



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y ALTERACIONES DE LA CONDUCCIÓN CARDIACA: ANTICUERPOS ANTI-RO/SSA.

Javier Gamazo Herrero

Tutor: Roberto González Fuentes

Servicio de Medicina Interna de HCUV

Facultad de Medicina

Universidad de Valladolid (UVa)

Mayo, 2022

ÍNDICE

| | |
|---------------------------|------|
| Resumen..... | P.1 |
| Introducción..... | P.2 |
| Materiales y métodos..... | P.5 |
| Resultados..... | P.8 |
| Discusión..... | P.12 |
| Bibliografía..... | P.17 |
| Anexos y poster..... | P.21 |

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La asociación entre anticuerpos anti-Ro/SSA y la aparición de alteraciones de la conducción cardiaca en el paciente adulto se encuentra actualmente en debate. Nuestro objetivo es estudiar esta relación y su impacto en la práctica clínica diaria, junto con tratamientos activos y comorbilidades presentes en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS).

MATERIALES Y MÉTODOS: se realiza un estudio de cohortes transversal unicéntrico (Hospital Clínico Universitario de Valladolid) entre enero de 2021 y marzo de 2022. Se reclutan a pacientes seguidos en consultas de Reumatología o unidad de EAS de Medicina Interna con diagnóstico de EAS. A todos ellos se les realiza un ECG de 12 derivaciones.

RESULTADOS: El tamaño muestral fue de 167 pacientes, siendo 90 anti-Ro60+ (53,9%) y 101 anti-Ro52+ (60,5%). El 84% eran mujeres y la edad media fue de 59 años. La comorbilidad más frecuente fue la HTA, seguida de patología respiratoria crónica, la DM y la ERC. La EAS más representada fue el síndrome de Sjögren 1º. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la seropositividad para anti-Ro52 con la presencia de alguna alteración de la conducción cardiaca (RR=2,007 [1,197-3,366]) y con alteraciones del espacio QT (RR=4,248 [1,553-11,615]). Los modelos de regresión multivariante realizados continuaron encontrando significativa esta asociación, destacando la diabetes mellitus como una comorbilidad estrechamente relacionada. La relación con alteraciones de la conducción aurículo-ventricular no fue significativa.

CONCLUSIONES: La presencia de anti-Ro52 en el paciente adulto con EAS asocia un mayor riesgo de desarrollar alteraciones de la conducción cardiaca, especialmente alteraciones del espacio QT.

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos (Ac) anti-Ro/SSA son unos autoanticuerpos dirigidos frente a unas ribonucleoproteínas de 52 y 60 KD. La mayoría de los pacientes portadores de anti-Ro52 presentan simultáneamente anticuerpos anti-Ro60. Así mismo, los Ac anti-Ro/SSA y anti-La/SSB (dirigidos frente a otra ribonucleoproteína de 48 KD) coexisten frecuentemente en los mismo pacientes. Así los sueros con anti-La/SSB contienen casi siempre anti-Ro/SSA, mientras que la mitad de los sueros anti-Ro/SSA tienen simultáneamente anti-La/SSB.

Los Ac anti-Ro/SSA presentan asociación clínica con una gran variedad de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) y alguna enfermedad autoinmune órgano-específica. El síndrome de Sjögren primario es probablemente la EAS con la que tienen una asociación más fuerte (entre 60-97% de los pacientes son positivos), por detrás del lupus cutáneo subagudo (70-90% de positividad), el lupus eritematoso sistémico (10-60%), las miopatías inflamatorias idiopáticas (20-30%), la esclerodermia (20%), la enfermedad mixta del tejido conectivo (5-40%), la artritis reumatoide (15% si asocian síndrome de Sjögren secundario) o la colangitis biliar primaria. Está presente también hasta en el 1% de las mujeres sanas [1,2].

La transferencia pasiva transplacentaria de Ac anti-Ro/SSA circulantes en gestantes con o sin EAS definida supone un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de lupus neonatal. Descrito por *McCuiston et al* [3], se caracteriza por neonatos afectados de exantema maculopopular en cuero cabelludo y periorbitario, además de poder asociar fiebre, trombocitopenia o afectación cardíaca intraútero. Hasta la fecha se han descrito defectos del septo ventricular, patología valvular, fibroelastosis endocárdica, bloqueo aurículo-ventricular congénito (BAVc) o alteraciones del espacio QT [4]. La frecuencia de este tipo de complicaciones es baja. Se calcula que la incidencia de BAVc completo en recién nacidos de madres con positividad para anti-Ro/SSA es cercana al 2% [5,6]; siendo el riesgo de recurrencia hasta 10 veces mayor [7,8]. La acción de estos autoanticuerpos es necesaria, pero no suficiente para su desarrollo [9]. A pesar de ello, es la etiología responsable del 80-95% de los bloqueos cardíacos neonatales [10,11]. El riesgo de BAVc parece ser más alto si la madre posee simultáneamente Ac anti-Ro/SSA y Ac anti-La/SSB y también si la reacción anti-Ro/SSA va dirigida frente al antígeno Ro52 y sus títulos son elevados. En una revisión sistemática de BAVc, Brito-Zerón *et al.* comunican entre 288 neonatos afectados triple positividad frente anti-Ro52, anti-Ro60 y anti-La/SSB en el 55% de las gestantes y que el 53% de las madres no cumplían criterios de EAS establecida [12].

La etiopatogenia de la afectación cardiaca en el lupus neonatal no se encuentra completamente definida. Los Ac-antiRo/SSA y antiLa/SSB isotipo IgG atraviesan la barrera placentaria a partir de la semana 14-16 de gestación. La manifestación del BAVc se suele producir entre la 20-24 semana gestacional, aunque se han descrito casos desde la semana 16 semana y más allá de la 26. Actualmente, se discuten varios posibles mecanismos que probablemente se solapan dando lugar a distinta presentación clínica: desde casos de BAV de bajo grado reversibles hasta BAV completos de infausto pronóstico. Mientras que los primeros se pueden explicar por disfunciones de los canales de Ca^{2+} tipo L y tipo T en las células del tejido de excito-conducción fetal por su interacción con los Ac anti-Ro/SSA [13–15], la fibrosis secundaria a la inflamación mediada por la activación del complemento y linfomonocitaria por la unión de los autoanticuerpos a los antígenos nucleares Ro y La externalizados a la superficie de los cardiomiocitos tras la apoptosis programada y fisiológica parece explicar mejor los segundos [16–19].

A pesar de la ausencia de guías de práctica clínica oficiales, la mayoría de grupos de investigación del BAVc no recomiendan el screening universal preconcepcional del estado portador de Ac-antiRo/SSA y antiLa/SSB en todas las mujeres gestantes pero sí en pacientes con EAS relacionadas, así como la realización de un seguimiento obstétrico y ecocardiográfico semanal desde las semanas 16 a la 26 de gestación [12,20].

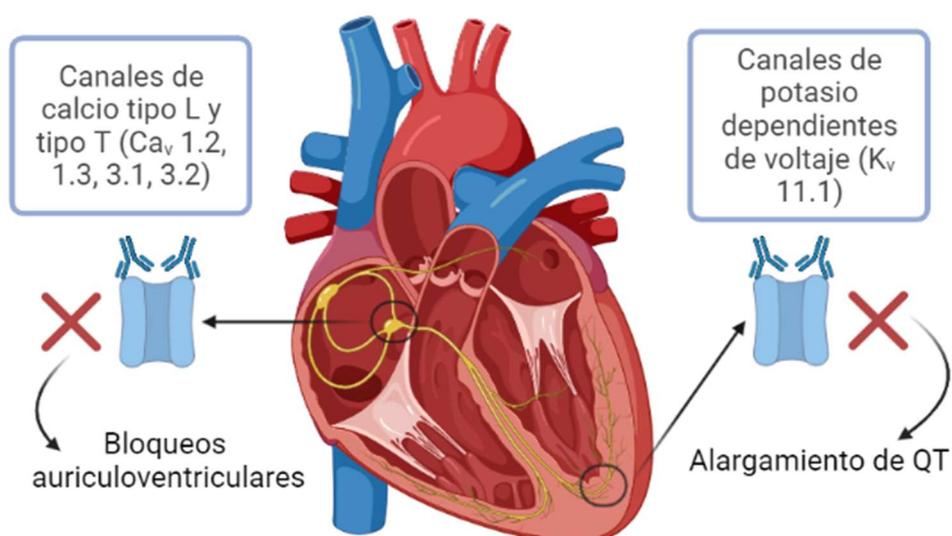
Se había aceptado previamente que el tejido cardiaco de excito-conducción adulto era resistente al daño inducido por los Ac-antiRo/SSA y antiLa/SSB debido una mayor reserva de canales de calcio tipo L y una menor susceptibilidad a la apoptosis que los cardiocitos fetales [21] y al desarrollo de daño tisular irreversible. En cambio, el número creciente de comunicaciones de trastornos de la conducción AV de grado variable en adultos con EAS y Ac anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB, algunos con respuesta a corticoterapia e inmunosupresión, así como la documentación de Ac anti-Ro/SSA circulantes en pacientes con BAV avanzado de origen incierto, obligan a cuestionarse el postulado anterior [22,23] (ANEXO 1). Considerando el posible rol de la apoptosis celular y la externalización de antígenos Ro y La en la superficie de los cardiomiocitos, pudiera hipotetizarse que en el adulto el daño miocárdico adquirido de cualquier origen (vírico, autoinmune, isquémico...) pudiera “sensibilizar” a la acción patógena de estos autoanticuerpos.

Por otro lado, los Ac anti-Ro/SSA y anti-La/SSB se han relacionado también en el adulto con la prolongación del intervalo QT [24,25] (ANEXO 2). Su relevancia reside en que el síndrome de QT largo es factor de riesgo para el desarrollo de arritmias ventriculares, especialmente *Torsades de pointes*, y muerte súbita. El riesgo aumenta a mayor alargamiento del intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca (QTc). Se considera un intervalo QT

alargado si el QTc>440 mseg [26]. Se describe como *riesgo alto* si el QTc>500 mseg y *muy alto* si el QTc>600mseg [27]. Se debe a la inhibición de los canales de potasio HERG dependientes de voltaje (Kv11.1), fundamentales en la repolarización miocárdica, por la homología estructural entre su subunidad alfa especialmente en la zona del poro y el antígeno Ro52 [24]. La disfunción de estos canales está también implicada en el síndrome de QT largo congénito y farmacológico. No obstante, no todos los estudios observacionales publicados hasta la fecha han confirmado la asociación entre los Ac anti-Ro52 y las anomalías del intervalo QT (ANEXO 2).

En IMAGEN 1, se puede observar un diagrama con los canales anteriormente citados, así como su localización preferencial y las consecuencias de su disfunción a causa de los Ac anti-Ro/SSA [14].

IMAGEN 1. Esquema de la interacción entre Ac anti-Ro/SSa y canales: localización y consecuencias.



El objetivo del presente estudio es evaluar las alteraciones de la conducción cardiaca en presencia de Ac antiRo/SSA, conocer cuál es su impacto y cómo podría modificar la práctica clínica diaria en una cohorte de pacientes con EAS. Así mismo, se explorará el efecto aditivo o potenciador que otras formas de enfermedad cardiaca (daño tisular) o medicaciones concomitantes pudieran tener en el desarrollo de trastornos de la conducción cardiaca en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional de *cohortes* transversal unicéntrico en pacientes ambulatorios con EAS definida entre enero de 2021 y marzo de 2022.

Pacientes

La población diana son personas afectas de EAS con edades comprendidas entre los 14 y los 80 años en seguimiento periódico en consultas externas de los servicios de Medicina Interna (unidad de EAS) y de Reumatología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV). Los pacientes se agruparon en *cohortes*, según su seropositividad para alguno de los autoanticuerpos asociados a trastornos de conducción cardiaca, esto es anti-Ro/SSA (tanto anti-Ro60, anti-Ro52) o anti-La/SSB. Entre los pacientes atendidos por Medicina Interna la selección de ambas cohortes se realizó de forma paralela y al azar mientras que entre los atendidos por Reumatología se realizó inicialmente un reclutamiento telefónico de la cohorte con seropositividad para anti-Ro/SSA a partir de un listado de pacientes aportado por el servicio de Inmunología y la cohorte de aquellos seronegativos se seleccionaron a partir de los primeros pacientes atendidos cada día en consulta por cada facultativo hasta el fin del periodo de reclutamiento. Los pacientes con positividad débil e intermitente para anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB fueron excluidos del estudio, así como los pacientes con espondiloartropatía asociada a HLA-B27, por su conocida predisposición al desarrollo de trastornos de la conducción aurículo-ventricular [28].

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética para la Investigación (CEI) de nuestro Área de Salud y, previamente a la inclusión, se informó a cada paciente del objeto del estudio y se recabó su consentimiento informado por escrito. A cada paciente se le asignó un código individual para preservar su privacidad. A todos los pacientes se les realizó el día de la firma del consentimiento informado un ECG de superficie de 12 derivaciones. No se realizaron estudios analíticos e inmunológicos específicos para el estudio sino que se emplearon los resultados de las pruebas que se hubieran solicitado por el facultativo responsable para la consulta médica en cuestión y se revisó el histórico de los paneles de autoinmunidad.

Variables

Las variables recogidas se pueden englobar en 5 grupos: epidemiológicas, antecedentes familiares y personales, tipo de EAS, tratamientos farmacológicos activos y perfil inmunológico (ANEXO 3). Dichas variables, en mayor medida las referidas a comorbilidades y tratamientos activos, se seleccionaron por su potencial asociación con el desarrollo de trastornos de la conducción cardiaca. Los distintos datos requeridos se obtuvieron de la historia clínica del

paciente, tanto en formato papel como digitalizada a través de la aplicación Jimena 4 del Servicio de Salud de Castilla y León (Sacyl). La información recogida (comorbilidades, tratamientos activos, etc.) se referenció al día de la realización del ECG de superficie, las alteraciones hidroelectrolíticas a la analítica más próxima a la fecha de realización del ECG y el status inmunológico, dada su estabilidad en el tiempo, se recogió a partir del histórico del perfil de inmunología del paciente. Para calcular el tiempo del estado portador de los anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB se consideró la primera fecha en que se registró la positividad, mientras que para cuantificar la fuerza de la positividad se consideró la más cercana a la fecha de realización del ECG.

Variables como el grado de actividad de la EAS o el daño crónico acumulado no fueron incluidas en el análisis por la dificultad para armonizar patologías con escalas bien establecidas, como el SLEDAI-2K o el DAS-28, con otras enfermedades sin las mismas.

Determinación de anticuerpos

La técnica empleada para la determinación de anticuerpos ha sido el inmunoblot, utilizando el kit comercial *EUROLINE ANA Perfil 3 (IgG)* de *Euroimmun*®. Concretamente, este kit permite la determinación cualitativa en suero o plasma de autoanticuerpos humanos de clase IgG contra 15 antígenos, entre los que se encuentran anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La/SSB.

Este análisis se realiza de manera automática haciendo uso del dispositivo *EUROBlotOne* y, tras su escaneo, los resultados se evalúan con el software *EUROLineScan*. Este programa transforma la intensidad de las bandas en un valor numérico y se establece una correlación entre los intervalos numéricos y el resultado cualitativo (negativo, dudoso, positivo débil, positivo y positivo fuerte).

ECG

Los ECG de 12 derivaciones se realizaron por parte de la enfermería de los Servicios implicados en el estudio. Se realizó un diagnóstico de las distintas alteraciones encontradas dividiéndolas en: trastornos de la conducción sinoauricular, trastornos de la conducción aurículo-ventricular (1º, 2º y 3º grado), trastornos de la conducción intraventricular, trastornos del espacio QT y taquiarritmias. Los pacientes que presentaran cualquiera de ellas se incluyeron en el grupo "Alteraciones de la conducción cardiaca". Se midieron manualmente (error absoluto de $\pm 0,02$ segundos), además de la frecuencia cardiaca, distintos intervalos relevantes como el intervalo RR, intervalo PQ, complejo QRS e intervalo QT. El intervalo QT corregido (QTc) se calculó automáticamente mediante la fórmula de Bazett: $QTc = QT/\sqrt{RR}$. Se consideró la existencia de un bloqueo aurículo-ventricular de 1º grado, si el intervalo PQ era

mayor a 0,2 s. Se consideró la existencia de un alargamiento del QT, si el intervalo QTc era mayor a 0,44 s.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas dicotómicas se expresaron mediante su frecuencia absoluta y relativa. Las variables cuantitativas continuas se representaron como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico según su distribución fuera normal o no normal, tras realizarse la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para valorar la asociación estadística entre variables categóricas se empleó el test de la chi-cuadrado (χ^2) y entre variables categóricas y continuas la *t-student* para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney.

Para evaluar la posible relación causal entre las distintas variables evaluadas y el desarrollo de alteraciones de la conducción cardiaca se realizó un análisis bivalente mediante regresión logística binaria entre la variable "Alteraciones de la conducción cardiaca" (ésta adquiriría valor positivo cuando se observaba cualquier alteración electrocardiográfica) y cada una de las variables recogidas de la historia clínica (epidemiológicas, comorbilidades, EAS asociada, tratamientos farmacológicos activos y perfil inmunológico). Aquellas que mostraban una relación estadísticamente significativa, se incluyeron en un segundo tiempo en una regresión logística multivariante. Se realizó una prueba Hosmer y Lemeshow para comprobar la adecuación del modelo (si el p-valor no es significativo indica una relación entre los valores esperados por el modelo y los observados en el estudio). Este proceso se repitió con las alteraciones de la conducción aurículo-ventricular, de la conducción interventricular y del espacio QT. La significación estadística se fijó en un valor de $p < 0,05$ (intervalo de confianza del 95%).

Para la realización del estudio estadístico se empleó el software *IBM SPSS Statistics* (Versión 25).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 167 pacientes, 71 (42,5%) desde la Unidad de EAS del Servicio de Medicina Interna y 96 (57,5%) desde el Servicio de Reumatología, siendo un 83,8% mujeres y la mayoría de raza caucásica.

Respecto a la seropositividad frente a los autoanticuerpos objeto de estudio encontramos que 115 pacientes (68.8%) presentaban positividad para alguno de ellos: un 53.9% eran portadores de anti-Ro60, un 60,5% de anti-Ro52 y un 26,9% frente anti-La/SSB. Un 46,7% fueron positivos simultáneamente frente a anti-Ro60 y anti-Ro52 mientras el porcentaje de triples positivos ascendió hasta un 24,2%. 2 pacientes (1,2%) presentaron positividad aislada frente a anti-La/SSB. Entre los positivos, el porcentaje de pacientes con títulos elevados de anticuerpos fue del 37,1%, 43,1% y 14,4% para anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La/SSB, respectivamente. La duración mediana de exposición a estos anticuerpos fue de 6 años (ANEXO 4).

Se encontró que 57 pacientes (34.1%) presentaba alguna alteración de la conducción o ritmo cardiaco en el ECG de superficie: 6 casos (3,6%) de taquiarritmias, 5 casos (3,0%) de alteraciones de la conducción sinoauricular, 10 casos (6,0%) de alteraciones de la conducción aurículo-ventricular (9 BAV de 1er grado y 1 BAV de 2º grado), 23 casos (13,8%) con alteraciones de la conducción intraventricular y 30 casos (17,9%) con alteraciones del espacio QT, todos ellos con espacio QTc mayor o igual a 0,44 segundos [QTc= 0,447 +/- 0,12 seg, Rango (0,413, 0,511)] y uno de ellos con onda U u otras alteraciones de la repolarización (ANEXO 5). Todos los pacientes excepto uno presentaron unos valores de QTc<0,50 seg. Dicho paciente presentaba un intervalo QTc de 0,52 seg, además de trastorno de la conducción sinoauricular y BAV de 2º grado Möbitz I. Se trataba de un varón de 70 años afecto de lupus eritematoso sistémico desde hacía 27 años, fumador activo, hipertenso, diabético y con enfermedad renal crónica. Recibía tratamiento con antipalúdicos y β -bloqueantes y mostraba positividad fuerte frente anti-Ro60 y leve-moderada frente a anti-Ro52. 6 pacientes (3,6%) presentaban taquiarritmias supraventriculares.

Dado que en la bibliografía los Ac anti-Ro52 han sido los más relacionados con los trastornos de la conducción cardiaca y tras confirmarse en un análisis preliminar en nuestra propia serie dicha asociación, reclassificamos a los pacientes según el estado portador frente a estos autoanticuerpos. En la ANEXO 6 se presenta el valor de las distintas variables en la serie global y según la positividad frente a anti-Ro52.

Entre los pacientes portadores de anti-Ro52 resultó estadísticamente significativo el encontrar un menor porcentaje de dislipemia y mayor de enfermedad renal crónica. Entre las EAS asociadas era más probable haber sido diagnosticado de síndrome de Sjögren y menos de artritis reumatoide. La exposición activa a corticoides e inmunosupresores fue menor entre los pacientes anti-Ro52 positivo. Estos pacientes desarrollaron más alteraciones de la conducción cardiaca, especialmente alargamiento del intervalo QT, siendo mayor la duración promedio del QTc sin alcanzar la significación estadística (p-valor=0,086) como se puede observar en ANEXO 7 y 8.

Alteraciones de la conducción cardiaca

Tras realizar un análisis bivalente se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de alguna alteración de la conducción cardiaca y la edad, el antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad renal crónica y positividad para anti-Ro52 (RR=2,007 con IC 95% 1,197-3,366).

Posteriormente dichas variables se introdujeron en un modelo de regresión logística multivariante y se encontró que la diabetes mellitus, las enfermedades respiratorias crónicas y la positividad para anti-Ro52 mantuvieron la significación estadística. En la TABLA 1, se recogen los niveles de significación para el análisis bivalente y multivariante y las alteraciones específicas de la conducción asociadas a cada variable.

TABLA 1. Análisis bivalente y multivariante para el desarrollo de cualquier alteración de la conducción cardiaca. Regresión logística.

| | Análisis bivalente (p-valor) | Alteración específica conducción cardiaca (p-valor) | Regresión multivariante (p-valor) | Regresión multivariante OR (IC 95%) |
|--------------------|-------------------------------------|--|--|--|
| Edad | 0,010 | Intraventricular (0,001) Alteración QT (0,009) | 0,516 | 1,011 (0,98-1,04) |
| HTA | 0,017 | Intraventricular (0,001) Taquiarritmias (0,026) | 0,289 | 1,55 (0,68-3,53) |
| Diabetes | 0,005 | Intraventricular (0,020) Alteración QT (0,017) | 0,009 | 6,00 (1,56-23,11) |
| Enf. resp. crónica | 0,049 | Intraventricular (0,015) | 0,043 | 2,45 (1,03-5,84) |
| ERC | 0,021 | Aurículo-ventricular (0,001) Alteración QT (0,036) | 0,227 | 2,32 (0,59-9,11) |
| Anti-Ro52+ | 0,005 | Alteración QT (0,003) | 0,004 | 3,19 (1,43-7,13) |

HTA: hipertensión arterial, **ERC:** enfermedad renal crónica

Como observamos, la influencia de cada variable sobre la conducción cardiaca es distinta, predominando en la mayoría las alteraciones de la conducción intraventricular. En nuestro estudio, la positividad de los anti-Ro52 influye exclusivamente en una mayor propensión a las alteraciones del intervalo QT, sin aumentar el riesgo de alteraciones de la conducción aurículo-ventricular.

Alteraciones de la conducción aurículo-ventricular

Se repitió el proceso con las alteraciones de la conducción aurículo-ventricular y se encontró en el análisis bivalente una relación estadísticamente significativa entre la presencia de las mismas y la existencia de insuficiencia renal crónica, lupus eritematoso sistémico y exposición a β -bloqueantes o fármacos biológicos. El empleo de antimaláricos estuvo próxima a la significación (p-valor= 0,085) aunque prácticamente el 90% de los pacientes con LES estaban expuestos a antipalúdicos y al evaluar la relación entre éstos y las alteraciones de la conducción aurículo-ventricular en pacientes sin LES, igualmente no se alcanzó la significación estadística (p=0,085), por lo que consideramos la existencia de colinealidad entre LES y toma de antimaláricos. Tras regresión logística multivariante sólo la existencia de enfermedad renal crónica, lupus eritematoso sistémico y exposición a fármacos biológicos mantuvieron la significación (TABLA 2). La asociación entre positividad para anti-Ro52 y la presencia de alteraciones de la conducción aurículo-ventricular no fue significativa (RR=1,525 con IC 95% 0,409-5,688).

TABLA 2. Análisis bivalente y multivariante para el desarrollo de cualquier alteración de la conducción aurículo-ventricular. Regresión logística.

| | Regresión bivalente (p-valor) | Regresión multivariante (p-valor) | Regresión multivariante OR (IC 95%) |
|----------------------|--|--|--|
| ERC | 0,001 | 0,019 | 8,82 (1,42-54,67) |
| β -bloqueantes | 0,029 | 0,377 | 2,47 (0,33-18,40) |
| LES | 0,046 | 0,044 | 5,04 (1,05-24,27) |
| Biológicos | 0,011 | 0,004 | 15,08 (2,32-97,89) |
| Antimaláricos | 0,085 | | |

ERC: enfermedad renal crónica, **LES:** lupus eritematoso sistémico.

Alteraciones del intervalo QT

El análisis de regresión bivariante identificó una asociación estadísticamente significativa entre anomalías en el intervalo QT y la edad, la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica y la positividad para anti-Ro60 y anti-Ro52 (RR=4,248 con IC 95% 1,553-11,615), la fuerza de los títulos y el tiempo desde la primera positividad frente anti-Ro52. Pese al riesgo potencial de los antipalúdicos de producir QT prolongado, no se encontró asociación estadística entre su empleo y anomalías del QTc (p-valor=0,612; RR=1,183 con IC 95% 0,619-2,263) (ANEXO 9). Se consideró que existía colinealidad entre anti-Ro60, la fuerza y el tiempo de exposición y los anti-Ro52 pues el 86% de los pacientes con anti-Ro60 fueron positivos para anti-Ro52 (77% en la situación inversa) y porque al evaluar su rol selectivamente en la población anti-Ro52 + la asociación estadística desaparecía (p-valor>0,05 para todas ellas). Por ello no se incorporaron al modelo de regresión multivariante en el que sólo la diabetes mellitus y la positividad frente a anti-Ro52 se mantuvieron como predictores independientes de riesgo (TABLA 3).

TABLA 3. Análisis bivariante y multivariante para el desarrollo de cualquier alteración del espacio QT. Regresión logística.

| | Regresión bivariante (p-valor) | Regresión multivariante (p-valor) | Regresión multivariante OR (IC 95%) |
|------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Edad | 0,009 | 0,086 | 1,03 (0,99-1,07) |
| Diabetes | 0,017 | 0,030 | 4,48 (1,15-17,38) |
| ERC | 0,036 | 0,519 | 1,56 (0,40-6,10) |
| Anti-Ro60+ | 0,022 | | |
| Anti-Ro52+ | 0,003 | 0,003 | 6,05 (1,81-20,19) |
| Anti-Ro52 Positivo fuerte | 0,005 | | |
| Tiempo anti-Ro52+ | 0,017 | | |

ERC: enfermedad renal crónica, **LES:** lupus eritematoso sistémico.

DISCUSIÓN

La relación entre las anomalías de la conducción cardíaca en el paciente adulto y la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA, bien establecida para el riesgo de cardiopatía y BAVc en contexto de lupus neonatal, se encuentra actualmente en debate. También se han relacionado con los anticuerpos anti-La/SSB, frecuentemente coexistentes con los anti-Ro/SSA, aunque con menor grado de evidencia [12]. Desde que Scott *et al.* [29] se plantearan por primera vez por qué estos autoanticuerpos afectaban al corazón fetal y no al materno, se han recogido numerosas comunicaciones de casos aislados de trastornos de la conducción cardíaca asociadas a los anti-Ro/SSA y también alguna pequeña serie (habitualmente con menos de 50 casos portadores de estos autoanticuerpos), bien en población general o en pacientes afectados de alguna EAS concreta (LES, Sjögren, dermatomiositis, esclerodermia), donde el análisis de la asociación entre trastornos de la conducción y anti-Ro/SSA ha arrojado conclusiones dispares. Sin ir más lejos, en dos de los artículos más recientemente publicados en 2021, mientras que Villuendas *et al.* [30] no encontraron asociación entre la positividad frente a anti-Ro/SSA y las alteraciones en los intervalos del ECG (49 casos anti-Ro+), Lazzerini *et al.* [27], en una serie poblacional de Veteranos americanos donde se escrutó la positividad frente a anti-Ro/SSA (612 casos anti-Ro+) relacionaron la presencia de estos autoanticuerpos con el riesgo de presentar alargamiento del intervalo QT.

En nuestra serie que incluye 115 pacientes adultos con EAS definida y positividad frente a anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB (68,8%), realizamos un estudio de *cohortes* donde confrontamos el riesgo de desarrollar trastorno de la conducción cardíaca en los pacientes con anti-Ro52 +, los anticuerpos más asociados a estos trastornos en la literatura y los únicos relacionados en nuestra serie, respecto a pacientes anti-Ro52 -.

Parece evidente que la prevalencia de trastornos avanzados de la conducción cardíaca en adultos portadores de anti-Ro/SSA es una complicación altamente infrecuente por lo que series de pequeño tamaño no están suficientemente potenciadas para demostrar relación causal. Ese fue uno de los determinantes del diseño del estudio: aumentar el tamaño muestral captando un mayor número de pacientes con seropositividad a expensas de una menor homogeneidad de los pacientes al trabajar con la hipótesis de que las posibles alteraciones electrográficas asociadas a anti-Ro52 eran independientes de la patología de base.

Encontramos que, globalmente, un tercio de los pacientes presentaba alguna alteración de la conducción cardíaca o del intervalo QT. El riesgo en los pacientes anti-Ro52+ era 2 veces mayor que en la cohorte seronegativa, resultando las diferencias estadísticamente

significativas. En todos ellos la alteración encontrada fue asintomática y de carácter leve, salvo un paciente que combinó trastorno de conducción AV de 2º grado Möbitz I con alargamiento del QTc de 0,52 seg. Observamos cierta selectividad entre las variables evaluadas y los trastornos de conducción específicamente identificados en el análisis bivariante (TABLA 3).

En cuanto a las alteraciones asociadas con la positividad frente a anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB en nuestra serie encontramos que los anticuerpos anti-Ro52 fueron los únicos anticuerpos asociados con el riesgo de padecer trastornos de la conducción cardiaca, específicamente alargamiento del intervalo QT [22]. No se confirma la hipótesis de que aquellos pacientes con daño miocárdico adquirido por cardiopatía, con mayor apoptosis de los cardiomiocitos, fueran más susceptibles a las alteraciones electrocardiográficas asociadas a los anti-Ro52.

No observamos interacción alguna entre la positividad, la fuerza de los títulos ni el tiempo de exposición a anti-Ro52 y los trastornos de la conducción aurículo-ventricular, si bien fueron globalmente menos frecuentes que el alargamiento del intervalo QT (6% vs 18%). Éstos parecen depender de forma independiente de la existencia de enfermedad renal crónica, LES o de seguir tratamiento biológico activo, independientemente del *status* inmunológico frente a anti-Ro52 y la exposición activa a corticoides, antipalúdicos o a fármacos cronótrópos negativos. Podría hipotetizarse que en los pacientes de nuestra serie los trastornos de la conducción aurículo-ventricular pudieran mediarse por daño crónico microvascular y ulterior fibrosis del tejido de excito-conducción por las enfermedades de base asociadas.

La asociación encontrada entre la positividad frente a anti-Ro52 y las alteraciones del intervalo QT es mucho más clara y afecta a uno de cada cuatro pacientes, en la línea de lo comunicado por diversos autores. La trascendencia del alargamiento del intervalo QT reside en el riesgo potencial de presentar una taquicardia ventricular polimórfica conocida como *Torsade de pointes*, o muerte súbita, si bien esta complicación es infrecuente y aparece cuando el QTc > 0,50 seg [31]. No observamos efecto potenciador de la doble (anti-Ro60 y anti-Ro52) ni triple (más anti-La/SSB) positividad, de la fuerza de los títulos de anti-Ro52 ni el tiempo de exposición a los mismos. Tampoco se observó asociación con ninguna EAS concreta [21]. Esto se reafirma con la descripción de anomalías del QTc y el desarrollo de *Torsade de pointes* en pacientes portadores asintomáticos de anti-Ro52 [27]. El riesgo de QT alargado asociado a anti-Ro52 parece verse potenciado en pacientes diabéticos [32]. La principal etiología de un QT alargado adquirido son los fármacos y su número es creciente [33], destacando los antiarrítmicos, ciertos antibióticos (macrólidos, quinolonas) o medicación psiquiátrica, entre

otros, si bien su distribución en nuestra serie estaba balanceada entre ambas cohortes. Finalmente, algunos pacientes tienen una predisposición genética al QTc prolongado.

Por ello, parece razonable, según sugieren algunos autores la evaluación de anomalías asintomáticas del intervalo QT en pacientes con anti-Ro52+, con o sin EAS definidas, especialmente en pacientes diabéticos o expuestos a fármacos asociados a QT largo, así como el seguimiento electrocardiográfico y un consejo farmacológico específico. En cuanto a los antipalúdicos, de amplia difusión en pacientes con enfermedades del tejido conectivo y asociados con QT largo, no encontramos en nuestra serie un efecto potenciador del riesgo de QTc prolongado por lo que, con cautela, pueden seguirse empleando aunque con monitorización estrecha en caso de alargamiento leve de dicho intervalo, para anticiparse a situaciones de mayor riesgo arrítmico (QTc>0,50 seg).

Nuestro estudio presenta varias limitaciones:

En primer lugar, dado que las alteraciones de la conducción aurículo-ventricular en adultos con anti-Ro/SSA son de muy baja incidencia, puede que nuestra serie no cuente con la potencia suficiente para detectar una relación causal.

En segundo lugar, al tratarse de un estudio transversal de cohortes, carecemos de un seguimiento longitudinal que nos permita establecer, a largo plazo, la trascendencia de las leves alteraciones de la conducción cardiaca detectadas, en especial del intervalo QT, en pacientes adultos con anti-Ro52 positivo y si éstas pueden llegar a tener en algún momento significación clínica. La información procedente de otras series de mayor tamaño muestral parece confirmar que aunque, con baja incidencia, la asociación es trascendente.

Aunque la clasificación de los pacientes en cohortes según su *status* frente a anti-Ro52 les homogeneiza respecto a la variable principal de estudio, los pacientes difieren en cuanto a la EAS de fondo asociada. Esto dificulta, por disponerse en algunas sí y en otras no de escalas estandarizadas para evaluar comparativamente el grado de actividad clínica y el daño crónico asociada a la enfermedad y valorar su influencia en el desarrollo de alteraciones electrocardiográficas. Así mismo, no se ha recogido la duración de la exposición ni la dosis promedio de corticoides empleados en la atención de los pacientes, ya que sólo se registró dicotómicamente su empleo o no en el momento de la realización del ECG. Es por ello que el daño crónico microvascular descrito por la exposición crónica a corticoides y su asociación con los trastornos de la conducción cardiaca, no ha sido adecuadamente estimado en nuestro estudio. De forma indirecta, al detectarse relación entre el empleo de fármacos biológicos y el desarrollo de alteraciones de la conducción aurículo-ventricular podría intuirse que los

pacientes con más actividad clínica sostenida que precisan alcanzar este escalón terapéutico, podrían haber acumulado más cantidad de corticoides a largo plazo y que el daño microvascular asociado a éstos las explicara.

Finalmente, en nuestros pacientes la evaluación cardiológica inicial consistió únicamente en la revisión de su historial médico y la realización de un ECG de superficie. A diferencia de otros estudios como el de Villuendas *et al.* [30] donde la evaluación se completó con un ecocardiograma y un ECG-Holter de 24h, puede que algún paciente presentara algún grado de cardiopatía estructural subclínica que no hubiera sido detectada, infraestimando la relación real entre las alteraciones de la conducción y la existencia de cardiopatía subyacente.

Por el contrario, entre sus fortalezas, conviene resaltar:

Todos los pacientes comparten un trasfondo inflamatorio crónico asociado a la EAS de base por lo que no existen diferencias en la probabilidad de daño microvascular asociado a inflamación crónica que podían encontrarse en otras series de pacientes con anti-Ro/SSA que incluían tanto portadores asintomáticos como con EAS asociada.

La búsqueda de pacientes basándose en el *status* inmunológico, más que en la EAS asociada ha permitido alcanzar un mayor tamaño muestral que en otras series precedentes, siendo la mayor publicada hasta la fecha en nuestro país, lo que permite una mejor evaluación de complicaciones de baja incidencia.

La flexibilización de los criterios de inclusión permitiendo la participación de pacientes con cardiopatía de base, expuestos a fármacos que alteran la despolarización como la repolarización miocárdica, siendo su influencia controlable mediante estudios de regresión multivariante, permiten evaluar mejor la interacción del *status* portador de anti-Ro52 con otros factores de riesgo clásico de QT largo.

En conclusión, en una serie de práctica clínica diaria de adultos con EAS, aproximadamente un tercio de los pacientes presentaban anomalías de la conducción, especialmente intraventriculares y del intervalo QT. La probabilidad de detectar anomalías del intervalo QT en pacientes portadores de anti-Ro/SSA, es específica de los anti-Ro52 y no hemos detectado relación con la fuerza de los títulos, la duración de la positividad ni la existencia de doble o triple positividad. Tampoco se relaciona con fármacos cardiológicos, antipalúdicos o exposición activa a corticoides. Su efecto se puede potenciar por la diabetes mellitus y los fármacos que alargan el QT. En cuanto a los trastornos de la conducción aurículo-

ventricular, mucho menos frecuentes, no hemos encontrado asociación en nuestro estudio con los anti-Ro52 aunque la experiencia clínica acumulada lo sustenta. No parece justificado un *screening* generalizado mediante ECG de superficie en pacientes con anti-Ro52 para la detección precoz de alteraciones de la conducción aurículo-ventricular, si bien puede ser aconsejable realizar revisiones ECG periódicas para detectar un síndrome de QT largo, especialmente en pacientes con diabetes y exposición a fármacos relacionados. Un seguimiento prospectivo de los pacientes con anti-Ro52 en los que se han identificado anomalías electrocardiográficas ayudaría a concretar mejor la trascendencia clínica a largo plazo de dichos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bielsa Masdeu AM. Anticuerpos anti-Ro/SSA. In: Anticuerpos. Guía rápida. Madrid: Ergon; 2010. page 91–2.
2. Mahou Rodríguez M, Sánchez-Ramón S, Longo López FJ. Anticuerpos antinucleares. In: Autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Madrid: Ergon; 2012. page 37–75.
3. McCuistion C, Schoch E. Possible discoid lupus erythematosus in newborn infant: report of a case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in mother. *AMA. Arch. Derm. Syphilol.* 1954;70:782.
4. Derdulska JM, Rudnicka L, Szykut-Badaczewska A, Mehrholz D, Nowicki RJ, Barańska-Rybak W, et al. Neonatal lupus erythematosus – practical guidelines. *J. Perinat. Med.* 2021;49:529–38.
5. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: A prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1832–5.
6. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: A prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J. Pediatr.* 2003;142:678–83.
7. Brucato A, Cimaz R, Caporali R, Ramoni V, Buyon J. Pregnancy Outcomes in Patients with Autoimmune Diseases and Anti-Ro/SSA Antibodies. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2011;40:27–41.
8. Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis Res. Ther.* 2012;14:208.
9. García Aparicio ÁM. Bloqueo aurículo-ventricular congénito: el punto de vista del reumatólogo. Cuadernos de estimulación cardíaca. Bloqueo AV en el paciente pediátrico : 5 (13): 19-22. *Cuad. Estimul. Card.* 2012;5:19–22.
10. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:130–7.
11. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009;5:139–48.
12. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015;11:301–12.
13. Hu K, Qu Y, Yue Y, Boutjdir M. Functional Basis of Sinus Bradycardia in Congenital Heart Block. *Circ. Res.* 2004;94.
14. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat. Rev. Immunol.* 2019;19:63–4.
15. Qu Y, Xiao G-Q, Chen L, Boutjdir M. Autoantibodies from Mothers of Children with

- Congenital Heart Block Downregulate Cardiac L-type Ca Channels. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001;33:1153–63.
16. Clancy RM. Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA/Ro and -SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *J. Clin. Invest.* 2006;116:2413–22.
 17. Miranda-Carús M-E, Askanase AD, Clancy RM, Di Donato F, Chou T-M, Libera MR, et al. Anti-SSA/Ro and Anti-SSB/La Autoantibodies Bind the Surface of Apoptotic Fetal Cardiocytes and Promote Secretion of TNF- α by Macrophages. *J. Immunol.* 2000;165:5345–51.
 18. Xiao G-Q, Hu K, Boutjdir M. Direct Inhibition of Expressed Cardiac L- and T-Type Calcium Channels by IgG From Mothers Whose Children Have Congenital Heart Block. *Circulation* 2001;103:1599–604.
 19. Jobling K, Rajabally H, Ng W-F. Anti-Ro antibodies and complete heart block in adults with Sjögren's syndrome. *Eur. J. Rheumatol.* 2018;5:194–6.
 20. Clowse MEB, Eudy AM, Kiernan E, Williams MR, Bermas B, Chakravarty E, et al. The prevention, screening and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: a survey of provider practices. *Rheumatology* 2018;57:9–17.
 21. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac arrhythmias in the adult: facts and hypotheses. *Scand. J. Immunol.* 2010;72:213–22.
 22. Lazzerini PE, Capecchi PL, Acampa M, Morozzi G, Bellisai F, Bacarelli MR, et al. Anti-Ro/SSA-associated corrected QT interval prolongation in adults: The role of antibody level and specificity. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011;63:1463–70.
 23. Villuendas R, Olivé A, Juncà G, Salvador I, Martínez-Morillo M, Santos-Pardo I, et al. Autoimmunity and Atrioventricular Block of Unknown Etiology in Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:1335–6.
 24. Yue Y, Castrichini M, Srivastava U, Fabris F, Shah K, Li Z, et al. Pathogenesis of the Novel Autoimmune-Associated Long-QT Syndrome. *Circulation* 2015;132:230–40.
 25. Nakamura K, Katayama Y, Kusano KF, Haraoka K, Tani Y, Nagase S, et al. Anti-KCNH2 Antibody-Induced Long QT Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:1808–9.
 26. Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br. J. Sports Med.* 2009;43:657–62.
 27. Lazzerini PE, Cevenini G, Qu YS, Fabris F, El-Sherif N, Acampa M, et al. Risk of QTc Interval Prolongation Associated With Circulating Anti-Ro/SSA Antibodies Among US Veterans: An Observational Cohort Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10.
 28. Bergfeldt L. HLA-B27-Associated Cardiac Disease. *Ann. Intern. Med.* 1997;127:621.
 29. Scott JS, Maddison PJ, Taylor P V., Esscher E, Scott O, Skinner RP. Connective-Tissue Disease, Antibodies to Ribonucleoprotein, and Congenital Heart Block. *N. Engl. J. Med.* 1983;309:209–12.
 30. Villuendas R, Martínez-Morillo M, Juncà G, Teniente-Serra A, Diez C, Heredia S, et al. Usefulness of cardiac screening in patients with systemic lupus erythematosus and anti-Ro/SSA antibodies. *Lupus* 2021;30:1596–602.
 31. Yu H, Zhang L, Liu J, Liu Y, Kowey PR, Zhang Y, et al. Acquired long QT syndrome in hospitalized patients. *Hear. Rhythm* 2017;14:974–8.
 32. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. The relation between QTc interval

- prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia* 1999;42:68–75.
33. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, et al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;142.
 34. Tam WK. Association of Anti-Ro/Sjögren's syndrome type A Antibodies and Complete Atrioventricular Block in an Adult With Sjögren's Syndrome. *Arch. Rheumatol.* 2018;33:225–9.
 35. Lazzarini PE, Brucato A, Capecchi PL, Baldi L, Bacarelli MR, Nucci C, et al. Isolated atrioventricular block of unknown origin in the adult and autoimmunity: diagnostic and therapeutic considerations exemplified by 3 anti-Ro/SSA-associated cases. *Hear. Case Reports* 2015;1:293–9.
 36. Saribayev M, Tufan F, Oz F, Erer B, Ozpolat T, Ozturk GB, et al. Corticosteroid treatment normalizes QTc prolongation and improves heart block in an elderly patient with anti-Ro-positive systemic lupus erythematosus. *Aging Clin. Exp. Res.* 2014;26:337–9.
 37. Santos-Pardo I, Martínez-Morillo M, Villuendas R, Bayes-Genis A. Anti-Ro Antibodies and Reversible Atrioventricular Block. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:2335–7.
 38. Sung MJ, Park S-H, Kim S-K, Lee Y-S, Park C-Y, Choe J-Y. Complete Atrioventricular Block in Adult Sjögren's Syndrome with Anti-Ro Autoantibody. *Korean J. Intern. Med.* 2011;26:213.
 39. Arce-Salinas CA, Carmona-Escamilla MA, Rodríguez-García F. Complete atrioventricular block as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009;27:344–6.
 40. Yavasoglu I, Kadikoylu G, Bolaman Z. Adult systemic lupus erythematosus and secondary atrioventricular block. *J. Electrocardiol.* 2007;40:S26–7.
 41. Lim L, Joshua F. Resolution of complete heart block after prednisolone in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:561–3.
 42. Liautaud S, Khan AJ, Nalamasu SR, Tan IJ, Onwuanyi AE. Variable atrioventricular block in systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* 2005;24:162–5.
 43. Comín-Colet J, Sánchez-Corral MA, Alegre-Sancho JJ, Valverde J, López-Gómez D, Sabaté X, et al. Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus and recent onset of hydroxychloroquine therapy. *Lupus* 2001;10:59–62.
 44. Baumgart DC, Gerl H, Dorner T. Complete heart block caused by primary Sjogren's syndrome and hypopituitarism. *Ann. Rheum. Dis.* 1998;57:635–635.
 45. Lee LA, Pickrell MB, Reichlin M. Development of complete heart block in an adult patient with Sjögren's syndrome and anti-Ro/SS-A autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1427–9.
 46. Mevorach D, Raz E, Shalev O, Steiner I, Ben-Chetrit E. Complete heart block and seizures in an adult with systemic lupus erythematosus: A possible pathophysiologic role for anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 1993;36:259–62.
 47. Martínez-Costa X, Ordi J, Barberá J, Selva A, Bosch J, Vilardell M. High grade atrioventricular heart block in 2 adults with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1991;18:1926–8.
 48. Logar D, Kveder T, Rozman B, Dobovisek J. Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adultswith systemic lupus

- erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 1990;49:627–9.
49. Bilazarian SD, Taylor AJ, Brezinski D, Hochberg MC, Guarnieri T, Provost TT. High-grade atrioventricular heart block in an adult with systemic lupus erythematosus: The association of nuclear RNP (U1 RNP) antibodies, a case report, and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1170–4.
 50. Maier WP. Complete Heart Block as the Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *Arch. Intern. Med.* 1987;147:170.
 51. Behan WM, Aitchison M, Behan PO. Pathogenesis of heart block in a fatal case of dermatomyositis. *Br. Heart J.* 1986;56:479–82.
 52. Pisoni CN, Reina S, Arakaki D, Eimon A, Carrizo C, Borda E. Elevated IL-1 β levels in anti-Ro/SSA connective tissue diseases patients with prolonged corrected QTc interval. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015;33:715–20.
 53. Massie C, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, Huynh T, Fritzler MJ, et al. Absence of an association between anti-Ro antibodies and prolonged QTc interval in systemic sclerosis: a multicenter study of 689 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014;44:338–44.
 54. Nomura A, Kishimoto M, Takahashi O, Deshpande GA, Yamaguchi K, Okada M. Prolongation of heart rate-corrected QT interval is a predictor of cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 2014;34:643–7.
 55. Bourré-Tessier J, Clarke AE, Huynh T, Bernatsky S, Joseph L, Belisle P, et al. Prolonged corrected QT interval in anti-Ro/SSA-positive adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011;63:1031–7.
 56. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Bellisai F, Selvi E, Acampa M, et al. Comparison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease. *Am. J. Cardiol.* 2007;100:1029–34.
 57. Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR. Adult heart block is associated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol.* 2005;34:383–6.
 58. Behan WM, Behan PO, Gairns J. Cardiac damage in polymyositis associated with antibodies to tissue ribonucleoproteins. *Heart* 1987;57:176–80.

ANEXOS

ANEXO 1. Resumen de publicaciones que relacionan anti-Ro/SSA y bloqueos aurículo-ventriculares en el adulto.

| Publicación (año) | Grado BAV | Sexo | Edad | EAS | Síntomas | Tratamiento | Resultado |
|----------------------------|---|------|------|---------|------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Jobling (2018) [19] | 3º grado | F | 44 | Sjögren | Disnea | Marcapasos | Asintomática |
| Tam (2018) [34] | 3º grado | F | 57 | Sjögren | Disnea Presíncope | Marcapasos | Asintomática |
| Lizzerini (2015) [35] | 3º grado | F | 29 | No EAS | DT Síncope | Corticoides Azatioprina | Resolución |
| Saribayev (2014) [36] | 2º grado Möbitz I | M | 77 | LES | Disnea Edemas | Corticoides | Bloqueo 1º grado |
| Santos-Pardo (2013) [37] | 3º grado | F | 26 | No EAS | Síncope | Corticoides | Resolución |
| Sung (2011) [38] | 2º (2:1) y 3º grado | F | 49 | Sjögren | Disnea | Marcapasos | Asintomática |
| Arce-Salinas (2009) [39] | 3º grado | F | 19 | LES | Epilepsia | Marcapasos | Sintomatología EAS |
| Yavasoglu (2007) [40] | 2º grado Mobitz I | F | 59 | LES | Astenia | Corticoides | Resolución |
| Lim (2005) [41] | 3º grado | F | 59 | LES | Disnea | Corticoides | Resolución |
| Liautaud (2005) [42] | 2º grado Mobitz I | M | 45 | LES | No | Corticoides | Bloqueo 1º grado |
| Comín-Colet (2001) [43] | 2º grado Mobitz II | F | 40 | LES | Presíncope | Corticoides Retirada HCQ | Resolución |
| Baumgart (1998) [44] | 3º grado | F | 76 | Sjögren | Síncope | Corticoides HCQ | Resolución |
| Lee (1996) [45] | 3º grado | F | 39 | Sjögren | Presíncope | Marcapasos | Sintomatología EAS |
| Mevorach (1993) [46] | 3º grado | F | 29 | LES | Síncope | Marcapasos | Sintomatología EAS |
| Martínez-Costa (1991) [47] | 3º grado | F | 39 | LES | Síncope | Marcapasos | - |
| Logar (1990) [48] | 8 pacientes anti-Ro+ presentaron alteraciones de la conducción cardiaca (BAV de 1º grado, BRD y HBAI) | | | | | | |
| Bilazarian (1989) [49] | 3º grado | F | 42 | LES | Presíncope | Corticoides | Resolución |
| Maier (1987) [50] | 3º grado | F | 27 | LES | DT | Marcapasos temporal | Asintomática |
| Behan (1986) [51] | BRD | F | 59 | DM | Debilidad, Mialgias | Corticoides | ICC Muerte |

BAV: bloqueo aurículo-ventricular, **EAS:** enfermedad autoinmune sistémica, **F:** sexo femenino, **M:** sexo masculino, **DT:** dolor torácico, **LES:** lupus eritematoso sistémico, **HCQ:** hidroxiclороquina, **BRD:** bloqueo de rama derecha, **HBAI:** hemibloqueo anterior de rama izquierda, **DM:** dermatomiositis, **ICC:** insuficiencia cardiaca congestiva.

ANEXO 2. Resumen de publicaciones que evalúan la asociación entre anticuerpos anti-Ro/SSA y trastornos del intervalo QT en el adulto.

| Estudio (año) | Enfermedad | Tamaño muestral | Anti-Ro+ (%) | Test | Resultados |
|----------------------------|--------------|-----------------|--------------------------|---|---|
| Lazzerini (2021) [27] | No EAS | 7339 | 612 (8,3) | ECG | Alargamiento QTc en anti-Ro+ Sinergia con otros FR de QTcL |
| Villuendas (2021)[30] | LES | 145 | 49 (32) | ECG ECO ECG-Holter 24 h | No diferencias significativas entre anti-Ro + y - |
| Pisoni (2015) [52] | EAS | 73 | 55 (75) | ECG | No diferencias en QTc entre anti-Ro + y - |
| Massie (2014) [53] | ES | 689 | 148 (21,5) | ECG | No diferencias en QTc entre anti-Ro + y - |
| Nomura (2014) [54] | LES | 91 | 43 (47,7) | ECG | Mayor % de anti-Ro/SS-A + si QTc alargado (NS) |
| Villuendas (2014) [23] | No EAS | 19 | | Marcapasos por BAV de causa desconocida: 2 casos (10,5%) son anti-Ro + | |
| Bourré-Tessier (2011) [55] | LES | 150 + 278 | 57 (38,0) + 113(41,0) | ECG | Asociación entre anti-Ro + y QTc prolongado |
| Lazzerini (2011) [22] | EAS | 49 | 25 (51) | ECG | Asociación anti-Ro + y QTc prolongado Relación con títulos de anti-Ro |
| Lazzerini (2007) [56] | EAS | 46 | 26 (56,5) | ECG-Holter 24h | En anti-Ro + mayor frecuencia de QTc alargado y arritmias ventriculares complejas |
| Lodde (2005) [57] | Sjögren | 51 | 45 (88,2) | ECG | No asociación entre anti-Ro + y PR alargado (sí con anti-La/SSB) |
| Logar (1990) [48] | LES | 67 | 36 (53,7) | ECG y/o ECO | Asociación entre anti-Ro + y alt. conducción o miocarditis |
| Behan (1987) [58] | Polimiositis | 55 | 33 (60) | ECG | Mayor proporción de anti-Ro+ en grupo con alteraciones de la conducción |

EAS: enfermedad autoinmune sistémica, **ECG:** electrocardiograma, **QTc:** intervalo QT corregido por frecuencia cardiaca, **FR de QTcL:** factores de riesgo de QTc alargado, **LES:** lupus eritematoso sistémico, **ECO:** ecocardiograma, **ES:** esclerosis sistémica, **NS:** p-valor>0,05, **BAV:** bloqueo aurículo-ventricular.

ANEXO 3. Variables de estudio.

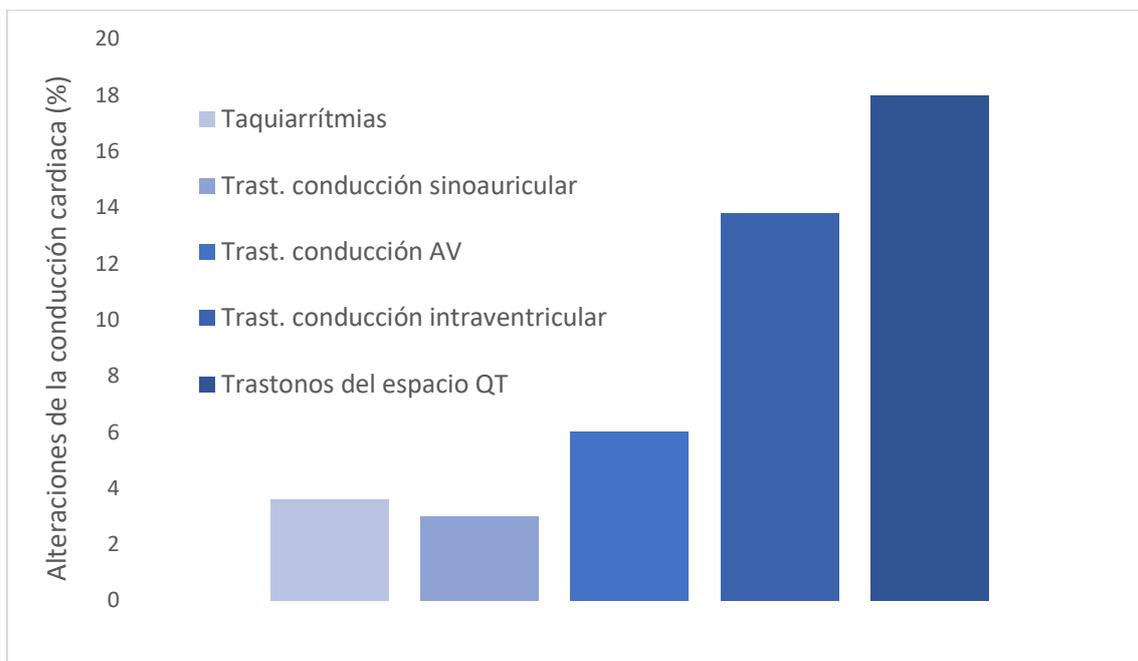
| | | |
|--|--|--|
| Variables epidemiológicas | Patología tiroidea | Antihistamínicos |
| Edad | Enfermedades de depósito | F que alteran conducción |
| Sexo | Cáncer | Perfil inmunológico |
| Raza | Información sobre EAS | Ac antiRo 60 (positividad, intensidad y tiempo desde 1º positividad) |
| Antecedentes familiares y personales | EAS padecida | Ac antiRo 52 (positividad, intensidad y tiempo desde 1º positividad) |
| Antecedentes familiares (cardiopatía hereditaria, EAS en progenitores) | Tiempo desde diagnóstico | Ac antiLa (positividad, intensidad y tiempo desde 1º positividad) |
| Tabaquismo | Tratamientos farmacológicos activos | Ac antiANA |
| Alcoholismo | Corticoides | Ac antiDNA nativo |
| Drogas de abuso | Antimaláricos | Ac antiRNP |
| HTA | Inmunosupresores | Ac antiSM |
| Diabetes mellitus | Biológicos | Ac antiJo1 |
| Dislipemia | β-bloqueantes | Ac anti-histonas |
| Cardiopatía (isquémica, valvular...) | Antagonistas del Ca no dihidropiridínicos | Ac antiScl70 |
| Enfermedades respiratorias crónicas | Antiarrítmicos | Ac anti-centrómero |
| Insuficiencia renal crónica (FGE<60 ml/min) | Antidepresivos tricíclicos | Factor reumatoide |
| Alteraciones hidroelectrolíticas | Antipsicóticos | Niveles de complemento sérico |

ANEXO 4. Anticuerpos anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La/SSB: positividad, fuerza de los títulos y tiempo desde la primera positividad.

| | Positividad para anticuerpos (%) | Positividad fuerte anticuerpos (%) | Años desde primera positividad (RIQ) |
|-----------|---|---|---|
| Anti-Ro60 | 90 (53,9) | 62 (37,1) | 6 (10) |
| Anti-Ro52 | 101 (60,5) | 72 (43,1) | 6 (9) |
| Anti-La | 45 (26,9) | 24 (14,4) | 6 (11) |

RIQ: rango intercuartílico

ANEXO 5. Alteraciones de la conducción cardiaca encontradas (n=57).

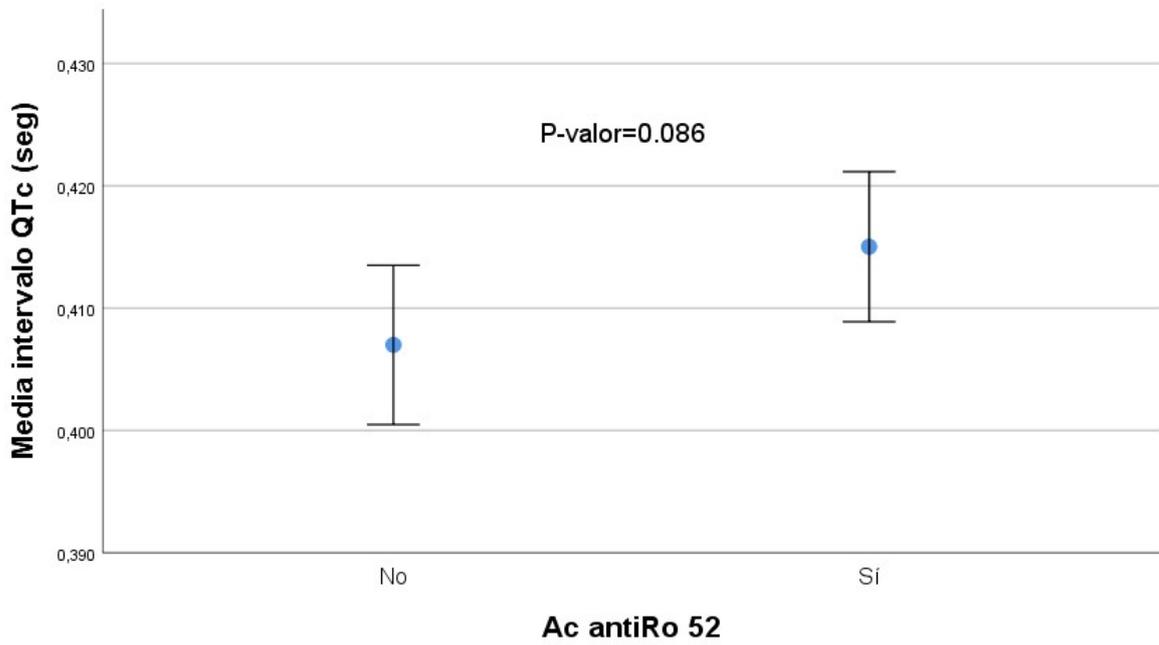


ANEXO 6. Variables analizadas en la serie grupal y según la positividad de anti-Ro52.

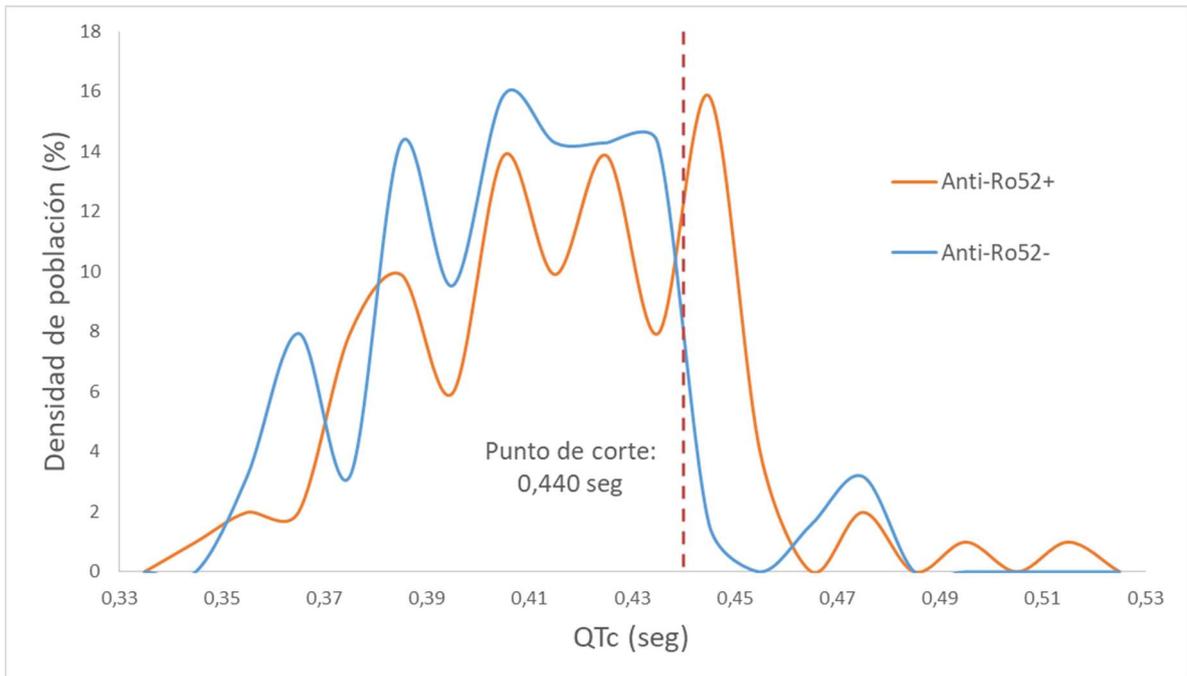
| | Serie global (n=167) | Anti-Ro52 + (n=101) | Anti-Ro52 - (n=66) | p-valor |
|--|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------|
| Edad años (DE) | 59,19 (12,8) | 60,21 (13,4) | 57,62 (11,7) | NS |
| Sexo mujer n (%) | 140 (83,8) | 89 (88,1) | 51 (77,3) | NS |
| Fumador (activo o previo) n (%) | 60 (35,9) | 33 (32,7) | 27 (40,9) | NS |
| HTA n (%) | 53 (31,7) | 31 (30,7) | 22 (33,3) | NS |
| Diabetes n (%) | 14 (8,4) | 7 (6,9) | 7 (10,6) | NS |
| Dislipemia n (%) | 56 (33,5) | 27 (26,7) | 29 (43,9) | 0,021 |
| Cardiopatía n (%) | 16 (9,6) | 9 (8,9) | 7 (10,6) | NS |
| Enf. respiratorias n (%) | 33 (19,8) | 19 (18,8) | 14 (21,4) | NS |
| ERC n (%) | 12 (7,2) | 11 (10,9) | 1 (1,5) | 0,022 |
| Alt. electrolíticas n (%) | 4 (2,4) | 4 (4,0) | 0 (0,0) | NS |
| Enf. tiroidea n (%) | 41 (24,6) | 27 (26,7) | 14(21,2) | NS |
| B-bloqueantes n (%) | 15 (9,0) | 11 (10,9) | 4 (6,1) | NS |
| Calcioantagonistas no- dihidropiridínicos n (%) | 3 (1,8) | 1 (1,0) | 2 (3,0) | NS |
| Otros fármacos n (%) | 31 (18,6) | 18 (17,8) | 13 (19,7) | NS |
| EAS n (%) | | | | |
| -Sjögren | 58 (34,7) | 52 (51,5) | 6 (9,1) | <0,001 |
| -LES y lupus cutáneo | 41 (24,6) | 25 (24,8) | 16 (24,2) | NS |
| -Artritis reumatoide | 38 (22,8) | 12 (11,9) | 26 (39,4) | <0,001 |
| -Esclerodermia | 10 (6,0) | 7 (6,9) | 3 (4,5) | NS |
| -Otras EAS | 39 (23,4) | 21 (20,8) | 18 (27,3) | NS |
| Años enfermedad (RIQ) | 7 (11) | 6 (11) | 9,5 (13) | NS |
| Corticoides n (%) | 50 (29,9) | 23 (22,8) | 27 (40,9) | 0,012 |
| Antimaláricos n (%) | 71 (42,5) | 48 (47,5) | 23 (34,8) | NS |
| IS n (%) | 56 (33,5) | 22 (21,8) | 34 (51,5) | <0,001 |
| Biológicos n (%) | 12 (7,2) | 5 (5,0) | 7 (10,6) | NS |
| Trast. conducción n (%) | 57 (34,1) | 43 (42,6) | 14 (21,2) | 0,006 |
| Trast. conducción sinoauricular n (%) | 5 (3,0) | 4 (4,0) | 1 (1,5) | NS |
| Trast. conducción auriculoventricular n(%) | 10 (6,0) | 7 (6,9) | 3 (4,5) | NS |
| Trast. conducción intraventricular n (%) | 23 (13,8) | 14 (13,9) | 9 (13,6) | NS |
| Trastornos QTc n (%) | 30 (18,0) | 26 (25,7) | 4 (6,1) | 0,001 |
| Taquiarritmias n (%) | 6 (3,6) | 3 (3,0) | 3 (4,5) | NS |
| Intervalo RR seg (DE) | 0,86 (0,01) | 0,84 (0,01) | 0,88 (0,02) | NS |
| Intervalo PQ seg (RIQ) | 0,16 (0,04) | 0,16 (0,04) | 0,16 (0,04) | NS |
| Complejo QRS seg (RIQ) | 0,08 (0,03) | 0,08 (0,02) | 0,08 (0,02) | NS |
| Intervalo QTc seg (DE) | 0,41 (0,002) | 0,41 (0,003) | 0,42 (0,003) | NS |

DE: desviación estándar, **NS:** p-valor >0,05, **HTA:** hipertensión arterial, **ERC:** enfermedad renal crónica, **EAS:** enfermedad autoinmune sistémica, **RIQ:** rango intercuartílico, **IS:** inmunosupresores, **QTc:** intervalo QT corregido, **seg:** segundos.

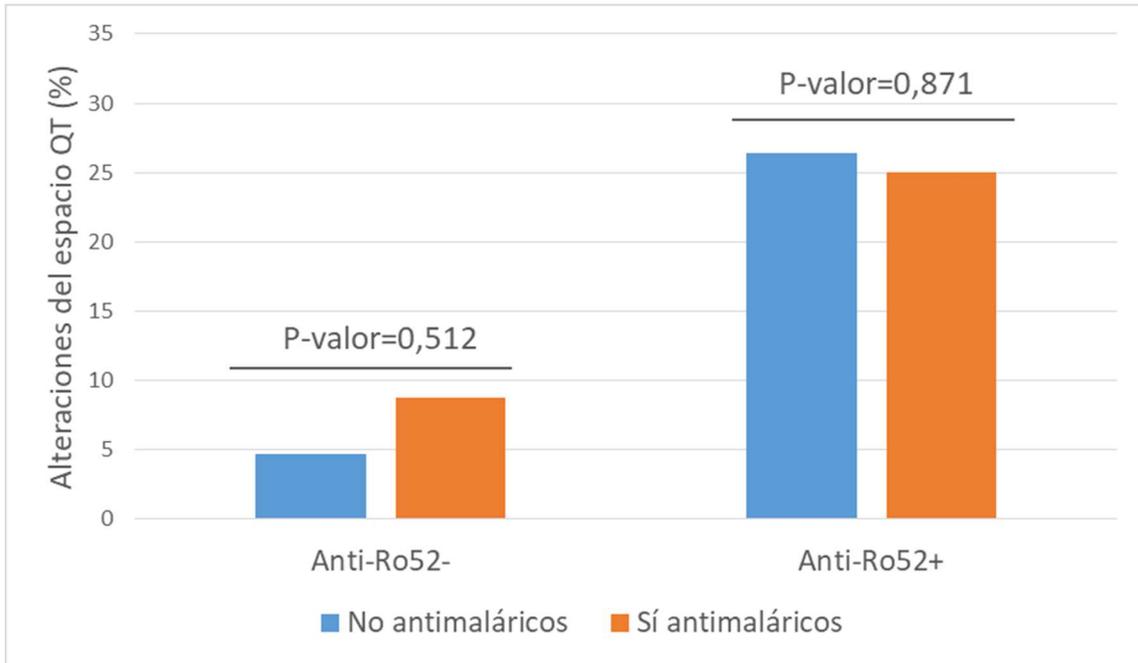
ANEXO 7. Media de intervalo QTc y barras de error con intervalo de confianza del 95% segregado por la presencia de anti-Ro52.



ANEXO 8. Densidad de población según la duración del espacio QTc segregado por la presencia de anti-Ro52.



ANEXO 9. Porcentaje de alteraciones del espacio QT segregado por la presencia de anti-Ro52 y tratamientos con antimaláricos.





Enfermedades autoinmunes sistémicas y alteraciones de la conducción cardiaca: Anticuerpos anti-Ro/SSA



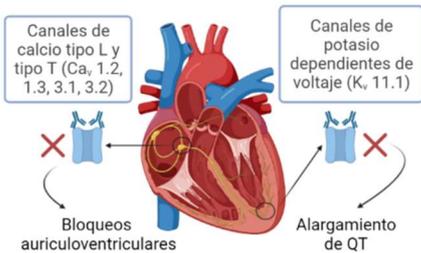
Autor: Javier Gamazo Herrero

Tutor: Roberto González Fuentes

Servicio de Medicina Interna HCUV

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos (AC) anti-Ro/SSA, están presentes en pacientes asintomáticos y con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Su relación causal con los bloqueos aurículo-ventriculares y QT largo congénito está bien definida. En adultos portadores de anti-Ro/SSA, sólo algunas series confirman dicha asociación, por interferencia funcional con los canales de Ca²⁺ y K⁺, por lo que el debate continúa.



MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohortes transversal unicéntrico (HCUV). Se reclutan pacientes con EAS desde la consulta de Reumatología y de Medicina Interna. Se realiza un ECG de 12 derivaciones y un análisis estadístico bi y multivariante (p-valor<0.05, IC 95%).

CONCLUSIONES

En nuestra serie de práctica clínica diaria de pacientes adultos con EAS:

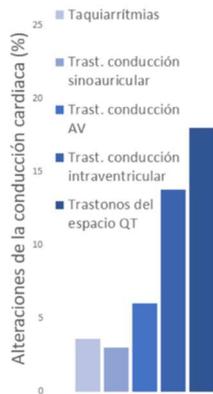
- 1) Los Ac anti-Ro52 se asocian a anomalías de la conducción cardiaca, especialmente alteraciones del espacio QT, potenciada por la coexistencia de diabetes y posiblemente por fármacos productores de QT largo, sin encontrarse asociación con antimaláricos.
- 2) Por su menor frecuencia, no encontramos asociación entre los Ac anti-Ro52 y trastornos de la conducción aurículo-ventricular.
- 3) Es aconsejable la realización de un ECG para detectar un síndrome de QT largo en portadores de Ac anti-Ro52 especialmente diabéticos o expuestos a fármacos de riesgo y su seguimiento periódico en caso positivo.



Bibliografía y material complementario

RESULTADOS

Se reclutaron 167 pacientes, siendo el 54% anti-Ro60+ y el 61% anti-Ro52+. El 84% eran mujeres y la media de edad fue de 59 años. La frecuencia de HTA, DM tipo 2, ERC o patología respiratoria crónica fue del 32%, 8%, 7% y 20%, respectivamente. El 42% recibían antimaláricos. La EAS más representada fue el Sjögren 1°. El 34% de los casos presentó alteraciones de la conducción cardiaca.

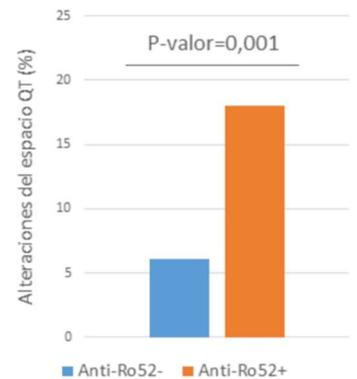


| | Análisis bivariante (p-valor) | Alteración específica conducción cardiaca (p-valor) | Regresión multivariante (p-valor) | Regresión multivariante OR (IC 95%) |
|--------------------|-------------------------------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Edad | 0,010 | Intraventricular (0,001) Alteración QT (0,009) | 0,516 | 1,011 (0,98-1,04) |
| HTA | 0,017 | Intraventricular (0,001) Taquiarritmias (0,026) | 0,289 | 1,55 (0,68-3,53) |
| Diabetes | 0,005 | Intraventricular (0,020) Alteración QT (0,017) | 0,009 | 6,00 (1,56-23,11) |
| Enf. resp. crónica | 0,049 | Intraventricular (0,015) | 0,043 | 2,45 (1,03-5,84) |
| ERC | 0,021 | Auriculo-ventricular (0,001) Alteración QT (0,036) | 0,227 | 2,32 (0,59-9,11) |
| Anti-Ro52+ | 0,005 | Alteración QT (0,003) | 0,004 | 3,19 (1,43-7,13) |

Alteraciones de conducción cardiaca encontradas.

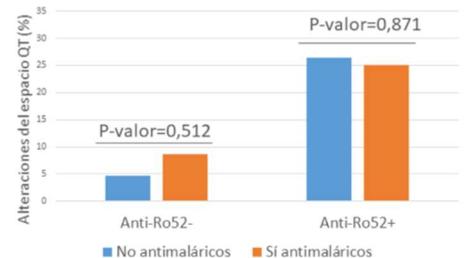
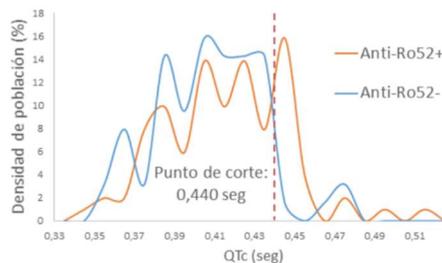
Regresión bi y multivariante de los trastornos de la conducción cardiaca.

| | Regresión bivariante (p-valor) | Regresión multivariante (p-valor) | Regresión multivariante OR (IC 95%) |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Edad | 0,009 | 0,086 | 1,03 (0,99-1,07) |
| Diabetes | 0,017 | 0,03 | 4,48 (1,15-17,38) |
| ERC | 0,036 | 0,519 | 1,56 (0,40-6,10) |
| Anti-Ro60+ | 0,022 | | |
| Anti-Ro52+ | 0,003 | 0,003 | 6,05 (1,81-20,19) |
| Anti-Ro52 positivo fuerte | 0,005 | | |
| Tº anti-Ro52+ | 0,017 | | |



Regresión bi y multivariante para alteraciones del espacio QT.

Alteración del intervalo QTc (>440mseg) segregado por la presencia de anti-Ro52



Densidad de población según la duración del espacio QTc segregado por la presencia de anti-Ro52. P-valor anti-Ro52 + vs -, 0,086.

Alteraciones del espacio QTc (>440mseg) y exposición a antimaláricos.