

Ateroesclerosis en Enfermedades Reumatológicas: ¿Mito o Realidad?

Marcela Cisternas M.

Depto. de Inmunología Clínica y Reumatología,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Summary

The first cause of morbidity and mortality among patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Rheumatoid Arthritis (RA) is atherosclerotic vascular disease. This has been demonstrated in several epidemiological, clinical and mortality studies. Compared with the general population, these patients have a greater number of clinical events (myocardial ischemia, angina pectoris and cerebrovascular events), more subclinical vascular diseases (detected by carotid ultrasound, stress thallium scans, echocardiograms and vascular stiffness) and a higher rate of standardized mortality ratios.

Framingham or traditional cardiovascular risk factors do not seem to be wholly responsible for the increased vascular risk. Current evidence indicates that atherosclerosis is an inflammatory disease that may be initiated by endothelial injury. A prolonged inflammatory response is characteristic of SLE and RA, and may actually be an important facilitator of atherogenesis in these patients. High levels of circulating C-reactive protein, inflammatory cytokines (ICAM-1, VCAM-1, E-selectins and IL-6), antibodies, complement-fixing immune complexes, clonal expansion of certain types of lymphocytes and others that could be the source of endothelial injury in these patients are described.

This article reviews the literature relating to the epidemiology of vascular disease, related risk factors and the suggested management strategies.

Key words: Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, atherosclerosis, vascular disease.

INTRODUCCION

La primera causa de muerte en la población general es la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. También en los pacientes reumatológicos, principalmente en aquellos con Lupus eritematoso sistémico (LES) y Artritis reumatoidea (AR), es ésta la primera causa de muerte.¹⁻⁶

La duda que surge frente a esta observación es si en nuestros pacientes esto responde a la estadística general o representa un exceso de morbimortalidad. Si lo último es correcto, es interesante intentar dilucidar cuáles son las causas que determinarían este exceso y si nosotros como reumatólogos debiéramos adoptar un rol activo en la detección, prevención y tratamiento de la enfermedad aterosclerótica en nuestros pacientes.

¿Es la morbimortalidad aterosclerótica (ATE) mayor en nuestros pacientes que en la población general?

Para poder responder esta pregunta podemos basarnos en tres indicadores:

1. Mortalidad por enfermedad ATE
2. Prevalencia de enfermedad ATE clínica
3. Prevalencia de enfermedad ATE subclínica.

En la población de pacientes con LES, ya en 1976 Urowitz describió la curva bimodal de mortalidad, en que la causa cardiovascular era la primera causa de mortalidad "tardía".⁷ Posteriormente, distintos autores confirmaron esta observación, describiendo porcentajes de mortalidad por esta causa de hasta 45% (Tabla 1).

Asimismo, distintos autores han evaluado la prevalencia de enfermedad ATE cardiovascular, medida como

IAM, coincidiendo todos en que estos pacientes presentaban tasas de IAM más altas y a menor edad en comparación a la población general.^{8,9} En un estudio prospectivo, Manzi y cols. compararon el riesgo de IAM en una población de 498 pacientes con LES verificada con la cohorte tradicional de Framingham y demostraron un riesgo 50 veces mayor de presentar un IAM en las mujeres LES de 35-45 años.¹⁰

También se ha demostrado una mayor tasa de ATE subclínica a edades menores, medidas como prevalencia de calcificaciones coronarias por TAC, placas carotídeas por eco Doppler, alteraciones de perfusión utilizando cintigrama y una mayor frecuencia de disfunción endotelial medida como vasodilatación braquial mediada por flujo.¹¹⁻¹⁴

TABLA 1. MORTALIDAD DE CAUSA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LES

	Año	Nº estudio	Nº muertes (%)
Urowitz	1976	81	5 (45%)
Wallace	1981	609	26 (20%)
Rubin	1985	417	9 (18%)
Jonson	1989	86	4 (44,5%)
Petri	1992	229	2 (20%)
Ward	1995	408	32 (22%)
Cervera	1999	1000	8 (17,7%)

En la población de pacientes con AR el exceso de mortalidad cardiovascular fue reconocido más tardíamente en relación a lo observado en LES. Los pacientes con AR presentan tasas de mortalidad cardiovascular estandarizada que oscilan entre 1,5 hasta 5, describiéndose las tasas más altas en mujeres entre 15-49 años.^{15,16}

Un estudio de 603 pacientes con AR demostró que el riesgo (OR) de presentar un IAM no reconocido era de 5,86.¹⁷ Otro describió que los pacientes con AR tienen entre 30%-60% más de probabilidad de presentar un evento vascular clínico (cardiovascular y/o cerebrovascular) en comparación con la población con osteoartritis y general.¹⁸

También se ha evaluado en esta población la prevalencia de ATE subclínica, encontrándose una mayor frecuencia de placas carotídeas, alteración de perfusión miocárdica y alteración en la vasodilatación braquial.¹⁹⁻²²

En suma, tanto los pacientes con LES como con AR presentan una mayor frecuencia y a edades más tempranas que la población general fenómenos de aterosclerosis subclínica, eventos vasculares clínicos y mortalidad de causa cardiovascular.

¿Cuáles podrían ser las causas subyacentes a este fenómeno?

Por muchos años se asumió que los pacientes con LES presentaban mayor tasa de enfermedad ATE secundario a que concentraban un mayor número de factores de riesgo tradicionales: en general, presentaban un perfil lipídico proaterogénico secundario al uso de corticoides y muchas veces al síndrome nefrótico que presentaban en forma concomitante; sedentarismo por el compromiso articular, mayores frecuencias de HTA por el compromiso renal, etc. Sin embargo, realizando análisis multivariado se observó que este “aumento de factores” no era capaz de explicar la aterosclerosis acelerada observada en estos pacientes.^{23,24}

En AR la situación ha sido distinta, dado que los estudios epidemiológicos no han podido demostrar en forma consistente que estos pacientes concentren un mayor número de factores de riesgo tradicionales: sólo algunos estudios han encontrado alteraciones del perfil lipídico, las dosis de corticoides utilizadas son mucho menores y no hay mayor frecuencia de HTA o diabetes en esta población.²⁵⁻²⁸

En ambas poblaciones, LES y AR, sí se ha descrito en forma consistente un aumento de los niveles de homocisteína y de PCR ultrasensible, ambos considerados y validados como nuevos marcadores de riesgo cardiovascular en población general. Sin embargo, estos dos factores no explican en su totalidad la mayor frecuencia de eventos vasculares y la mortalidad relacionada.^{26,29,30}

Hoy en día se reconoce a la enfermedad aterosclerótica como una enfermedad autoinmune inflamatoria, en donde el evento primario o inicial es la disfunción endotelial.³¹

Dado que tanto el LES como la AR son enfermedades inflamatorias, las nuevas investigaciones apuntan a encontrar factores propios de estas enfermedades que puedan explicar el exceso de morbimortalidad cardiovascular. Estos factores podrían iniciar la disfunción del endotelio, que haría más susceptibles a estos pacientes al daño posterior causado por los factores de riesgo tradicionales,

En el LES se han planteado como posibles eventos gatillantes de la disfunción endotelial:

1. Altos niveles de complejos inmunes circulantes: en población general se ha observado que los títulos de CI circulantes se asocian al riesgo de IAM en hombres mayores de 50 años. Los CI tienen la capacidad de bloquear la enzima colesterol-27-hidroxilasa, enzima que transforma el colesterol a su forma 27 hidroxicolesterol, que es más soluble y por lo tanto de más fácil metabolismo. Los niveles de 27 hidroxicolesterol además autorregulan la expresión de receptores de LDL y la proliferación de músculo liso. Así, los CI determinan disminución de la expresión de R de LDL, aumentan la proliferación de músculo liso y la acumulación de colesterol en las paredes arteriales.³²

En un estudio de 220 pacientes mujeres con LES se observó una asociación independiente y lineal entre los niveles de complejos inmunes y el grado de rigidez de las paredes de la aorta.³³

2. Altos niveles de anticuerpos antifosfolípidos: Ac antifosfolípidos contribuyen al desarrollo de ATE, aumentando el depósito de lípidos y la inflamación en la pared de los vasos. Estos anticuerpos tienen la capacidad de activar las células endoteliales, estimulando la expresión de moléculas de adhesión, y los Ac anti- β 2 GPI promueven la acumulación de LDLox en los macrófagos. De hecho se ha demostrado la presencia de β 2 GPI en la placa ATE y se ha planteado que pudiera constituir un autoantígeno ATE.³⁴

3. Productos de activación del complemento e interacción CD40-CD40L: los productos de activación del complemento contribuyen a la progresión de las lesiones vasculares, vasoconstricción de arterias coronarias e isquemia de perfusión postinfarto. Análisis RNA demuestran expresión local en la placa ATE de genes del complemento.³⁵

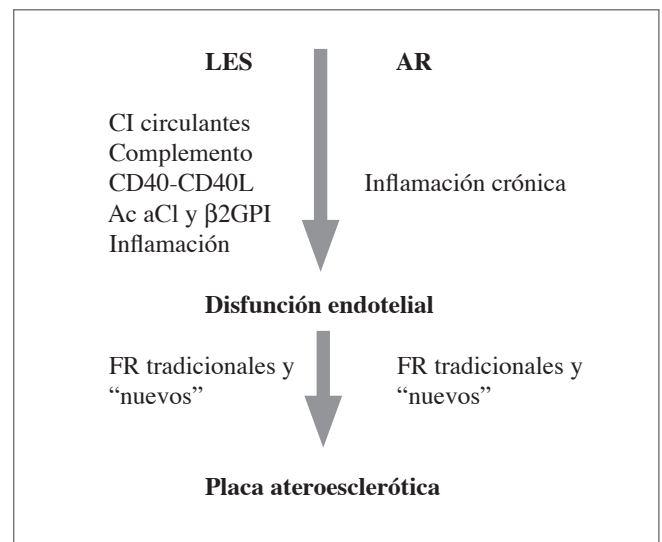
Unión CD40 a células endoteliales induce expresión de VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina. Mujeres jóvenes sanas con niveles altos de CD40L soluble tienen un mayor número de eventos cardiovasculares.³⁶

Los pacientes con LES expresan niveles altos de CD40L, y el número total de células CD40L (+) está aumentado.³²

En AR se plantea que sería la inflamación crónica, muchas veces subclínica, la responsable de la disfunción endotelial. Este planteamiento surge de la observación que existe gran similitud entre lo que ocurre en la sinovial reumatoidea y en la placa ATE: hay activación de células inflamatorias (macrófagos y células plasmáticas), degradación de colágeno, expresión local de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina), neoangiogénesis y presencia de linfocitos T activados. En ambas patologías en forma similar se encuentran en sangre periférica niveles elevados de PCR, IL6 y moléculas de adhesión.^{37, 38}

Una observación interesante es que tanto los pacientes con AR y aquellos con ATE presentan expansión clonal en sangre periférica de una subpoblación de linfocitos CD4 que son CD28(-). Esta subpoblación es poco frecuente de encontrar en población sana (< 1%), y tiene como característica el no depender de la vía B7/CD28 para activación, no expresar receptor CD40, no activar a los linfocitos B y presentar una mayor expresión de IFN- γ . Esto determina un mecanismo de respuesta Th1 que predomina sobre la Th2 y que determina la activación de macrófagos con liberación de proteasas, uno de los eventos iniciales en la formación de la placa ATE. En los pacientes con AR el grado de expansión de esta subpoblación linfocitaria se correlacionó con el grosor de la íntima-media carotídea y el grado de disfunción endotelial.³⁹

En suma, el modelo planteado para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica en nuestros pacientes reumáticos se plantea en la siguiente figura:



¿Debemos nosotros como reumatólogos adoptar alguna conducta con respecto a esto?

La respuesta debiera ser sí, dado el impacto de la enfermedad ATE en la calidad de vida y sobrevivencia de nuestros pacientes. Sin embargo, es un hecho conocido y descrito que los pacientes con alguna enfermedad crónica son habitualmente subtratados para otras enfermedades, lo que se denomina el "efecto negativo de una enfermedad en el tratamiento de otras". Así probablemente en nuestros pacientes el tratamiento del Lupus y AR concentran toda nuestra atención y dejamos de lado el tratamiento y la prevención de la enfermedad ATE.

En pacientes LES se ha postulado una guía de manejo,⁴⁰ que es aplicable a los pacientes con AR, que se transcribe a continuación como una sugerencia en el manejo de estos pacientes:

1. Lograr un control adecuado de la presión arterial: tomar la PA en cada control e intentar mantener en rangos < 120/80. Promover el ejercicio y la disminución del consumo de sal y agregar IECA o tiazidas según la necesidad
2. Pesquisar diabetes e intolerancia a la glucosa. Realizar glicemia en ayunas cada 4 meses y test de tolerancia a la glucosa anual
3. Evitar y educar en el cese del hábito tabáquico
4. Controlar obesidad: control de peso y evaluación del IMC en cada control. Pautas de régimen y derivación a nutricionista
5. Uso de aspirina en dosis bajas, si existe historia de eventos vasculares (IAM, angina, AVE o TIA), hay presencia de: aCL o anticoagulante lúpico positivo, HTA, D. mellitus, Dislipidemia o Tabaquismo
6. Control colesterol: Si > 2 FR lograr niveles de LDL < 100 mg/dl. Si < 2 FR: LDL < 130 mg/dl. Se sugiere uso de dietas y baja de peso y uso de estatinas, lo que debe ser reevaluado poscontrol de actividad, enfermedad y supresión de esteroides
7. Promover el uso de ácido fólico e hidroxiclороquina
8. Control de la inflamación.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con LES y AR presentan un exceso de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular ATE.
2. Los mecanismos inflamatorios y los factores dependientes del LES y la AR podrían tener un rol preponderante en el desarrollo de la disfunción endotelial observado en estos pacientes.
3. Los factores de riesgo tradicionales y nuevos determinarían la progresión de la disfunción endotelial a la formación de la placa ATE.
4. Reconocer, prevenir y tratar las complicaciones ateroscleróticas en nuestros pacientes puede redundar en la obtención de una mejor calidad de vida y una mayor supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Callahan LF y Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 1995; 8:229-241.
2. Mutru O, Laakso M, Isomäki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1989; 76:71-77.
3. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:115-120.
4. Goodson N, Wiles N, Lunt M, Barret E, Silman A, Symmons D. Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8):2010-19.
5. Lockshin M, Salmon J, Roman M. Atherosclerosis and Lupus: A work in progress. *Arthritis Rheum* 2001; 44(10):2215-17.
6. Trager J y Ward M. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:345-51.
7. Urowitz M, Bookman A, Koehler B, et al. The bimodal mortality in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60:221-25.
8. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus cohort. *Lupus* 2000; 9:170-5.
9. Ward M. Outcomes of hospitalizations for myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10):3170-6.
10. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrel K, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:408-15.
11. Asanuma Y, Oeser A, Shintani A, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349(25):2407-15.
12. Roman M, Shanker B, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349(25):2399-406.
13. Sella E, Sato E, Leite W, Oliveira Filho J, Barbieri A. Myocardial perfusion scintigraphy and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1066-70.
14. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, et al. Systemic lupus erythematosus. An independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 2004; 110:399-404.
15. Björnadal L, Baecklund E, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Decreasing mortality in patients with Rheumatoid Arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964-95. *J Rheumatol* 2002; 29:906-12.
16. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomäki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22:1065-1067.
17. Maradit-Kremers H, Crowson C, Nicola P, et al. Increase unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):402-411.
18. Wolfe F, Freundlich B, Straus W. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:36-40.
19. Wallberg Jonsson S, Backman C, Johnson O, et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:2597-602.
20. Banks M, Flint E, Bacon P, Kitas G. Prevalence, clinical expression and causes of ischaemic heart disease in Rheumatoid Arthritis. *EULAR* 2001: OP0013.
21. Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, Green DJ, Wicks I. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1):72-80.
22. Wong M, Toh L, Wilson A, et al. Reduced arterial elasticity in Rheumatoid Arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1):81-9.
23. Rahman P, Urowitz M, Gladman D, Bruce I, Genest J. Contribution of tra-

- ditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26:2363-8.
24. Esdaile J, Abrahamowicz M, Grodsicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 2001(10):2331-37.
 25. Park Y, Lee S, Lee W, et al. Lipid profiles in untreated patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:1701-1704.
 26. Cisternas M, Gutierrez M, Klaasen J, Acosta A, Iacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:1619-22.
 27. Del Rincon I, Williams K, Stern M, Freeman G, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a Rheumatoid Arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12):2737-45.
 28. McEntegart A, Capell H, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe G. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2001; 40:640-44.
 29. Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:718-722.
 30. Wallberg-Jonsson S, Cvetkovic J, Sundqvist K, Lefvert A, Rantapää-Dahlqvist S. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:875-82.
 31. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
 32. Kao A, Sabatine J, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:519-27.
 33. Selzer F, Sutton-Tyrrel K, Fitzgerald S, et al. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001; 37:1075-82.
 34. Shoenfeld Y, Harats D, Wick G. Antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. *Atherosclerosis and Autoimmunity* 2001; Elsevier:279-89.
 35. Yasojima K, Achwab C, McGeer E, et al. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158:1039-51.
 36. Schonbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104:2266-68.
 37. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 100:2135-2139.
 38. Pasceri V y Yeh TH. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100:2124-2126.
 39. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, et al. CD4+CD28- T Lymphocytes Contributes to Early Atherosclerotic Damage in Rheumatoid Arthritis Patients. *Circulation* 2004; 109:2744-2748.
 40. Wajed J, Ahmad Y, Durrington N, Bruce I. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – Proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology* 2004; 43:7-12.