controles sanos y LES inactivo; se encontró diferencia significativa en el SLGAI (controles sanos 50,5% vs. inactivo 43% vs. activos 36,3%) (fig. 3); en el strain de las 3 fases de la aurícula izquierda; y en el volumen indexado de la aurícula izquierda y E/e'. No se encontró diferencia en strain rate (tabla 3).

Se contrastaron las variables clínicas de los pacientes con LES que presentaron un SLGAI anormal vs. normal (punto de corte 35%);

Strain longitudinal global aurícula izquierda

**Figura 3.** Strain longitudinal global de la aurícula izquierda en controles sanos y pacientes con lupus eritematoso sistémico activo e inactivo.

en este se encontraron 35 pacientes con SLGAI normal y 15 anormal (tabla 4); solo se encontraron diferencias significativas respecto a que los pacientes con SLGAI anormal presentaban mayor puntuación de la escala Mex-SLEDAI, y por ende mayor porcentaje de pacientes activos.

Se realizó análisis univariado y multivariado (tabla 5) para determinar si las variables influyen independientemente en el SLGAI. Se documentó que en el análisis univariado fueron significativos la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes, la presencia de nefritis lúpica, el uso de esteroides y la actividad de la enfermedad. Sin embargo, en el análisis multivariado no hubo diferencia significativa en ninguna de estas.

## Discusión

El objetivo de este estudio fue evaluar la función de la aurícula izquierda por medio de ecocardiografía bidimensional, *speckle tracking*, un método no invasivo en pacientes con LES sin síntomas cardíacos. Los principales hallazgos encontrados en este estudio fueron que la deformación de la aurícula izquierda estaba alterada y disminuida en pacientes con LES comparados con personas sanas de la misma edad y sexo; y presentando mayor disfunción diastólica. Además, se encontró que, en los pacientes con LES, la deformación de la aurícula era menor cuando presentaban mayor actividad de la enfermedad.

En este estudio se encontró que los pacientes con LES tenían un strain longitudinal global deprimido en comparación con controles sanos, y también presentaban disminución del strain de las 3 fases del ciclo de la aurícula, lo que puede traducirse como una dinámica alterada en la contracción de las fibras miocárdicas de la aurícula secundaria a la disfunción diastólica ventricular y a la rigidez de las fibras miocárdicas de la aurícula por el estado crónico inflamatorio y el depósito de inmunocomplejos<sup>21</sup>.

Nuestros resultados son parecidos a los de un estudio en el que se utilizó la técnica de *speckle tracking* en aurícula izquierda en pacientes con LES y se comparó con controles sanos, se incluyeron 60 pacientes en cada grupo. La media de edad de los pacientes con LES fue de  $35,8 \pm 8,1$ , la media de SLEDAI  $2,3 \pm 1,0$  y la media de SDI  $2,4 \pm 1,2$ . Se encontró que los pacientes con LES presentaban menor strain global en comparación con controles sanos ( $26,2 \pm 9,5\%$  vs.  $32,5 \pm 9,8\%$ , ambos  $p < 0,05$ ). En este estudio no se encontró diferencias en las dimensiones de la aurícula izquierda y en la E/e' ( $33,4 \pm 4,3$  mm vs.  $30,6 \pm 3,9$  mm,  $p=0,23$ ;  $8,9 \pm 3,5$  vs.  $7,6 \pm 1,7$ ,  $p=0,06$ ); sin embargo, el volumen indexado de la aurícula izquierda fue mayor en los pacientes con LES ( $24 \pm 8,0$  vs.  $25,8 \pm 7,1$ ,  $p < 0,001$ ). Además, se encontró en el análisis multivariado que el SDI se asoció de manera independiente e inversamente con el strain global, lo que refleja el daño acumulativo en la función cardíaca<sup>1</sup>; sin embargo, en nuestro estudio esto no fue similar, ya que en el

**Tabla 3**

Comparación de parámetros ecocardiográficos entre controles y pacientes con lupus eritematoso sistémico por actividad de la enfermedad según el Mex-SLEDAI (activos &gt; 9)

Parámetro	Controles	Activos	p	Inactivos	p
N	50	23		27	
Strain longitudinal global de la AI (%)	50,5 (41,7-70,6)	36,3 (25,3-54,3)	0,01	43 (35,2-52,6)	0,01
Strain reservorio (%)	50,5 (41,7-70,6)	36,3 (25,3-59,8)	0,01	43 (36,7-50,6)	0,04
Strain conducto (%)	31,4 (26,2-41)	22,8 (16,9-40,4)	0,02	27,6 (20,8-35,5)	0,02
Strain bomba (%)	17,5 (15,3-21,5)	13,8 (9,4-19,4)	0,02	16,5 (10,6-19)	0,04
Strain rate (s <sup>-1</sup> )	2,7 (3,1-2,1)	2,37 (2,8-1,8)	0,13	2,48 (2,8-1,9)	0,28
FEVI (%)	62,7 (±4)	64,7 (±10)	0,18	65,4 (±9)	0,04
FEAI (%)	78 (73-85)	79 (63-82)	0,38	76 (67-81)	0,10
Valvulopatía	22%	47%	0,06	29%	0,68
Derrame pericárdico	0%	34%	0,0001	7%	0,26
VIAI (ml/m <sup>2</sup> )	20,8 (±4,4)	27,4 (±11,8)	0,0007	24,9 (±5,2)	0,001
Relación E/e'	6,4 (±1,8)	8,6 (±3,3)	0,0003	7,3 (±1,7)	0,03

AI: aurícula izquierda; E: velocidad de llenado diastólico temprano del flujo transmitral; e': velocidad tisular del flujo transmitral a nivel del anillo mitral; FEAI: fracción de expulsión de la aurícula izquierda; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; Mex-SLEDAI: *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; VIAI: volumen indexado de la aurícula izquierda.

**Tabla 4**

Comparación de características clínicas de pacientes con lupus eritematoso sistémico que presentaron strain longitudinal global de aurícula izquierda normal (&gt; 35%) y anormal (&lt; 35%)

Parámetro	SLGAI normal	SLGAI anormal	p
N	35	15	
Mujeres	91%	86%	0,91
Edad (años)	34 (±12)	35 (±14)	0,72
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25 (±5)	23 (±4)	0,19
HAS	37%	60%	0,21
DM2	5%	6%	0,61
Dislipidemia	8%	26%	0,21
Hipotiroidismo	8%	0%	0,61
TVP	17%	13%	0,75
EVC	2%	6%	0,91
Tiempo evolución (años)	6 (±5)	6 (±6)	0,99
SAF secundario	22%	0,2	0,88
Presencia de anticuerpos antifosfolípidos	8%	33%	0,07
Triple positividad anticuerpos antifosfolípidos	20%	6%	0,41
Mex-SLEDAI	7 (±5)	12 (±6)	0,002
Actividad (% activos)	34%	73%	0,02
SDI	0,5 (±0,4)	1,1 (±1)	0,07
<b>Tratamiento</b>			
Esteroides	34%	67%	0,07
Antimaláricos	97%	100%	0,65
Azatioprina	28%	27%	0,83
Metotrexato	17%	0%	0,21
Ácido micofenólico	37%	40%	0,89
Ciclofosfamida	25%	47%	0,26
Rituximab	9%	23%	0,43

DM2: diabetes mellitus 2; EVC: enfermedad vascular cerebral; HAS: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; Mex-SLEDAI: *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; SAF: síndrome antifosfolípido; SDI: SLICC/ACR damage index; SLGAI: strain longitudinal global de la aurícula izquierda; TVP: trombosis venosa profunda.

**Tabla 5**

Análisis univariado y multivariado de los factores asociados a SLGAI &lt; 35%

Parámetro	Análisis univariado OR (IC 95%)	p	Análisis multivariado OR (IC 95%)	p
Género (hombres)	1,6 (0,2-10)	0,6		
Edad	1,5 (0,4-5,3)	0,5		
IMC	0,6 (0,2-2,1)	0,5		
Evolución	0,7 (0,2-2,2)	0,5		
Presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes	5,3 (1,1-26)	0,04	4 (0,6-24,7)	0,1
DM2	1,2 (0,1-14)	0,9		
HAS	2,5 (0,7-8,7)	0,1		
Dislipidemia	3,9 (0,7-20)	0,1		
Nefritis lúpica	5 (1,3-18)	0,01	2,1 (0,3-14,7)	0,4
Esteroides	3,8 (1,1-13,8)	0,04	2,6 (0,5-13,4)	0,2
Antimaláricos	1,4 (0,1-34)	0,9		
Azatioprina	0,9 (0,2-3,5)	0,9		
Metotrexato	0,1 (0,01-1,7)	0,2		
Ciclofosfamida	2,5 (0,7-8,9)	0,2		
MMF	1,1 (0,3-3,9)	0,8		
Rituximab	3 (0,5-17)	0,2		
Actividad	5,3 (1,4-20)	0,01	1,5 (0,2-13,3)	0,7
SDI	2,5 (0,7-8,9)	0,1		

DM2: diabetes mellitus 2; HAS: hipertensión arterial; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IMC: índice de masa corporal; MMF: micofenolato de mofetilo; SDI: SLICC/ACR damage index; SLGAI: strain longitudinal global de la aurícula izquierda; OR: odds ratio.

análisis multivariado no fue significativo; esto se pudo deber a que nuestros pacientes tenían un menor SDI y tiempo de evolución de la enfermedad.

Nosotros encontramos que otro de los parámetros clásicos de función diastólica del ventrículo izquierdo, como lo son la E/e' y el volumen indexado de la aurícula izquierda, fue mayor en pacientes con LES, a diferencia de controles; incluso en aquellos activos también fueron superiores ambos valores, lo que correlaciona con una mayor disfunción diastólica. Este hecho ya había sido descrito anteriormente por Guşetu et al. en un estudio que realizaron con 75 pacientes con LES, donde lo compararon con 73 controles sanos<sup>22</sup>. Esto también lo documentaron Barutcu et al., quienes estudiaron 50 pacientes con LES comparados con 30 controles y reportaron mayores valores de E/e' y volumen indexado de la aurícula izquierda; algo relevante fue que en ese estudio se reportó además que los pacientes con LES y anticuerpos anticardiolipinas positivos tuvieron más valores de disfunción diastólica<sup>23</sup>. Li et al., en un estudio entre 102 pacientes con lupus y 32 controles, utilizaron ecocardiografía 3D para valorar el volumen y función de la aurícula izquierda, y encontraron que los pacientes con LES tenían mayor volumen y una función de la aurícula izquierda más deteriorada, siendo mayor en aquellos pacientes con SDI elevado y mayor actividad de la enfermedad<sup>24</sup>, similar a nuestros resultados, en donde se documentó que los pacientes con mayor actividad tenían una función de la aurícula izquierda más deteriorada.

Nosotros documentamos que los pacientes con nefritis lúpica pudieran tener asociación con mayor depresión del *strain*; esto pudiera explicarse ya que la mayoría de los pacientes clasificados como activos tenían mayor presencia de nefritis lúpica. Se ha descrito<sup>25</sup> que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen un SLGAI deprimido en comparación con controles sanos, secundario a la activación de la vía renina-angiotensina-aldosterona causando fibrosis miocárdica, por lo que esto pudiera explicar que la nefritis lúpica se haya relacionado con mayor depresión del *strain* de aurícula izquierda en nuestro estudio.

En nuestro estudio se encontró que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes se pudiera relacionar en el análisis univariado con presentar un *strain* deprimido, lo que indica una mayor disfunción diastólica. Estos hallazgos coinciden con los descritos por Tufano et al. en un estudio con 69 pacientes con síndrome antifosfolípido y 69 controles sanos, en el que demostraron que la presencia de disfunción diastólica se correlacionaba con títulos más altos de anticoagulante lúpico y con tener mayor edad. Además, se encontró que los pacientes con síndrome antifosfolípido secundario presentaban mayor volumen de la aurícula izquierda<sup>26</sup>.

Nosotros evidenciamos que el uso de esteroides se pudiera asociar en el análisis univariado a presentar SLGAI deprimido. Hattori et al.<sup>27</sup> habían descrito en un estudio con modelos murinos el efecto de los esteroides a nivel cardiaco, encontrando que producían hipertensión, fibrosis ventricular e inducían disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, por aumento del estrés oxidativo, deficiencia de óxido nítrico, actuando a través de los receptores mineralocorticoides (RM) y glucocorticoides (RG) ampliamente distribuidos en el sistema cardiovascular. Además, se observó la presencia de atrofia de las fibras cardíacas independientemente de la activación de los receptores. Se encontró que estos efectos disminuían cuando se les administró espironolactona.

El deterioro de la función de la aurícula izquierda en pacientes con LES pudiera deberse a la presencia de inflamación sistémica crónica subclínica, aun con niveles bajos de actividad según los índices existentes, secundaria a la presencia de citosinas proinflamatorias circulantes. En un estudio con pacientes con artritis reumatoide<sup>28</sup> y en otro estudio con pacientes con espondilitis anquilosante y artritis psoriásica<sup>29</sup> se observó que administrar anti-TNF mejoró la función de la aurícula izquierda.

Existe poca literatura acerca del uso de *strain* de aurícula izquierda en pacientes con LES y su aplicación en la detección de las alteraciones de la función de la aurícula izquierda. Se encontró un solo estudio donde se comparó la función de la aurícula izquierda por *strain* en pacientes con LES y controles, por lo que este estudio es de utilidad para describir el posible valor de esta nueva técnica de *strain* de aurícula izquierda en pacientes con LES para identificar cambios subclínicos o incipientes de disfunción diastólica y su detección de manera temprana para implementar acciones que disminuyan la progresión a falla cardíaca con función sistólica preservada en un futuro. Sin embargo, se requieren más estudios con seguimiento a largo plazo y a gran escala para validar la utilidad de esta técnica en el seguimiento de pacientes con LES.

Las limitaciones de este estudio son principalmente el tamaño modesto de la muestra y que no se contó con un seguimiento a largo plazo de los pacientes con ecocardiograma con técnica *strain* de aurícula izquierda de control posterior a las modificaciones del tratamiento y al cambio en la actividad. Resulta atractivo dar seguimiento a los pacientes durante su evolución con esta técnica y evaluar los cambios en los parámetros y el desenlace en el paciente. Además, la técnica *strain* depende de la calidad de imagen y del operador, y no se encuentra ampliamente en todos los centros, aunque es una técnica que está adquiriendo importancia para la evaluación cardíaca de los pacientes.

## Conclusión

El LES es una entidad multiorgánica, que afecta también el corazón. En el estudio se encontró que la deformación de la aurícula izquierda y todas las fases del ciclo están alteradas, indicando afectación subclínica del corazón, en pacientes asintomáticos, dentro de la evolución y actividad de la enfermedad; por lo que se recomienda la evaluación cardíaca periódica aun en pacientes asintomáticos, para emplear modificaciones al tratamiento de manera temprana y poder ofrecer un manejo integral a los pacientes, previniendo el remodelamiento de la aurícula y evitando el desarrollo de arritmias y falla cardíaca con fracción de expulsión conservada

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Dai M, Li KL, Qian DJ, Lu J, Zou YH, Cao YX, et al. Evaluation of left atrial function by speckle tracking echocardiography in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:496–504.
- García MA, Alarcón GS, Boggio G, Hachuel L, Marcos AI, Marcos JC, et al. Primary cardiac disease in systemic lupus erythematosus patients: Protective and risk factors – data from a multi-ethnic Latin American cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1431–8.
- Shang Q, Yip GWK, Tam LS, Zhang Q, Sanderson JE, Lam YY, et al. SLICC/ACR damage index independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:1057–62.
- Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, Elvin K, Lundberg IE, Hansson L-O, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R46.
- Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *J Autoimmun*. 2017;82:1–12.
- Chen J, Tang Y, Zhu M, Xu A. Heart involvement in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:2437–48.
- Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14:683–6.
- Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation*. 1990;82:369–75.
- Kim DG, Lee KJ, Lee S, Jeong S-Y, Lee YS, Choi YJ, et al. Feasibility of two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for the assessment of left atrial function: A study in subjects with a low probability of cardiovascular disease and normal exercise capacity. *Echocardiography*. 2009;26:1179–87.

10. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, Bermann AM, Ferreiro DE. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for the assessment of atrial function. *World J Cardiol.* 2010;2:163–70.
11. Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TSM, Appleton CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: Feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:299–305.
12. Badano LP, Kollas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: A consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:591–600. <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jey042>.
13. Braunauer K, Pieske-Kraigher E, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Kraft R, et al. Early detection of cardiac alterations by left atrial strain in patients with risk for cardiac abnormalities with preserved left ventricular systolic and diastolic function. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34:701–11.
14. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M, et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:898–908.
15. Aung SM, Güler A, Güler Y, Huraibat A, Karabay CY, Akdemir I. Left atrial strain in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz.* 2017;42:194–9.
16. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677–86.
17. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295–306.
18. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol.* 1992;19:1551–8.
19. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:809–13.
20. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA strain categorization of LV diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:735–43.
21. Wisłowska M, Dereń D, Kochmański M, Sypuła S, Rozbicka J. Systolic and diastolic heart function in SLE patients. *Rheumatol Int.* 2009;29:1469–76.
22. Guşetu G, Pop D, Pamfil C, Bălaj R, Mureşan L, Cismaru G, et al. Subclinical myocardial impairment in patients with systemic lupus erythematosus with or without anticardiolipin antibodies. *Med Ultrason.* 2016;18:47–56.
23. Barutcu A, Aksu F, Özcelik F, Barutcu CAE, Umit GE, Pamuk ON, et al. Evaluation of early cardiac dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus with or without anticardiolipin antibodies. *Lupus.* 2015;24:1019–28.
24. Li K, Wang R, Dai M, Lu J, Zou Y, Yang X. Evaluation of left atrial function by real-time 3-D echocardiography in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2015;42:196–201.
25. Kadappu KK, Abhayaratna K, Boyd A, French JK, Xuan W, Abhayaratna W, et al. Independent echocardiographic markers of cardiovascular involvement in chronic kidney disease: The value of left atrial function and volume. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:359–67.
26. Tufano A, Lembo M, Di Minno MN, Nardo A, Esposito R, Santoro C, et al. Left ventricular diastolic abnormalities other than valvular heart disease in antiphospholipid syndrome: An echocardiographic study. *Int J Cardiol.* 2018;271:366–70.
27. Hattori T, Murase T, Iwase E, Takahashi K, Ohtake M, Tsuboi K, et al. Glucocorticoid-induced hypertension and cardiac injury: Effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor antagonism. *Nagoya J Med Sci.* 2013;75:81–92.
28. Süha Ç, Mustafa Gökhan V, Ekrem Y, Mehmet D, Gökşal K, Mehmet Akif Ö. Infliximab, an anti-TNF-alpha agent, improves left atrial abnormalities in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results. *Cardiovasc J Afr.* 2014;25:168–75.
29. Ntusi NAB, Francis JM, Sever E, Liu A, Piechnik SK, Ferreira VM, et al. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular function in systemic rheumatic diseases. *Int J Cardiol.* 2018;270:253–9.