

Carga de enfermedad cardiovascular en enfermedad reumatológica autoinmune: “el corazón en lupus y la artritis reumatoide”

Burden of Cardiovascular Disease in Autoimmune Rheumatic Diseases: “The Heart in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis”

Recibido: 07 septiembre 2022 | Aceptado: 22 marzo 2023

NICOLE CORRALES^a

Médica familiar, Pontificia Universidad Javeriana, sede Cali, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4210>

VIVIANA MAYOR

Médica internista, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia. Docente de pregrado y posgrado, Pontificia Universidad Javeriana, sede Cali, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6813-9004>

STEVEN MONTEALEGRE

Médico general, Pontificia Universidad Javeriana, sede Cali, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5155-0254>

RESUMEN

Las patologías reumatológicas, como el lupus y la artritis reumatoidea, tienen mayor riesgo cardiovascular. Las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad vascular incluyen pericarditis, miocarditis, afectación valvular, trastornos electrocardiográficos, entre otros. El riesgo cardiovascular mayor se atribuye a la prevalencia de factores de riesgo tradicionales, como hipertensión arterial, tabaquismo y dislipidemia, factores de riesgo característicos de la enfermedad como la actividad, inflamación y los fármacos utilizados para el tratamiento de la artritis reumatoidea y el lupus. Para mitigar la carga que suponen las enfermedades cardiovasculares, se requiere manejar los factores de riesgo tradicionales y el factor de riesgo intrínseco de la artritis reumatoidea y el lupus.

Palabras clave

enfermedad autoinmune; enfermedades cardiovasculares; lupus eritematoso sistémico; artritis reumatoide; riesgo cardiovascular.

^a Autora de correspondencia: nicolecorralesd21@gmail.com

ABSTRACT

Rheumatological pathologies such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis are at increased risk of developing cardiovascular disease. Pericarditis, myocarditis, valvular involvement and electrocardiographic disorders are the most frequent manifestations of cardiovascular disease. This increased risk is attributed to an increased prevalence of traditional risk factors such as arterial hypertension, smoking, dyslipidemia and risk factors characteristic of the disease such as Disease activity, inflammation and drugs used for treatment of rheumatoid arthritis and Lupus. To reduce the burden posed by cardiovascular disease requires optimal management of traditional risk factors and intrinsic risk factors to rheumatoid arthritis and lupus.

Keywords

Cómo citar: Corrales N, Mayor V, Montealegre S. Carga de enfermedad cardiovascular en enfermedad reumatológica autoinmune: “el corazón en lupus y la artritis reumatoide”. *Univ. Med.* 2022;64(2). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed64-2.cecr>

autoimmune disease; cardiovascular diseases; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis; cardiovascular risk.

Introducción

Las enfermedades reumatológicas inflamatorias autoinmunes como el lupus, la artritis reumatoidea, la espondiloartritis, la artritis idiopática juvenil, entre otras, son un grupo de trastornos variables en su expresión fenotípica con la presencia común de inflamación localizada, sistémica o ambas, que provocan daños en tejido conjuntivo y órganos internos (1). Estas patologías se asocian con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (2), con aproximadamente un tercio de mortalidad asociada debida a enfermedades cardiovasculares (3).

Los procesos que llevan a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular entre los pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune no son conocidos por completo; sin embargo, se cree que estos trastornos, que son caracterizados por respuestas inmunes humorales y mediadas por células contra varios autoantígenos, perpetúan un ambiente de inflamación sistémica de bajo grado en la pared vascular, que conduce a una activación endotelial prolongada, acompañada de un efecto protrombótico/procoagulante y proliferación de células del músculo liso vascular con posterior remodelación vascular, lo cual desencadena eventos cardiovasculares (4,5).

Adicional a la inflamación sistémica crónica, la actividad de la enfermedad, el tratamiento de las patologías y los factores de riesgo tradicionales se suman a la lista de los causantes de una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes (6). Por tal razón, se necesitan estrategias preventivas en búsqueda de reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes y previamente conocer las posibles manifestaciones que la abarcan.

Los objetivos de esta revisión son describir los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, dar a conocer brevemente las más prevalentes manifestaciones

cardiovasculares del lupus y artritis reumatoidea y describir algunas de las estrategias preventivas.

Materiales y métodos

Tres investigadores llevaron a cabo una revisión de la literatura de manera independiente, mediante los motores de búsqueda Pubmed y ClinicalKey, con los siguientes términos de búsqueda: *autoimmune disease*, *cardiovascular diseases*, *systemic lupus erythematosus* y *rheumatoid arthritis*. Los criterios de búsqueda incluyeron revisiones en inglés y español de los últimos veinte años, con términos MeSH, los cuales debían estar presentes en el título o resumen, y se excluyeron aquellas revisiones que estaban asociadas con una patología viral tipo covid-19.

Se eliminaron los artículos duplicados y no relevantes, cuyos título y resumen no brindaban información suficiente sobre el tema en cuestión y se debía proceder a una lectura integral para determinar si se tomaban en cuenta. Finalmente, se usaron 56 referencias que se incluyeron en esta revisión.

Enfermedad reumáticas autoinmunes

Los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes tienen tasas de mortalidad aumentadas y reducción de la esperanza de vida especialmente los pacientes con lupus. Dentro de las causas de muerte se encuentran principalmente los procesos infecciosos por gérmenes comunes, como bacilos gramnegativos, cocos grampositivos y gérmenes oportunistas como *Candida albicans*, particularmente en pacientes que reciben altas dosis de corticoides y terapia inmunosupresora (7,8). Otra de las causas principales de muerte son las complicaciones cardiovasculares y tumores malignos (7).

Dentro de las afectaciones cardiovasculares se encuentran anomalías miocárdicas, valvulares, pericárdicas, en el sistema de conducción y aterosclerosis prematura, siendo esta última la causante cardiopatía isquémica a temprana edad; sin embargo, estas afectaciones pueden variar desde asintomática leve hasta grave (9).

Existen diferentes condicionantes que pueden provocar complicaciones cardiovasculares en las enfermedades reumáticas autoinmunes, a continuación se describirán los principales:

Fisiopatología de las enfermedades reumáticas autoinmunes que conducen a complicaciones cardiovasculares

El sistema inmune y el proceso de inflamación

El sistema inmunitario participa de forma importante en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares, como en la asociación de autoanticuerpos relacionados con algunas patologías cardiacas (figura 1).

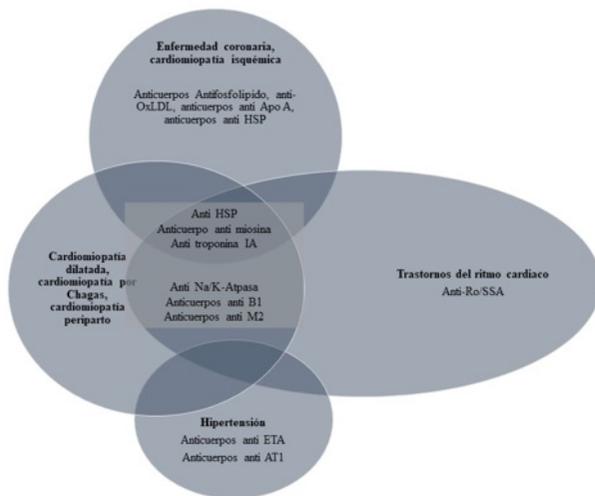


Figura 1.
Autoanticuerpos relevantes para las enfermedades cardiovasculares

Fuente: adaptación del libro *The Heart in Rheumatic, Autoimmune and Inflammatory Diseases Pathophysiology*, 2017.

Las respuestas celulares y moleculares que intervienen en la autoinmunidad cardíaca incluyen el funcionamiento anormal del sistema de complemento y sus proteínas reguladoras, desequilibrio de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias que conducen finalmente a la inflamación sistémica y disfunción endotelial (10).

Normalmente, el endotelio actúa como barrera selectiva para mantener el equilibrio

entre vasoconstricción/vasodilatación, pero en estas enfermedades su funcionamiento no es adecuado. En las patologías reumáticas autoinmunes, existe liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que induce la apoptosis en los miocitos cardíacos, y cuya sobreexpresión activa las vías apoptóticas intrínsecas y extrínsecas, y lleva a la pérdida progresiva de proteínas antiapoptóticas. De forma adicional, el TNF- α está relacionado con hipertrofia de los miocitos cardíacos, disfunción contráctil, remodelamiento de la matriz extracelular, e influye en la expresión de interleucinas 1 (IL-1) e IL-6, que también causan alteraciones estructurales y funcionales de los miocitos cardíacos (11-13).

Por otro lado, existe un papel de citocinas antiinflamatorias como IL-4, cuya sobreexpresión está asociada con fibrosis cardíaca (14) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), con funciones reguladoras sobre la proliferación y diferenciación celular que en pacientes con miocardiopatía hipertrófica se ha visto elevado y está asociado con mayores concentraciones de péptido natriurético cerebral, tamaño de aurícula izquierda más grande y tabique interventricular más grueso (15).

El entorno inflamatorio crónico tiene como consecuencia la afectación de la integridad y función de las células endoteliales, lo cual contribuye al desarrollo de aterosclerosis, ruptura de placa, que posterior conduce a la formación de trombos, y a eventos cardiovasculares fatales. Esto se puede corroborar en hallazgos donde la elevación de los marcadores inflamatorios predice los resultados de los pacientes con síndrome coronario agudo, independiente del daño miocárdico; además, define prospectivamente el riesgo de complicaciones ateroscleróticas (3,16).

Actividad/gravedad de enfermedad

La actividad de la enfermedad se ha considerado un predictor de eventos cardiovasculares. La mayoría de los estudios se han enfocado en

pacientes con lupus y artritis reumatoidea. Algunos autores plantean que a un mayor índice de actividad de la enfermedad del lupus (SLEDAI) se asocia un aumento del grosor de la íntima-media carotídea, placas carotídeas y eventos cardiovasculares. La calcificación de las arterias coronarias asociada con la actividad de la enfermedad es un factor de riesgo modificable, por lo cual es una de las estrategias de prevención en esta población (17-19).

De manera similar en pacientes con artritis reumatoidea, la gravedad de la enfermedad, que incluye manifestaciones extrarticulares severas, discapacidad medida por sistema de cálculo para la artritis reumatoidea (HAQ), velocidad de sedimentación globular > 60 al menos 3 veces se ha asociado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (11).

Riesgo cardiovascular con el tratamiento de las patologías reumáticas autoinmunes

Entre los medicamentos principales usados para patologías reumatológicas, dadas sus características antiinflamatorias y manejo de dolor, se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (20). Desde la retirada en 2004 del rofecoxib, por su mayor toxicidad cardiovascular, se ha prestado mayor atención a los eventos cardiovasculares derivados del uso de AINE (21).

El efecto secundario cardiovascular deletéreo de los AINE ha sido muy controvertido. En 2015 se publicó un metanálisis que buscaba determinar la asociación entre eventos cardiovasculares y el uso de algunos medicamentos usados en artritis reumatoidea y artritis psoriásica/psoriasis. Los AINE aumentan todos los eventos cardiovasculares (RR: 1,18; IC95%: 1,01-1,38; $p = 0,04$); sin embargo ha sido impulsado principalmente por los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (RR: 1,36; IC95%: 1,10-1,67; $p = 0,004$) como el rofecoxib, ya retirado del mercado en lugar de los AINE no selectivos (RR: 1,08; IC95%: 0,94-1,24; $p = 0,28$) (22). Más recientemente, la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR)

consideró en sus últimas recomendaciones para el manejo del riesgo cardiovascular en patologías reumáticas y musculoesqueléticas que se necesitan investigaciones más sólidas para concluir sobre el efecto cardiovascular de los AINE en la población estudio (17).

Otros de los medicamentos más usados son los glucocorticoides. A pesar de sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores en el manejo de los pacientes con patologías reumáticas, especialmente lupus eritematoso sistémico (LES), los efectos adversos son numerosos, especialmente cuando la dosis y la intensidad de los esteroides son mayores. Ya se han descrito los efectos adversos como trastornos musculoesqueléticos o trastornos gastrointestinales, oftalmológicos, infecciosos, neuropsiquiátricos y metabólicos; sin embargo, el efecto adverso cardiovascular se puede encontrar en una proporción considerable, como la hipertensión arterial (incidencia = 37,67/1000 personas al año); seguida de la dislipidemia (26,95/1000 personas al año), y de la insuficiencia cardíaca (10,21/1000 personas al año), que son algunas de las consecuencias cardiovasculares relacionadas con el uso de corticoides (23).

La acción de los glucocorticoides a través de su receptor involucra la génesis y el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis y falla cardíaca, explicadas por múltiples causas, entre ellas la inducción de cambios fisiopatológicos en el miocardio mediante la vía de señalización de la angiotensina II. Por otra parte, la respuesta celular y molecular de los glucocorticoides aún se encuentra en avances y estudios constantes. Se ha descrito una proteína objetivo de los glucocorticoides llamada GILTZ o cremallera de leucina inducida por glucocorticoides, la cual no está limitada a las células inmunitarias. Esta tiene un papel relevante en las células endoteliales en la modulación de la respuesta inflamatoria, pues hace que el corazón, después de un estímulo deletéreo, sea más susceptible a la apoptosis, la infiltración de células inmunitarias, la hipertrofia y el deterioro de la función. La biología cardiovascular del GILTZ aún es desconocida, pero se cree que podría ser causal

de algunos de los efectos cardiovasculares de los corticoides. Como médicos es necesario realizar un seguimiento estricto, con dosis adecuadas y estrategias preventivas con el uso de corticoides en enfermedades reumatológicas, dado que la relación riesgo-beneficio puede mejorarse si se hace un uso adecuado de los esteroides (24-26).

Manifestaciones cardiovasculares según las principales patologías reumatológica

Artritis reumatoidea

Los pacientes con artritis reumatoidea tienen tasas más altas de morbimortalidad cardiovascular que la población en general, con un aumento del 50% en la mortalidad y el doble de riesgo de enfermedad aterosclerótica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular (27,28).

La afectación cardíaca incluye pericarditis, miocarditis, aumento de la prevalencia de enfermedad aterosclerótica, afectación valvular y, menos conocido, trastorno de conducción. La afectación cardíaca más frecuente se da en el pericardio, con un 40%-50% de los pacientes con artritis reumatoidea afectados. Generalmente, la pericarditis es asintomática, y solo el 10% tienden a desarrollar pericarditis clínica (0,5%-0,3%), especialmente en hombres y pacientes con un factor reumatoideo positivo en altos títulos (29-31).

Por parte de la enfermedad miocárdica, la miocarditis inespecífica es la forma más común pero no es frecuente. Lo que sí se ha visto es la asociación con el aumento del riesgo de falla cardíaca (30,31).

Las válvulas cardíacas también han sido afectadas por la artritis reumatoidea con aproximadamente 12,5 veces más probabilidades de tener nódulos valvulares, aumento significativo de insuficiencia mitral y tricuspídea, calcificación mitral y aórtica (10).

Lupus

El LES es un trastorno autoinmune insignia de este grupo de enfermedades, que se caracteriza por la producción de varios autoanticuerpos y la presencia de inflamación sistémica crónica (32). En 2011, la Asociación Estadounidense de Cardiología reconoció por primera vez que el LES es un factor de riesgo único para la enfermedad cardiovascular, en parte debido a un estudio de 1997, que demostró un riesgo relativo 50 veces mayor de infarto de miocardio en mujeres premenopáusicas con lupus (33).

La cardiopatía isquémica es una enfermedad bien identificada como causa de mortalidad en pacientes con LES, con un riesgo de 9-50 veces más que la población sin lupus. La mortalidad por cardiopatía isquémica debida a aterosclerosis prematura acelerada es atribuida tanto a factores de riesgo cardiovascular tradicionales (por ejemplo, dislipidemia, edad, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, estado menopáusico, índice de masa corporal y concentraciones séricas de homocisteína) como a los propios del efecto inflamatorio o enfermedad renal característica del LES, la cual contribuye al desarrollo de placas ateroscleróticas a través de la proteinuria que no se resuelve (34-37).

Las manifestaciones cardíacas del LES son diversas y pueden involucrar cualquier aspecto del corazón. Entre las más comunes se encuentran pericarditis, miocarditis y, a lo largo de los años, mayor frecuencia de anomalías valvulares, por el uso de técnicas de diagnóstico no invasivas, especialmente una prevalencia alta de afectación de la válvula mitral (38,39).

La pericarditis es la manifestación más común encontrada en el lupus, y hace parte de los componentes de todos los índices de actividad utilizados actualmente (40). La pericarditis sintomática se encuentra en el 25% de los pacientes, y la asintomática, en un 50%, detectados por ecocardiogramas. Los derrames pericárdicos, que son generalmente exudativos con predominio neutrófilo con alta concentración de proteína, son pequeños y rara vez tienen una afectación hemodinámica. El

taponamiento cardíaco o pericarditis constrictiva en los pacientes con LES son raros y pueden llegar a ocurrir en un 2% de los pacientes (29).

El 54% de los pacientes puede llegar a presentar una afectación valvular secundaria al lupus (34). Con frecuencia, la enfermedad cardíaca valvular es asintomática o leve, pero se puede encontrar un amplio espectro de lesiones que van desde engrosamiento, regurgitación, estenosis y vegetaciones, como la endocarditis de Libman-Sacks, que es una de las afecciones más clásicas del lupus, y supone una causa grave de morbimortalidad (41,42). La presencia de enfermedad valvular está asociada con la actividad lúpica y los anticuerpos antifosfolípidos, especialmente doble positividad de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina (41,43).

La miocarditis lúpica es infrecuente. Algunos informes mencionan un 3%-9%. Su presentación clínica no difiere de los otros pacientes: dolor torácico con taquicardia, arritmias o síntomas de insuficiencia cardíaca, elevación de las enzimas cardíacas y hallazgos ecocardiográficos que incluyen disfunción ventricular sistólica o diastólica (44). Puede ser la primera manifestación de la enfermedad o durante el seguimiento de esta en pacientes no tratados. El uso de corticosteroides en dosis altas con o sin otra terapia inmunosupresora está indicada en el manejo adicional de esta presentación (45).

Las anomalías electrocardiográficas graves no son frecuentes en el lupus. Los cambios electrocardiográficos incluyen taquicardia sinusal en mayor frecuencia, fibrilación auricular, cambios ST-T inespecíficos, posibles cambios por hipertrofia ventricular izquierda, $QTc \geq 440$ ms, este último más asociado con una actividad mayor al lupus (46,47). El tratamiento propio del lupus también está asociado con cambios electrocardiográficos, como la hidroxyclorocina, que provoca cambios en el QTc , por lo cual aumenta significativamente (48,49).

Por la afectación de múltiples sistemas secundarios al lupus, existe afectación de la arteria pulmonar, al punto que se ha encontrado una prevalencia de hipertensión arterial pulmonar del 0,5% al 43%. La presencia

de hipertensión arterial pulmonar se asocia con un peor pronóstico en los pacientes con lupus y la presencia de anticuerpo anti-RNP y el anticuerpo anti-Sm, que son factores de riesgo identificados para presentarla (50).

Prevención de las patologías cardiovasculares

Recientemente, la EULAR publicó recomendaciones para el manejo del riesgo cardiovascular en estos pacientes. Sugiere la necesidad de un diagnóstico precoz sin avalar el uso de ninguna herramienta de evaluación en particular, lo que hace necesario el entendimiento del impacto de esta carga de morbilidad cardiovascular en el paciente reumatológico (17). En este apartado se analizarán las intervenciones dirigidas a los factores de riesgo tradicionales de riesgo cardiovascular y relacionados con la propia enfermedad.

La prevención del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoidea y lupus son similares a las recomendaciones de la población general. El médico debe tener en cuenta que las calculadoras desarrolladas para la población general subestiman el riesgo; algunos autores mencionan realizar el factor de multiplicación de 1,5 para estimar el riesgo por la calculadora SCORE para pacientes con artritis reumatoidea (28). Para pacientes con lupus, al multiplicar por 2 cada ítem del Framingham, se predeciría con una mayor precisión la enfermedad arterial coronaria (51); sin embargo, la EULAR no avala el uso de ninguna herramienta para la evaluación de riesgos en los pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes (17):

- *Metas de presión arterial.* En los pacientes con LES se debe considerar un objetivo de tensión arterial $< 130/80$ mmHg. Los valores más bajos se han asociado con tasas menores de eventos cardiovasculares (17). En los pacientes con artritis reumatoidea no existe evidencia de objetivos diferentes a la población en general.
- *Uso de estatinas.* Las estatinas previenen la activación de las células endoteliales inducida por anticuerpos antifosfolípidos y reducen las

concentraciones de proteína C reactiva en el plasma en pacientes con LES, especialmente con estatinas lipofílicas (atorvastatina); pero no informan el impacto significativo en el SLEDAI (52) y no existe evidencia suficiente que examine el efecto de los hipolipemiantes en los eventos cardiovasculares de los pacientes con lupus según el grupo EULAR. Por tal razón, se concluye que el diagnóstico de lupus *per se* es insuficiente para prescribir un tratamiento hipolipemiente en prevención cardiovascular primaria (17). Al igual de lo que ocurre con el lupus, la indicación de estatinas debe realizarse bajo la misma forma que en la población general (28).

- **Peso.** Los pacientes reumatológicos con alteraciones nutricionales tienen expectativas de vida menores en comparación con los que no las presentan. Tener sobrepeso y obesidad son factores de riesgo ya establecidos en la población general para el aumento de riesgo cardiovascular. En esta población existe otro factor asociado secundario al proceso inflamatorio de curso crónico, la cual se conoce como caquexia reumatoidea donde es notoria la reducción de la masa magra, incluso a pesar de un índice de masa corporal dentro de la normalidad, sobrepeso u obesidad (53).
- **Actividad de la enfermedad.** Se recomienda mantener baja actividad de enfermedad para pacientes con lupus y artritis reumatoidea. La EULAR considera que, en pacientes con LES, no se puede recomendar ningún medicamento inmunosupresor específico con el fin de disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares. En pacientes con artritis reumatoidea, el uso de metotrexato es la piedra angular del tratamiento y se ha relacionado con reducción de eventos cardiovasculares (54).
- También se recomienda el uso de antipalúdico tipo hidroxicloroquina para tratar a los pacientes con lupus y así también reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (17).
El resto de las recomendaciones y resumen para los factores de riesgo tradicionales y propios de la enfermedad se describen en la tabla 1.

Tabla 1.

Recomendaciones generales para factores de riesgo tradicionales y propios de la enfermedad

Factor de riesgo y recomendaciones	Actividad
Malnutrición	Abordaje nutricional integral. Preservación de composición corporal, conservación de masa magra. Prevención del incremento de masa grasas (53)
Tabaquismo	Cese de tabaco
Dieta	Dietas de estilo mediterráneo o DASH (55,56)
Actividad física	Programa de actividad física individualizado, basado en un estilo de vida activo diario, ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia (56)
Actividad de la enfermedad alta	Se recomienda mantener baja actividad de enfermedad para pacientes con lupus y artritis reumatoidea
Minimizar el uso de corticoides y AINE	---

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension;
AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Conclusiones

Los pacientes con lupus y artritis reumatoidea tienen mayor impacto negativo cardiovascular, dado por factores riesgo convencionales como hipertensión, diabetes, dislipidemia, obesidad, en adición a factores inherentes a la enfermedad, como inflamación, actividad o gravedad y el uso de medicamentos propios de la enfermedad. Particularmente, estas patologías presentan un sinnúmero de manifestaciones cardiovasculares que hacen que la esperanza de vida se reduzca. Por tal razón, es importante la prevención, para minimizar el efecto de estas patologías en la vida de los pacientes, las cuales incluyen cese tabaquismo, alimentación adecuada, estado nutricional óptimo, mantener controlada la actividad de la enfermedad, así como minimizar el uso de corticoides, AINE y antipalúdicos en pacientes con lupus.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflictos de intereses.

Agradecimientos

A los autores.

Referencias

1. Hammer GD, McPhee SJ, editores. *Fisiopatología de la enfermedad*. 8.^a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2019.
2. Nguyen P, Baerwald C. Rheuma, Entzündung und kardiovaskuläres Risiko [Rheumatic diseases, inflammation and cardiovascular risk]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021 Apr;146(7):474-477. German.
3. Hedar AM, Stradner MH, Roessler A, Goswami N. Autoimmune rheumatic diseases and vascular function: the concept of autoimmune atherosclerosis. *J Clin Med*. 2021;10(19):4427.
4. Atzeni F, Nucera V, Gerratana E, Fiorenza A, Gianturco L, Corda M, Sarzi-Puttini P. Cardiovascular Consequences of Autoimmune Rheumatic Diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(6):566-579. <https://doi.org/10.2174/1570161118666200127142936>
5. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, Weyand CM. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000 Jun 27;101(25):2883-8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.25.2883>
6. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018 Apr 23;361:k1036.
7. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*. 2011 May;63(5):1182-9.
8. Juárez M, Misichia R, Alarcón G. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis-dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 Feb;29(1):163-84. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(02\)00100-x](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(02)00100-x)
9. Villa-Forte A, Mandell BF. Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática. *Rev Urug Cardiol*. 2012;27(3):336.
10. Shoenfeld Y. The heart in rheumatic, autoimmune and inflammatory diseases: pathophysiology, clinical aspects and therapeutic approaches, 1st edition. *Isr Med Assoc J* [internet]. 2017 Jun;19(6):395-6. Disponible en: <https://www.ima.org.il/Medicine/IMA/viewarticle.aspx?year=2017month=06page=395>
11. Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):605-14. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s2453>
12. Hedayat M, Mahmoudi MJ, Rose NR, Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. *Heart Fail Rev*. 2010 Nov;15(6):543-62.
13. Isoda K, Kamezawa Y, Tada N, Sato M, Ohsuzu F. Myocardial hypertrophy in transgenic mice overexpressing human interleukin 1alpha. *J Card Fail*. 2001 Dec;7(4):355-64. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2001.28221>
14. Sarwar Z, Yang XP, Peterson EL, Xu J, Janic B, Rhaleb N, Carretero OA, Rhaleb NE. Profibrotic Role for Interleukin-4 in Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):582-9. <https://doi.org/10.11>

61/HYPERTENSIONAHA.115.0562
7

15. Ayça B, Sahin I, Kucuk SH, Akin F, Kafadar D, Avşar M, Avci II, Gungor B, Okuyan E, Dinckal MH. Increased transforming growth factor- β levels associated with cardiac adverse events in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2015 Jun;38(6):371-7. <https://doi.org/10.1002/clc.22404>

16. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.

17. 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):768-779. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221733>

18. Du T, Pang H, Ding F, Ye Y, Li M, Yang X, et al. Reduction in SLEDAI is associated with improved arterial stiffness in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 20;99(47):e23184. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023184>

19. Romero-Díaz J, Vargas-Vóracková F, Kimura-Hayama E, Cortázar-Benítez LF, Gijón-Mitre R, Criales S, et al. Systemic lupus erythematosus risk factors for coronary artery calcifications. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):110-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker307>

20. Guzmán López KN, Camas Acero LG, Espinel Núñez NN, Ojeda Carpio AA. Panorámica sobre la indicación de los antiinflamatorios no esteroideos de uso regular en la práctica clínica reumatológica. *Rev Cuba Reumatol*. 2017 Abr;19(1).

21. Terán-Estrada L. Riesgo cardiovascular de los Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa. *Reumatol Clín*. 2008 May;4(3):107-14. Spanish. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(08\)71813-8](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(08)71813-8)

22. 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206624>

23. Chen HL, Shen LJ, Hsu PN, Shen CY, Hall SA, Hsiao FY. Cumulative burden of glucocorticoid-related adverse events in patients with systemic lupus erythematosus: findings from a 12-year longitudinal study. *J Rheumatol*. 2018 Jan;45(1):83-89. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160214>

24. Liu B, Zhang TN, Knight JK, Goodwin JE. The glucocorticoid receptor in cardiovascular health and disease. *Cells*. 2019 Oct 9;8(10):1227.

25. Cappetta D, Bereshchenko O, Cianflone E, Rossi F, et al. Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper (GILZ) in cardiovascular health and disease. *Cells*. 2021 Aug 21;10(8):2155.

26. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457-65.

27. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*.

- 2008 Dec 15;59(12):1690-7. <https://doi.org/10.1002/art.24092>
28. Semb AG, Ikdahl E, Wibetoe G, Crowson C, Rollefstad S. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jul;16(7):361-379.
29. Kontzias A, Barkhodari A, Yao Q. Pericarditis in systemic rheumatologic diseases. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Sep 10;22(11):142.
30. Gutiérrez J, Roncancio G. Enfermedades reumatológicas y corazón. En: *Manifestaciones cardíacas de la enfermedad sistémica*. 2012. p. 1145-54.
31. Villa A, Brian M. Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:809-17.
32. Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):760-5.
33. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct;44(10):2331-7. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)44:10<2331::aid-art395>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200110)44:10<2331::aid-art395>3.0.co;2-i)
34. Frieri M, Stampfl H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016 Jan;15(1):16-21.
35. Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, Lockshin MD, Sammaritano L, Schwartz JE, et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol*. 2001 Mar 1;87(5):663-6, A11. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01453-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01453-3)
36. Wu GC, Liu HR, Leng RX, Li XP, Li XM, Pan HF, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016 Jan;15(1):22-37. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.10.002>
37. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Does renin-angiotensin system blockade protect lupus nephritis patients from atherosclerotic cardiovascular events? A case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Oct;68(10):1497-504.
38. Shahin AA, Shahin HA, Hamid MA, Amin MA. Cardiac involvement in patients with systemic lupus erythematosus and correlation of valvular lesions with anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibody levels. *Mod Rheumatol*. 2004;14(2):117-22.
39. Palacios, E, Naranjo, F. Observational study: risk factors for cardiac involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Ocronos*. 2020;3(6):782020.
40. García MA, Alarcón GS, Boggio G, Hachuel L, Marcos AI, Marcos JC, et al.; Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus Eritematoso (GLADEL). Primary cardiac disease in systemic lupus erythematosus patients: protective and risk factors--data from a multi-ethnic Latin American cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1431-8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu011>
41. Vivero F, González E. Prevalence and predictors of valvular heart disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1134-40.

42. Barreiro Y, García I, Martín N. Endocarditis de Libman-Sacks e insuficiencia aórtica grave en un paciente con lupus eritematoso sistémico en diálisis peritoneal. *Nefrología (Madr.)*. 2011;31(5):619-21.
43. Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2007 Jun;6(6):379-86. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.01.003>
44. Tanwani J, Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Lupus myocarditis: a single center experience and a comparative analysis of observational cohort studies. *Lupus*. 2018 Jul;27(8):1296-302.
45. Thomas G, Cohen Aubart F, Chiche L, Haroche J, Hié M, Hervier B, et al. Lupus myocarditis: initial presentation and longterm outcomes in a multicentric series of 29 patients. *J Rheumatol*. 2017 Jan;44(1):24-32. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160493>
46. Bourré-Tessier J, Urowitz MB, Clarke AE, Bernatsky S. Electrocardiographic findings in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jan;67(1):128-35.
47. Teixeira RA, Borba EF, Bonfá E, Martinelli Filho M. Arrhythmias in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2010 Jan-Feb;50(1):81-9.
48. Nishiyama T, Kondo Y, Tsuboi H, Noma H, Tabuchi D. QTc interval prolongation in patients with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov;31(6):1107-1112.
49. Hooks M, Bart B, Vardeny O, Westanmo A, Adabag S. Effects of hydroxychloroquine treatment on QT interval. *Heart Rhythm*. 2020 Nov;17(11):1930-1935.
50. Wang J, Qian J, Wang Y, Zhao J, Wang Q, Tian Z, et al. Serological biomarkers as risk factors of SLE-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2017 Nov;26(13):1390-1400. <https://doi.org/10.1177/0961203317702255>
51. Urowitz MB, Ibáñez D, Su J, Gladman DD. Modified Framingham risk factor score for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2016 May;43(5):875-9.
52. Sahebkar A, Rathouska J, Derosa G, Maffioli P, Nachtigal P. Statin impact on disease activity and C-reactive protein concentrations in systemic lupus erythematosus patients: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2016 Apr;15(4):344-53.
53. Hurtado-Torres GF, González-Baranda LL, Abud-Mendoza C. Caquexia reumatológica y otras alteraciones nutricionales en las enfermedades reumatológicas. *Reumatol Clín*. 2015;11(5):316-21.
54. Davis LA, Cannon GW, Pointer LF, Et al. Cardiovascular events are not associated with MTHFR polymorphisms, but are associated with methotrexate use and traditional risk factors in US veterans with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Jun;40(6):809-17.
55. Sanches Machado d'Almeida K, Ronchi Spillere S, Zuchinali P, Corrêa Souza G. Mediterranean diet and other dietary patterns in primary prevention of heart failure and changes in cardiac function markers: a systematic review. *Nutrients*. 2018 Jan 10;10(1):58. <https://doi.org/10.3390/nu10010058>

56. Chehade L, Jaafar ZA, El Masri D, Zmerly H, Kreidieh D, Tannir H, et al. Lifestyle modification in rheumatoid arthritis: dietary and physical activity recommendations based on evidence. *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15(3):209-14. <https://doi.org/10.2174/1573397115666190121135940>