

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Riesgo cardiometabólico en enfermedades autoinmunes

Sharon Valladares, Jennifer Tricallotis, Daniel Freire, Harold Alexander

Sandoz Ecuador

Cardiometabolic risk in autoimmune diseases

PALABRAS CLAVE

Atherosclerosis prematura, enfermedad ateromatosa precoz, lupus eritematoso sistémico, inflamación, artritis reumatoidea, autoinmunidad

KEYWORDS

Premature atherosclerosis, early atheromatous disease, systemic lupus erythematosus, inflammation, rheumatoid arthritis

CORRESPONDENCIA

Jennifer Tricallotis
jennifer.tricallotis@sandoz.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RECONOCIMIENTO / FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este estudio se condujo sin el respaldo de fuentes de financiamiento externas.

RESUMEN

Introducción: El riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), está aumentado en pacientes portadores de enfermedades autoinmunes. El propósito es examinar los principales datos sobre factores de riesgo cardiovascular en condiciones autoinmunes, su fisiopatología y los abordajes recomendados para este grupo de pacientes.

Materiales y métodos: Se realiza una revisión sistemática cualitativa, mediante una búsqueda de la literatura desde 2015 en adelante, en los buscadores EMBASE, Cochrane, PubMed, LILACs y Google Scholar con el fin de encontrar artículos con palabras clave, incluyendo revisiones bibliográficas, estudios de cohorte, ensayos clínicos controlados y revisiones sistemáticas.

Resultados: En total para esta revisión, ingresaron 54 estudios: 23 revisiones narrativas, 1 revisión sistemática, 9 Revisiones de la literatura, 8 estudios de cohorte, 4 metaanálisis, 4 casos y controles, 1 reporte de caso, 4 documentos de recomendaciones. 19 de las 80 enfermedades autoinmunes identificadas, que están asociadas a mayor riesgo de ECV, debido a disfunción endotelial, inflamación y otros factores. El manejo incluye cribado preventivo y tratamiento temprano. El uso futuro de biomarcadores y inteligencia artificial podría personalizar el tratamiento de estos pacientes. Se insta a más estudios epidemiológicos en Latinoamérica para entender la frecuencia de trastornos cardiovasculares en pacientes autoinmunes.

Conclusiones: El mayor riesgo de ECV de los pacientes con enfermedad autoinmune está asociado con la patología, así como con los tratamientos. Un abordaje que incluya a más de los factores de riesgo tradicionales, otros como genómica y biomarcadores puede ser una alternativa que permita una mejor estratificación y manejo futuro.

ABSTRACT

Introduction: The risk of cardiovascular disease (CVD) is increased in patients with autoimmune diseases. The purpose is to examine the main data on cardiovascular risk factors in autoimmune conditions, their pathophysiology, and the recommended approaches for this group of patients.

Materials and methods: a qualitative systematic review was conducted, through a search of the literature from 2015 onwards, in EMBASE, Cochrane, PubMed, LILACs and Google Scholar search engines to find articles with keywords, including literature reviews, cohort studies, controlled clinical trials and systematic reviews.

Results: In total for this review, 54 studies were entered: 23 narrative reviews, 1 systematic review, 9 literature reviews, 8 cohort studies, 4 meta-analyses, 4 cases and controls, 1 case report, 4 recommendation documents. 19 of the 80 identified autoimmune diseases are associated with increased risk of CVD, due to endothelial dysfunction, inflammation, and other factors. The management includes preventive screening and early treatment. The future use of biomarkers and artificial intelligence could personalize the treatment of these patients. More epidemiological studies are being carried out in Latin America to understand the frequency of cardiovascular disorders in autoimmune patients.

Conclusions: The increased CVD risk of autoimmune patients depends on the pathology as well as the treatments. An approach that includes, in addition to the traditional risk factors, others such as genomics and biomarkers may be an alternative that allows better stratification and future management.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV) a una edad significativamente menor en comparación con pacientes sin estas patologías lo que representa un aumento en los años de vida perdidos y de discapacidad.¹⁻⁴

Ya en el estudio PURE en población general, que incluyó 4 países de América Latina (Colombia, Argentina, Brasil y Chile) se observó en 2022 las ECV como la principal

causa de muerte (31,1%) seguida por el cáncer (30,6%), con una incidencia de 3,34 casos por 1000 persona-años.⁵

Los pacientes con enfermedad autoinmune tienen aproximadamente 1,4-3,6 veces más riesgo de desarrollar una ECV en comparación con pacientes sanos.¹ Si consideramos que las enfermedades autoinmunes afectan a un 4-10% de la población mundial, estamos ante una cantidad considerable de pacientes que tienen o desarrollarán ECV.^{1,6}

El propósito de esta revisión bibliográfica es examinar los principales datos disponibles desde 2015 a la fecha, sobre factores de riesgo cardiovascular en patologías autoinmunes, así como la fisiopatología que acompaña estas alteraciones y los posibles abordajes para este grupo de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

El objetivo del estudio es la revisión sistemática cualitativa de la evidencia existente sobre la asociación de ECV y enfermedades autoinmunes, para lo cual, se examinó la literatura desde 2015 en adelante, en motores de búsqueda: EMBASE, Pubmed, Cochrane, LILACs y Google Scholar, a través de las palabras clave: “enfermedad autoinmune”; “aterosclerosis”; “síndrome metabólico”; “riesgo cardiovascular”; “factores de riesgo de enfermedad cardíaca”.

Adicionalmente, se utilizó ChatGPT para la búsqueda de artículos bajo las mismas palabras clave. En el criterio de selección para la inclusión a la revisión, se utilizaron artículos publicados que respondan al objetivo de la revisión: revisiones bibliográficas previas, estudios de cohorte, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas. Se excluyeron artículos que no respondían al objetivo inicial de la asociación.

Términos MeSh: Enfermedades Autoinmunes (Autoimmune Diseases); Aterosclerosis (Atherosclerosis); Artritis Reumatoide (Arthritis, Rheumatoid); Enfermedades Cardiovasculares (Cardiovascular Diseases).

RESULTADOS

Después de llevar una búsqueda exhaustiva en varias fuentes se encontraron de modo inicial 40 artículos de los cuales por los criterios mencionados se utilizaron 54 estu-

dios: 23 revisiones narrativas, 1 revisión sistemática, 9 Revisiones de la literatura, 8 estudios de cohorte, 4 metaanálisis, 4 casos y controles, 1 reporte de caso, 4 documentos de recomendaciones.

a. La triada cardiovascular en el paciente autoinmune: disfunción endotelial – aterosclerosis – enfermedad cardiovascular

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria, mediada por un proceso inmune, caracterizada por la disfunción en el metabolismo de las lipoproteínas, que lleva a una activación del sistema inmune provocando una proliferación en el tejido celular de músculo liso vascular, estrechamiento arterial y formación de placas de ateroma.^{1,7-9} Esta patología engloba varios aspectos fisiopatológicos genéticos, metabólicos degenerativos e inflamatorios.¹⁰

Los factores de riesgo tradicionales incluyen aquellos descritos en los scores de Framingham (FRS), Evaluación sistemática del Score de riesgo coronario (SCORE) y el algoritmo a 10 años del riesgo aterosclerótico para enfermedad Cardiovascular (ASCVD).¹¹ Sin embargo, ellos no capturan completamente los riesgos asociados con estas enfermedades autoinmunitarias, dado que la inflamación crónica conlleva a otras alteraciones.¹² Ambos (factores tradicionales e inflamación) contribuyen a una mayor carga de ECV.¹³⁻¹⁵

La hipótesis autoinmune de la aterosclerosis sugiere que el sistema inmunológico está involucrado en su desarrollo.¹⁶ La aterosclerosis prematura se considera un estadio preclínico de disfunción endotelial, así como de rigidez vascular de las enfermedades autoinmunes.¹⁷

Señales de actividad inmunológica fueron identificadas en las lesiones ateroscleróticas, lo que podría ser causado por autoantígenos en las fases tempranas de la enfermedad.¹⁶ La producción elevada de TNF- α , IL-2, IL-6, IL-17 acciona una respuesta inflamatoria elevada, favoreciendo la migración, activación, proliferación celular y constitución de células espumosas, estrías grasas y estimulando la formación de la placa ateromatosa.⁸

La formación de la placa inicia cuando los LDLs retenidos en el espacio subendotelial, son oxidados y capturados por los monocitos diferenciados (macrófagos) y por las células de músculo liso vascular permitiendo la constitución de células espumosas.^{8,18} A su vez la infiltración de lípidos, la adhesión leucocitaria, activación plaquetaria, el estrés oxidativo y otros factores que conducen al inicio de

una respuesta inflamatoria permitiendo la formación de la estría grasa.^{8,18}

La acumulación de colesterol en el espacio subendotelial estimula a la creación de cristales de colesterol que contribuirá a la formación de la placa ateromatosa.^{8,18,19} En la placa ateromatosa se podrán diferenciar dos partes: una más externa llamada capa fibrosa y una más interna o núcleo lipídico.^{8,18,19}

Se considera que una placa ateromatosa es vulnerable cuando la lesión presenta un núcleo amplio con una capa fibrosa fina y una respuesta inflamatoria aumentada.^{8,18,19} Cuando esta placa se rompe, el contenido interno se expone a la luz sanguínea generando una activación de la cascada de coagulación con el fin de cubrir la lesión generada.^{8,18,19} A pesar de que el propósito de este proceso es de cubrir la lesión generada lo que realmente genera es la expansión de la placa ateromatosa hacia la luz del vaso generando disminución del espacio intravascular.^{8,18,19} A medida que la placa ateromatosa crece, aumenta el riesgo de obstrucción del flujo sanguíneo, ruptura de la placa ateromatosa y finalmente de un evento cardiovascular.^{8,18,19} A esto se añade la actividad inmunológica, que conlleva a la observación que, de 80 enfermedades Autoinmunes identificadas, 19 de ellas están asociadas a diferentes ECV, las diferencias de cada una pueden arrojar luz sobre los mecanismos generales de ECV en la población afectada, e incluso evaluar otras que se tengan a nivel de la población general.⁹ La aterosclerosis es una condición inflamatoria, donde la inmunidad juega un rol importante.¹⁵ Sin olvidar que la vasculopatía es una característica importante de las enfermedades inflamatorias crónicas sistémicas y se asocian con mayor riesgo cardiovascular.²⁰

b. La enfermedad cardiovascular en la Artritis Reumatoidea (AR)

La ECV representa una de las principales razones de fallecimiento en pacientes que padecen AR, causando aproximadamente 39.6% de muertes.²¹ Las personas con AR presentan 48% mayor probabilidad de presentar eventos cardiovasculares y 50% mayor incidencia de ECV relacionada a mortalidad.^{21,22} Se ha evidenciado que la presencia de comorbilidades de riesgo cardiovascular ha sido mayor en individuos con AR.²³

En cuanto a la aterosclerosis temprana en la AR, ésta se encuentra estrechamente vinculada al incremento de la producción de citocinas proinflamatorias, y puede manifestarse incluso cuando los factores de riesgo cardiovas-

cular convencionales no están presentes.²⁴ Es posible que no sea la inflamación en general, sino componentes específicos, los que desempeñen un papel en el proceso de desarrollo de la aterosclerosis en el contexto de la AR.^{24,25}

Estos componentes específicos de AR se producen por la interacción de factores tradicionales de riesgo cardiovascular, la inflamación crónica y la presencia de TNF- α , IL-6 e IL-17, que participan en la creación de placas ateroscleróticas y a la disfunción endotelial en pacientes con AR.^{7,26,27}

La IL-1 β , IL-6, TNF- α , proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, péptido natriurético, troponina cardiaca, se han propuesto como predictores útiles del riesgo de ECV en estos pacientes.²⁸ Además, se han identificado células T nulas CD4+CD28-, que están relacionadas con un mayor riesgo de ECV en la AR.²⁹ Y se han identificado marcadores como GlycA que rastrea la inflamación sistémica y vascular en pacientes con inflamación crónica y enfermedades autoinmunes.²⁸

Tabla 1. Citocinas proinflamatorias y su relación con ECV en AR.^{7,9}

Citocina proinflamatoria	Efecto en AR
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	Resistencia a la insulina
TNF- α , la interleucina-6 (IL-6) y la IL-17	Inflamación articular
IL-6	Acelera la aterosclerosis
Factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP	Altera la función endotelial y otros factores de riesgo de ECV.
Proteína C reactiva (PCR)	Daño endotelial: inhibición del óxido nítrico, aumento de endotelina-1.

Realizado por: Autores

Se ha encontrada asociación entre la disfunción endotelial y la desestabilización de las placas ateroscleróticas con proteínas anticarbamiladas (CarP) y los aductos anti-malondialdehído- acetaldehído (MAA), que son anticuerpos presentes en pacientes con AR.⁷ Estas interacciones, promueven la formación de placas ateroscleróticas al aumentar las moléculas de adhesión a nivel de las células endoteliales, la agregación plaquetaria y alteran el equilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes.¹⁶

Por estas razones, es evidente que la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, son más frecuentes en los pacientes con AR. El perfil de dislipidemia en ellos pasa por una dislipidemia que promueve la formación de placa aterosclerótica, caracterizada por:¹⁶

- Bajos niveles de colesterol HDL y LDL,
- Triglicéridos elevados.
- Niveles altos de HDL oxidado (promueve oxidación LDL).

Aunque los pacientes con AR presentan un riesgo elevado de eventos cardiovasculares, este es menor al de los pacientes con LES.⁷

c. La enfermedad cardiovascular en Lupus Eritematoso Sistémico

Los pacientes con LES tienen entre 2 y 10 veces más riesgo de presentar ECV cuando se contrasta con la población en general.³⁰ Los pacientes con LES presentan entre 1.5 a 3 veces mayor riesgo de mortalidad cardiovascular al contrastar con la población general.³⁰ Quienes padecen LES presentan un riesgo absoluto a 10 años de desarrollar insuficiencia cardiaca de 3,71% comparado con una incidencia en la población general de 1,94%.³¹ Los individuos que padecen LES están predispuestos a la formación de placa aterosclerótica en arterias carótidas y a medida que avanza la enfermedad aumentan los eventos cardiovasculares.³²

Urowitz y sus colegas delinearon un patrón en la tasa de mortalidad de los pacientes con LES donde describe dos picos de alta mortalidad en los pacientes, el primero dentro del primer año de diagnóstico, que se explica debido a la actividad de la enfermedad e infecciones, seguido de un segundo punto máximo cinco años después del diagnóstico mismo que se atribuye a ECV. Se cree que este riesgo elevado se puede atribuir a la enfermedad por sí misma y a diferentes factores relacionados al tratamiento.³³ Dentro de los factores de riesgo no tradicionales encontramos a la inflamación, la actividad de la enfermedad y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.³¹ Esto en parte explica el incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con LES.³¹ Ya que, se ha evidenciado que los individuos con la condición presentan además riesgo aumentado de insuficiencia cardiaca y de mortalidad.³⁴ Se espera que a futuro las terapias se puedan desarrollar enfocadas en las causas de inflamación e de activación inmune en las ECV.³¹

En el LES, los pacientes presentan una menor carga inflamatoria clásica en comparación con la AR u otras poblaciones.³⁰ La aterosclerosis se desarrolla o progresa en aproximadamente el 10% de los pacientes con LES cada año, especialmente en aquellos de mayor edad y con una enfermedad más prolongada, lo que sugiere que la exposición crónica a la desregulación inmune en el LES promueve la aterosclerosis.¹⁰

LES aumenta el riesgo de aterosclerosis, convirtiendo a las ECV en la mayor preocupación para la salud de los pacientes con esta enfermedad autoinmune.^{26,35} Existen ciertos factores de riesgo cardiovasculares específicos factores genéticos, la dislipidemia, la disfunción adipositaria, y la nefritis lúpica.²⁹ Se enlista en la siguiente tabla, los factores de riesgo que interactúan para desencadenar ECV en individuos con LES.

Fisiopatología de la ECV en LES: La fisiopatología incluye un proceso de aterosclerosis prematura en LES, por la permanencia continua de anticuerpos anti-dsDNA la que se asocia a daño endotelial y dislipidemia.^{36,37} Los Anticuerpos anti-Nucleares (ANA) secretados se relacionan con la formación de placas ateromatosas y a la actividad de la patología.³⁶

Se enlista en la siguiente tabla (Tabla 3), la función de las citocinas producidas, que interactúan para desencadenar ECV en pacientes con LES:

Se plantea que la activación anormal de las células endoteliales lleva a un aumento en la liberación de citocinas que atraen monocitos y estimulan la formación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas.³⁹ Estas LDL oxidadas luego se unen al receptor 1 de lipoproteínas de

baja densidad oxidadas similares a lectinas (LOX-1), un receptor con propiedades proinflamatorias.³⁹

Además de los factores mencionados, los autoanticuerpos presentes en el LES, como los anticuerpos antifosfolípidos (APL) y otros autoanticuerpos contra proteínas reguladoras en el ciclo aterogénico, pueden contribuir a la ECV.^{10,36} Por ejemplo, los anticuerpos contra el HDL y Apo A-1 aumentan en el LES y pueden influir en los niveles de triglicéridos, los anticuerpos anti LDL se han asociado con aumento en la incidencia y disfunción vascular.^{10,36}

Los pacientes con LES muestran alteraciones lipídicas, como niveles disminuidos de colesterol HDL, aumento de LDL, VLDL y triglicéridos.¹⁰ También tienen niveles elevados de HDL proinflamatorio, lo que puede contribuir a la aterosclerosis subclínica.¹⁰

En resumen, la aterosclerosis en el LES es el resultado de la disfunción endotelial, la activación plaquetaria, inflamación, respuesta del sistema inmunológico innato y adaptativo, alteraciones lipídicas, y la producción de autoanticuerpos.^{10,36} Estos mecanismos contribuyen al daño vascular, progresión de aterosclerosis y aumentan el riesgo de ECV en pacientes con LES.^{10,36}

Tabla 2. Factores de Riesgo para enfermedad cardiovascular en LES.²⁹

N	Factor	Causa principal	Resultado Inflamatorio	Resultado Cardiovascular
1	Genético	Presencia de Alelo IL19, rs17581834	Niveles elevados de IL-10 circulante y de anticuerpos monoclonales.	Mayor riesgo de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.
2	Endotelial	Activación anormal de células endoteliales (daño a varios niveles)	Aumento en liberación de citocinas proinflamatorias: TNF- α , IL-6 e IL-12 (descritas en tabla 3)	Estimulan la producción de LDL oxidadas.
3	Inmune	Activación de las células dendríticas, monocitos/macrófagos y células granulosas	Producción aumentada de IFN-1	Agotamiento de las células endoteliales progenitoras y la disfunción endotelial en el LES. Favorece además la trombosis y la reparación vascular anormal.

Tabla 3. Citocinas y su efecto cardiovascular en LES.^{10,29,36,38}

Citocina	Efecto en LES
IFN -1	Daño endotelial, formación de placa ateromatosa
Anticuerpos anti-dsDNA	Daño endotelial, dislipidemia pro-aterogénica y aterosclerosis prematura
Anticuerpos anti-células endoteliales	Daño endotelial
Trampas extracelulares de neutrófilos (NET)	Daño endotelial, formación de coágulos
Anticuerpos antifosfolípidos	Aterosclerosis, desarrollo de trombosis vascular y ECV
Anticuerpos contra el HDL y Apo A-1	Alteran los niveles de los triglicéridos
Anticuerpos anti-Ro	Disfunción de EPC/CAC
Anticuerpos anti- nucleares (ANA)	Formación de placas ateromatosas
Anticuerpos contra el LDL	

d. Enfermedad cardiovascular en Esclerosis Sistémica (SS)

Los individuos con SS tienen un riesgo 1,82 veces mayor de presentar enfermedad arterial coronaria, considerándose un factor independiente.⁴⁰ La SS lleva a una fibrosis extensa y daño microvascular, siendo la inflamación resultante, lo descrito como uno de los posibles mecanismos para el aumento en el riesgo de ECV para SS.⁴¹ A diferencia de otras patologías, en la SS no sólo se encuentra el daño endotelial como principal factor que contribuye a la formación de aterosclerosis prematura, vasoespasmos, trombosis y aumento del riesgo cardiovascular, también se encuentra el daño en la microvasculatura propia de la patología como un factor importante para el desarrollo de ECV.^{40,42}

Así mismo se consideran otros posibles factores de riesgo cardiovascular en quienes padecen SS como son la desregulación inmunológica, y la fibrosis generalizada.⁴² Se ha evidenciado presencia de daño a nivel de las arterias coronarias, pericardio y miocardio en esta patología. Y esta parece ser la clave en la alta mortalidad cardiovascular que tienen los pacientes con SS, ya que se conoce que el 27,3% de las muertes en pacientes con SS es debida a ECV.⁴³

Macroangiopatía en la Esclerosis sistémica: los diferentes episodios de isquemia y reperfusión sanguínea pueden generar una activación leucocitaria, incrementar la producción de citocinas proinflamatorias y la formación de especies reactivas de oxígeno que pueden ocasionar un daño directo al endotelio vascular.⁴² El daño endotelial puede aumentar la producción de factores vasoactivos que estimulan la vasoconstricción, además aumenta la expresión de moléculas de adhesión que promueven la migración activación y acumulación transendotelial de leucocitos.^{41,42} Llevando así a una proliferación de la capa íntima-media, y oclusión del vaso sanguíneo.^{41,42}

Se ha evidenciado presencia de IL-2, IL-6 y proteína C reactiva (PCR) elevadas en pacientes con SS, mismas citocinas que se ha asociado con aumento en la capa íntima-media de carótidas y con placas ateromatosas.⁴¹ En pacientes con SS se ha evidenciado disminución en la expresión de proteínas regulatorias del complemento a nivel de la piel lo que podría ocasionar un aumento en el ataque por parte de sistema del complemento hacia las células endoteliales.⁴¹

La disfunción endotelial y la inflamación vascular aumentan los niveles de las especies reactivas de oxígeno y del stress oxidativo, lo que conlleva a una oxidación del LDL, y finalmente potencia el proceso inflamatorio.⁴¹

Se ha encontrado anticuerpos anti-células endoteliales en al menos el 50% de pacientes con SS.⁴² Los anticuerpos anticardiolipinas (ACL) los anticuerpos anti-glicoproteína B2I puede interactuar con las células endoteliales e inducir a un estado proinflamatorio contribuyendo de esta manera a la generación de la placa aterosclerótica.⁴² Se ha evidenciado que los inmunocomplejos formados por los anticuerpos específicos de SS (anticuerpo anti-centrómero, anti-topoisomerasa 1, anti-RNA polimerasa III y anti-Th/To) y sus antígenos respectivos pueden generar efectos proinflamatorios y pro-fibróticos en las células endoteliales sanas.⁴² Al igual que en LES, en SS las células endoteliales progenitoras, encargadas de la vasculogénesis postnatal, se encuentran disminuidas.⁴² Los eventos macrovasculares isquémicos y la presencia de placas ateromatosas son más comunes en pacientes con anticuerpos anti-centrómero (ACA) positivo.⁴¹

e. Medicamentos antirreumáticos

La inflamación sistémica es un determinante importante en la instauración y progresión de aterosclerosis y en la enfermedad autoinmune, se piensa que al controlar la inflamación sistémica crónica los pacientes con enfermedades autoinmunes pueden disminuir el riesgo cardiovascular, incluso si no se ha cambiado los valores lipídicos u otros factores de riesgo cardiovascular.^{11,44}

Artritis Reumatoidea

Según las recomendaciones impartidas por EULAR, el tener una enfermedad en remisión o en baja actividad lo más pronto posible ayudará a mejorar los resultados estructurales y funcionales, pero también mejorará el riesgo cardiovascular del paciente.⁴⁵

El tratamiento farmacológico es actualmente el abordaje primario del manejo, incluyendo Medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD), como anti-TNF, y los inhibidores JAK.^{44,46-48} Estos no están exentos de riesgos, según Roubille et al, se ha asociado el uso de metotrexate e inhibidores de TNF con una reducción en los eventos cardiovasculares en 28% y 30% respectivamente, mientras que se asoció el uso de AINES o corticoides con una elevación en el riesgo de presentar eventos cardiovasculares en 18% y 47% respectivamente.⁴⁴

Los anti-TNF se han asociado de forma significativa con una reducción en el riesgo de enfermedades cardiovasculares con un RR 0,70; 95% CI 0,54- 0,90; p =0,0005; así mismo se ha asociado a disminución en la probabilidad de

infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y en eventos adversos cardiovasculares mayores.⁴⁴

El estudio ORALSURV evaluó el uso de tofacitinib, un inhibidor JAK, en comparación con los inhibidores del TNF en términos de eventos adversos cardiovasculares (MACE).⁴⁹ Los resultados mostraron que tanto la dosis de 5 mg como la de 10 mg de tofacitinib no fueron inferiores a los inhibidores del TNF en términos de MACE.⁴⁹ La tasa de incidencia de MACE para tofacitinib fue de 0.91 por 100 pacientes-año, mientras que para los inhibidores del TNF fue de 0.73 por 100 pacientes-año.⁴⁹ Los datos del mundo real han demostrado que los inhibidores del TNF protegen contra los ECV en comparación con los DMARD no biológicos, y otros estudios sugieren que los inhibidores del receptor de la IL-6 podrían ser incluso más protectores que los inhibidores del TNF.⁴⁹ Un estudio poblacional realizado en 2022 no halló diferencias en las tasas de incidencia de infarto de miocardio e ictus entre los pacientes con AR que iniciaban tratamiento con tofacitinib o con inhibidores del TNF.⁵⁰ Sin embargo, cuando el análisis se restringió a pacientes con factores de riesgo cardiovascular similares a los del estudio ORALSURV, no se encontraron diferencias estadísticas en los resultados cardiovasculares.⁵⁰ Las tasas de incidencia de los inhibidores de JAK de estudios anteriores sugieren tasas similares a las observadas para los comparadores DMARD biológicos en ensayos de fase III.⁵¹⁻⁵³

Estos hallazgos han llevado a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a recomendar precaución en el uso de inhibidores JAK en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y a reducir las dosis en pacientes con riesgo de coágulos sanguíneos, cáncer o problemas cardiovasculares importantes.⁵⁰

Lupus Eritematoso Sistémico

El uso de glucocorticoides como agentes inmunosupresores en LES durante periodos prolongados ha demostrado aumentar el riesgo de aterosclerosis y aumento de la tasa de eventos cardiovasculares.^{33,45}

El tratamiento con hidroxicloroquina ha demostrado mejorar la función endotelial por reducción de los radicales libres de oxígeno.^{33,45} El uso de otros agentes inmunosupresores como metotrexato ha demostrado ser un factor de protección frente a aterosclerosis.³³

Belimumab ha demostrado presentar un efecto reductor de aterosclerosis, ya que neutraliza las células b2 (aterogénicas), preserva las células b1 (ateroprotectora).³³

f. Manejo de Riesgo Cardiovascular y uso de Inteligencia Artificial para manejo de los pacientes con enfermedad autoinmune

Teniendo en cuenta que un 30-50 % de muertes en pacientes con enfermedades autoinmunes se deben a ECV,³⁶ la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) en 2022, aconsejó varios cuidados de los pacientes enmarcados en patologías como LES y SAF especialmente.⁴⁵

1. Realizar un screening inicial y manejo de los factores de riesgo tradicionales (especialmente los modificables como el consumo de tabaco) en pacientes con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas.
2. Manejo de TA en valores menores al rango de 130/80 mmHg.
3. Manejo de Dislipidemia de modo exhaustivo.
4. Evaluar el perfil de riesgo CV individual, para uso de terapia preventiva como el uso de aspirina.
5. Se debe mantener la enfermedad controlada para bajar el riesgo CV.
6. Limitar el tiempo y dosis de corticoide, para evitar empeorar el riesgo CV.
7. En pacientes con LES, el uso de hidroxicloroquina, disminuye el riesgo CV de modo independiente.

En 2023, el grupo de Mustafa-AlMaini llevó a cabo un estudio sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con AR. Utilizaron biomarcadores genómicos de plasma o suero, así como biomarcadores radio mímicos de mediciones en líquido sinovial y placa aterosclerótica.⁵⁴ Estos biomarcadores se combinaron para establecer la relación entre los hallazgos y el riesgo cardiovascular de los pacientes. Se utilizó inteligencia artificial a través de Deep Learning para clasificar el riesgo.⁵⁴ Se tuvieron en cuenta 153 estudios en total. El estudio encontró que los altos niveles de inflamación en el líquido sinovial eran un factor de riesgo para la aparición de la placa aterosclerótica y su gravedad, así como un pronóstico diferenciado de Stroke.⁵⁴ Esto demuestra la importancia de abordar de manera precisa y personalizada el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con AR, de acuerdo con su condición clínica.⁵⁴

CONCLUSIONES:

—

El riesgo de ECV en pacientes autoinmunes es alto, con mayor mortalidad en edades menores a 65 años.^{1,55} Lo

que justifica mayor concienciación dado que a menudo los trastornos autoinmunes coexisten, siendo imperativo el abordaje preciso del riesgo cardiovascular de estos pacientes.^{2,56} La aterosclerosis del paciente autoinmune es un proceso compartido de enfermedad inflamatoria, mediada por la generación de placas de ateroma en la cama íntima de los vasos sanguíneos y es una de las causas más importantes de eventos cardiovasculares, que lleva a disfunción endotelial, autoanticuerpos y aterosclerosis prematura, que varía en intensidad de acuerdo a la patología de base.^{8,24}

Los métodos convencionales para valorar el riesgo cardiovascular no son efectivos en individuos con enfermedades autoinmunes, ya que no abordan completamente los riesgos asociados con estas enfermedades, en el futuro, se espera que la combinación de biomarcadores genómicos y radio mímicos junto con la inteligencia artificial pueda ser una alternativa para estratificar el riesgo cardiovascular en pacientes con estas patologías.⁵⁴

El manejo de factores de riesgo tradicionales, así como los inherentes de cada enfermedad, son necesarios para un manejo adecuado de prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en pacientes autoinmunes.⁴⁵

REFERENCIAS

1. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2022 Sep;400(10354):733–43.
2. Conrad N, McInnes IB, McMurray JJ V, Sattar N. Patients with a range of rheumatic diseases are at increased risk of cardiovascular disorders towards a re-evaluation of the European League against Rheumatism (EULAR)'s recommendations for cardiovascular risk management? *Ann Rheum Dis*. 2023 Apr;82(4):457–9.
3. Soulaïdopoulos S, Nikiphorou E, Dimitroulas T, Kitas GD. The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:24.
4. Manolis AS, Tzioufas AG. Cardio-Rheumatology: Two Collaborating Disciplines to Deal with the Enhanced Cardiovascular Risk in Autoimmune Rheumatic Diseases. Vol. 18, *Current vascular pharmacology*. United Arab Emirates; 2020. p. 533–7.
5. Lopez-Jaramillo P, Joseph P, Lopez-Lopez JP, Lanús F, Avezum A, Diaz R, et al. Risk factors, cardiovascular disease, and mortality in South America: a PURE substudy. *Eur Heart J*. 2022 Aug;43(30):2841–51.
6. Gelfand JM, Wang S, Garshick MS. Autoimmune diseases and cardiovascular risk. *Trends Mol Med*. 2022 Dec;28(12):1025–7.
7. Restivo V, Candiloro S, Daidone M, Norrito R, Cataldi M, Minutolo G, et al. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular risk in rheumatological disease: Symptomatic and non-symptomatic events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2022 Jan;21(1):102925.
8. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:367359.
9. Yu Y, Sun Y, Wang Y, Yu Y, Wang B, Chen C, et al. Immune-mediated diseases and risk of incident cardiovascular diseases: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jun;
10. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med*. 2013;64:249–63.
11. Qin L, Luo Q, Hu Y, Yan S, Yang X, Zhang Y, et al. The poor performance of cardiovascular risk scores in identifying patients with idiopathic inflammatory myopathies at high cardiovascular risk. *Open Med (Wars)*. 2023;18(1):20230703.
12. Silvariño R, Sato EI. Factores de riesgo para aterosclerosis en enfermedades autoinmunitarias sistémicas. *Rev Med Urug [Internet]*. 2008;24:118–32. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902008000200007&lng=es.
13. Madenidou AV, Mavrogeni S, Nikiphorou E. Cardiovascular Disease and Cardiac Imaging in Inflammatory Arthritis. *Life (Basel)*. 2023 Mar;13(4).
14. Santos-Moreno P, Burgos-Angulo G, Martínez-Ceballos MA, Pizano A, Echeverri D, Bautista-Niño PK, et al. Inflammaging as a link between autoimmunity and cardiovascular disease: the case of rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021 Jan;7(1).
15. Frostegård J. Systemic lupus erythematosus

- and cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2023 Jan;293(1):48–62.
16. Delgado L, Vázquez A, Martínez-Sánchez G. Procesos moleculares patogénicos de la aterosclerosis y alternativas terapéuticas para su control Pathogenic molecular processes of atherosclerosis and therapeutic alternatives for control. *Revista Cubana de Farmacia [Internet].* 2012;46(2):267–80. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152012000200014
 17. Knight J, Kaplan M. Systemic Autoimmune Disease and Premature Atherosclerosis. In: *Encyclopedia of Medical Immunology.* New York: Springer; 2014. p. 1124–40.
 18. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandembroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar;23(6).
 19. Espondaburu OR, Alicia V, Hunt F, Ocampo LI. El proceso aterogénico y su desarrollo en las enfermedades autoinmunes. 2004;38(2):181–92.
 20. Wienke J, Mertens JS, Garcia S, Lim J, Wijngaarde CA, Yeo JG, et al. Biomarker profiles of endothelial activation and dysfunction in rare systemic autoimmune diseases: implications for cardiovascular risk. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Feb;60(2):785–801.
 21. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018 Apr;361:k1036.
 22. DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020 Mar;7(1):19–33.
 23. Vicente GNS, Pereira IA, de Castro GRW, da Mota LMH, Carnieletto AP, de Souza DGS, et al. Cardiovascular risk comorbidities in rheumatoid arthritis patients and the use of anti-rheumatic drugs: a cross-sectional real-life study. *Adv Rheumatol.* 2021 Jun;61(1):38.
 24. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Asanuma Y, Sokka T, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;61(11):1580–5.
 25. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular comorbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol.* 2018;2:10.
 26. Navarro M, Acevedo Y, Castillo A, López M, Ruiz M, Bofelli C, et al. Factores de riesgo convencionales, no convencionales y lúpicos para aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Comunidad y Salud [Internet].* 2014;12(1):11–20. Available from: http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932014000100003
 27. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021 Feb;143(8):e254–743.
 28. Connelly MA, Otvos JD, Shalurova I, Playford MP, Mehta NN. GlycA, a novel biomarker of systemic inflammation and cardiovascular disease risk. *J Transl Med.* 2017 Oct;15(1):219.
 29. Liu Y, Yu X, Zhang W, Zhang X, Wang M, Ji F. Mechanistic insight into premature atherosclerosis and cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2022 Oct;132:102863.
 30. Triantafyllis K, Thiele LE, Cavagna L, Baraliakos X, Bertias G, Schwarting A. Arterial Stiffness as a Surrogate Marker of Cardiovascular Disease and Atherosclerosis in Patients with Arthritides and Connective Tissue Diseases: A Literature Review. *Diagnostics (Basel).* 2023 May;13(11).
 31. Frostegård J. Prediction and management of cardiovascular outcomes in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015 Feb;11(2):247–53.
 32. Przywara-Chowaniec B, Blachut D, Harpula J, Bereś M, Nowak A, Nowalany-Kozielska E. Systemic Lupus Erythematosus, Its Impact on Selected Cardiovascular Risk Factors, and Correlation with Duration of Illness: A Pilot Study. *Cardiol Res Pract.* 2020;2020:7025329.
 33. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, Bertias G. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Data on Epidemiology, Risk Factors and Prevention. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(6):549–65.
 34. Yafasova A, Fosbøl EL, Schou M, Baslund B, Faurschou M, Docherty KF, et al. Long-Term Cardiovascular Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Apr;77(14):1717–27.
 35. Silva D. Cardiovascular Disorders in Autoimmune Disease. *J Clinical Cardiology and Cardiovascular Interventions [Internet].* 2019;2(1):13–6. Available from: <https://www>

- researchgate.net/profile/Sara_Cetin_Sanlialp/publication/342522992_Will_innovations_in_the_2019_Esc_guidelines_for_chronic_coronary_syndromes_change_the_Approaches_of_cardiologists/links/5f1489684585151299a7038f/Will-innovations-in-the-2019-Es
36. Hedar AM, Stradner MH, Roessler A, Goswami N. Autoimmune Rheumatic Diseases and Vascular Function: The Concept of Autoimmune Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2021 Sep;10(19).
 37. Martin N, Tu X, Egan AJ, Stover C. Complement Activation on Endothelial Cell-Derived Microparticles—A Key Determinant for Cardiovascular Risk in Patients with Systemic Lupus Erythematosus? *Medicina (Kaunas)*. 2020 Oct;56(10).
 38. Sciatti E, Cavazzana I, Vizzardi E, Bonadei I, Fredi M, Taraborelli M, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Endothelial Dysfunction: A Close Relationship. *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(3):177–88.
 39. Alghareeb R, Hussain A, Maheshwari M V, Khalid N, Patel PD. Cardiovascular Complications in Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2022 Jul;14(7):e26671.
 40. Pagkopoulou E, Arvanitaki A, Daoussis D, Garyfallos A, Kitas G, Dimitroulas T. Comorbidity burden in systemic sclerosis: beyond disease-specific complications. *Rheumatol Int*. 2019 Sep;39(9):1507–17.
 41. Cen X, Feng S, Wei S, Yan L, Sun L. Systemic sclerosis and risk of cardiovascular disease: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine*. 2020 Nov;99(47):e23009.
 42. Moschetti L, Piantoni S, Vizzardi E, Sciatti E, Riccardi M, Franceschini F, et al. Endothelial Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus and Systemic Sclerosis: A Common Trigger for Different Microvascular Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:849086.
 43. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Sep;35(3):101668.
 44. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):480–9.
 45. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):768–79.
 46. Nair S, Singh Kahlon S, Sikandar R, Peddemul A, Tejovath S, Hassan D, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Jun;14(6):e26430.
 47. Day AL, Singh JA. Cardiovascular Disease Risk in Older Adults and Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What Role Can Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Play in Cardiovascular Risk Reduction? *Drugs Aging*. 2019 Jun;36(6):493–510.
 48. Baoqi Y, Dan M, Xingxing Z, Xueqing Z, Yajing W, Ke X, et al. Effect of Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Disease Events in Rheumatoid Arthritis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:812631.
 49. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 May;18(5):301–4.
 50. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan;386(4):316–26.
 51. Wei Q, Wang H, Zhao J, Luo Z, Wang C, Zhu C, et al. Cardiovascular safety of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. Vol. 14, *Frontiers in pharmacology*. Switzerland; 2023. p. 1237234.
 52. Molander V, Bower H, Frisell T, Delcoigne B, Di Giuseppe D, Askling J. Venous thromboembolism with JAK inhibitors and other immune-modulatory drugs: a Swedish comparative safety study among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Feb;82(2):189–97.
 53. Baldini C, Moriconi FR, Galimberti S, Libby P, De Caterina R. The JAK-STAT pathway: an emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms. *Eur Heart J*. 2021 Nov;42(42):4389–400.
 54. Al-Maini M, Maindarkar M, Kitas GD, Khanna NN, Misra DP, Johri AM, et al. Artificial intelligence-based preventive, personalized and precision medicine for cardiovascular disease/

- stroke risk assessment in rheumatoid arthritis patients: a narrative review. *Rheumatol Int.* 2023 Nov;43(11):1965–82.
55. Global Burden of Disease. Seattle., United States. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020 [cited 2023 Sep 21]. Global Burden of Disease Study. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#>
56. Heslinga M, Nielen MMJ, Smulders Y, Simsek S, Nurmohamed MT. Amplified prevalence and incidence of cardiovascular disease in patients with inflammatory arthritis and coexistent autoimmune disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep;59(9):2448–54.