



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ISSN 0034-7000

[www.sac.org.ar](http://www.sac.org.ar)

**VOL 87 SUPLEMENTO 2  
ABRIL 2019**

## **Riesgo Cardiovascular en las Enfermedades Inflamatorias Crónicas**

**SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA**

**ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS**



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMITÉ EDITOR

### Director

HERNÁN C. DOVAL  
Hospital Italiano de Buenos Aires

### Director Adjunto

RAÚL BORRACCI  
Universidad Austral

### Editor Consultor

CARLOS D. TAJER  
Hospital El Cruce

### Directores Asociados

JORGE LOWENSTEIN  
Cardiognóstico Investigaciones  
Médicas de Buenos Aires

LUCIANO LUCAS  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE  
IMECC / Clínica Independencia

JORGE TRAININI  
Hospital Presidente Perón  
JORGE THIERER  
CEMIC

### Delegado por la SAC

SILVIA MAKHOUL  
Hospital Británico

### Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ  
Universidad de Buenos Aires

### Vocales

ANÍBAL ARIAS  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
DARIO DI TORO  
Hospital Gral de Agudos  
Dr. Cosme Argerich

MÓNICA DÍAZ  
Hospital Pirovano  
ALBERTO FERNÁNDEZ  
Sanatorio Modelo de Quilmes

RICARDO LEVIN  
Universidad de Vanderbilt / Universidad  
Abierta Interamericana

JULIO MANUEL LEWKOWICZ  
Sanatorio Güemes

RICARDO SARMIENTO  
Htal. El Cruce

### Consultor en Estadística

JAVIER MARIANI

### Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING  
MARIELA ROMANO

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)  
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)  
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)  
University of Perugia School of Medicine, Perugia  
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory  
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)  
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of  
Medicine

BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)  
Queen's University, Kingston  
BAZAN, MANUEL (CUBA)  
INCOR, La Habana  
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)  
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital  
Clinic, University of Barcelona, Barcelona

CABO SALVADOR, JAVIER  
Departamento de Ciencias de la Salud de la  
Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)  
CAMIM, JOHN (GRAN BRETAÑA)  
British Heart Foundation, St. George's University of  
London

CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)  
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,  
Paris  
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)  
UCSD Medical Center, San Diego, California  
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)  
Harvard Medical School, Boston, MA  
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)  
Lankenau Medical Center, Medical Science Building,  
Wynnewood, PA

FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis  
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)  
University of Alberta, Edmonton, Alberta  
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)  
Wake Forest University School of Medicine, Winston-  
Salem

FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)  
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust  
and Imperial College London  
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)  
The Mount Sinai Medical Center, New York  
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)  
Department of Cardiology, A Coruña University  
Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)  
St George's University of London, Cardiovascular  
Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London  
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)  
Aurora Cardiovascular Services  
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)  
Duke University Medical Center, Durham

LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)  
Hospital Universitario La Paz, Instituto de  
Investigación La Paz, Madrid  
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)  
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zurich,  
Switzerland

MARZILLI, MARIO (ITALIA)  
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,  
University Hospital of Pisa  
MAURER, GERALD (AUSTRIA)  
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,  
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg  
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)  
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig

NANDA, NAVIN (EE.UU.)  
University of Alabama at Birmingham, Birmingham  
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)  
Department of Cardiology, Stavanger University  
Hospital, Stavanger  
NOVITZKY, DIMITRI (EE.UU.)  
James A Haley Veterans Hospital and the University  
of South Florida, Tampa, Florida

PALACIOS, IGOR (EE.UU.)  
Massachusetts General Hospital  
PANZA, JULIO (EE.UU.)  
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC  
PICANO, EUGENIO (ITALIA)  
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa  
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)  
Cleveland Clinic Florida

RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)  
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen  
SICOURI, SERGE (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory, Utica  
STOLF, NOEDIR (BRASIL)  
Discipline of Cardiovascular Surgery at Faculty of  
Medicine of University of São Paulo

THEROUX, PIERRE (CANADÁ)  
University of Toronto, Ontario  
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)  
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti  
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)  
Ochsner Clinical School-The University of  
Queensland School of Medicine, New Orleans

WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)  
University of Calgary, Calgary, Alberta  
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

### COMISIÓN DIRECTIVA

#### Presidente

ANA M. SALVATI

#### Vicepresidente 1°

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA

#### Vicepresidente 2°

CÉSAR D. BERENSTEIN

#### Secretario

SERGIO J. BARATTA

#### Tesorero

MARIANO L. FALCONI

#### Prosecretario

MIRTA DIEZ

#### Protesorero

JUAN J. FUSELLI

#### Vocales Titulares

SILVIA S. MAKHOUL

JORGE L. BOCIÁN

FEDERICO M. CINTORA

GUILLERMO O. MIGLIARO

#### Vocal Suplentes

CRISTIAN C. CANIGLIA

SUSANA B. LAPRESA

MARIO O. CORTE

RODRIGO A. DE LA FABA

#### Presidente Anterior

RICARDO A. MIGLIORE

## Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

### VOL 87 SUPL. 2 ABRIL 2019

### Dirección Científica y Administración

Azuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar  
Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas



**VOL 87 SUPLEMENTO 2  
ABRIL 2019**

---

## **Consenso Riesgo Cardiovascular en las Enfermedades Inflamatorias Crónicas**

**SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA**

**ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS**

---

**Director:** Dr. Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>

**Sub-Director:** Dr. Maximiliano De Abreu<sup>MTSAC</sup>

**Secretario:** Dr. Sebastián Peralta<sup>MTSAC</sup>

### **Vocales**

Dr. Matías Galli

Dr. Fernando Garagoli

Dra. Paola Rojas

Dra. Milagros Seijo

Dr. Mario César Spennato<sup>MTSAC</sup>

### **Comité Asesor**

Dr. Ignacio Bluro<sup>MTSAC</sup>

Dr. Mariano Falconi<sup>MTSAC</sup>

Dr. Ernesto Duronto<sup>MTSAC</sup>

*Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.*

# Riesgo Cardiovascular en las Enfermedades Inflammatorias Crónicas

## Director

Walter Masson<sup>MTSAC</sup>

## Comité de revisión

Juan Krauss<sup>MTSAC</sup>, Jorge Lerman<sup>MTSAC</sup>, Alberto Lorenzatti, Ricardo Rey<sup>MTSAC</sup>, Enrique Soriano<sup>MTSAC</sup>

## INTRODUCCIÓN

### Metodología

Walter Masson<sup>MTSAC</sup>

### Inflamación y Aterosclerosis

Jorge Vilaríño<sup>†</sup>

## ARTRITIS REUMATOIDEA

### Coordinadora

Melina Huerín

### Equipo de redacción

Mario Boskis<sup>MTSAC</sup>, Gustavo Citera, Alfredo Lozada, Diana Millán, Mario Pangaro, Emilce Schneeberger

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

### Coordinadora

Adriana Angel<sup>MTSAC</sup>

### Equipo de redacción

Rosina Arbucci<sup>MTSAC</sup>, Andrea Braillard Pocard, Alberto Cafferatta<sup>MTSAC</sup>, Diana Dubinsky, Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>, Silvina Sagardia, Andrea Smirchow

## PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA

### Coordinadora

Graciela Molinero

### Equipo de redacción

Salvador De Francesca, Pedro Forcada, Andrés Mulassi

## ENFERMEDADES DIGESTIVAS

### Coordinador

Augusto Lavallo-Cobo<sup>MTSAC</sup>

### Equipo de redacción

Antonella Costa Varsi, Ignacio Davolos<sup>MTSAC</sup>, Mariano Glemon, Ezequiel Mauro, Laura Vitagliano<sup>MTSAC</sup>

## VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

### Coordinadores

Lorenzo Martín Lobo<sup>MTSAC</sup>, Mariano Giorgi<sup>MTSAC</sup>

### Equipo de redacción

Pablo Corral, Gerardo Masson, Mercedes Nano, Omar Sued



# Índice

---

## **I. INTRODUCCIÓN**

- Metodología, 1
- Inflamación y Aterosclerosis, 1

## **II. ARTRITIS REUMATOIDEA**

- Introducción, 5
- Riesgo cardiovascular, factores de riesgo y estratificación, 5
- Impacto de las medidas eficaces en prevención cardiovascular, 7
- Impacto sobre el riesgo cardiovascular de las intervenciones específicas utilizadas en la AR, 9

## **III. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

- Introducción, 13
- Riesgo cardiovascular, factores de riesgo y estratificación, 13
- Impacto de las medidas eficaces en prevención cardiovascular, 15
- Impacto sobre el riesgo cardiovascular de las intervenciones farmacológicas específicas utilizadas en el LES, 16

## **IV. PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA**

- Introducción, 20
- Riesgo cardiovascular, factores de riesgo y estratificación, 21
- Impacto de las medidas eficaces en prevención cardiovascular, 22
- Impacto sobre el riesgo cardiovascular de las intervenciones específicas farmacológicas utilizadas en la psoriasis, 24

## **V. ENFERMEDADES DIGESTIVAS**

- A) Enfermedad por virus hepatitis C
- Introducción, 27
- Riesgo cardiovascular, factores de riesgo y estratificación, 28
- Impacto de las medidas eficaces en prevención cardiovascular, 29
- Impacto de la respuesta viral sostenida sobre las manifestaciones cardiovasculares, 30

### **B) ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

- Introducción, 31
- Riesgo cardiovascular, factores de riesgo y estratificación, 31
- Impacto de las medidas eficaces en prevención cardiovascular, 32
- Impacto cardiovascular del tratamiento específico de las EI, 32

## **VI. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

- Introducción, 35
- Riesgo cardiovascular, factores de riesgo y estratificación, 37
- Impacto de las medidas eficaces en prevención cardiovascular, 38
- Impacto sobre el riesgo cardiovascular de las intervenciones específicas utilizadas en la infección por VIH, 41

## I. INTRODUCCIÓN

### Metodología

El presente documento se realizó mediante la combinación de dos métodos de consenso: técnica Delphi y grupos nominales. El documento obtenido por estas técnicas se basó en la evidencia científica y en el juicio y experiencia clínica de un panel de expertos. En este caso se promovió la discusión crítica de varios expertos, mediante la reflexión individual de un cuestionario, y una nueva discusión grupal de los consensos y disensos alcanzados en la reflexión individual, coordinada por un facilitador.

El comité de redacción se conformó con profesionales de distintas especialidades y abordó tres planteos para cada patología: 1) ¿Cómo es el riesgo cardiovascular, qué características tienen los factores de riesgo y cómo deberíamos estratificar dicho riesgo en cada población?; 2) ¿Cómo impactan las medidas sobre prevención cardiovascular con eficacia demostrada en la población general en estas poblaciones?; 3) ¿Cómo impactan en los factores de riesgo y en los eventos cardiovasculares los tratamientos específicos de cada patología?

Para cada pregunta se analizó la información bibliográfica correspondiente y se redactaron recomendaciones. Se analizaron todas las respuestas, agrupándolas según el grado de acuerdo. Aquellas situaciones discordantes fueron consideradas en forma grupal, hasta alcanzar un consenso entre todos los expertos. Se redactó un documento inicial de recomendaciones.

Un grupo de expertos, independientes del grupo de trabajo que confeccionó el documento inicial, formó el "Comité de revisión". Este analizó el documento, estableció sugerencias y correcciones que fueron discutidas nuevamente hasta alcanzar un documento de consenso final.

El grado de recomendación y el nivel de evidencia utilizados para las recomendaciones finales se observan en la siguiente TABLA.

Grado de recomendación y nivel de evidencia utilizado en este documento

Grado de recomendación	
Clase I	Condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que el tratamiento/procedimiento es beneficioso, útil y eficaz
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad, eficacia del método, procedimiento y/o tratamiento
IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento método/procedimiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede ser perjudicial
Nivel de evidencia	
A	Evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o de cohortes con diseño adecuado para alcanzar conclusiones estadísticamente correctas y biológicamente significativas
B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
C	Consenso de opinión de expertos

### Inflamación y aterosclerosis

Las enfermedades cardiovasculares siguen constituyendo la causa principal de morbimortalidad a nivel mundial (1). A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento se observó un descenso de los eventos cardiovasculares en los países de altos ingresos, pero un incremento en los países de medianos y bajos ingresos, esperándose 25 millones de eventos para el año 2025. Este incremento se debe fundamentalmente al notable aumento de las epidemias mellizas de obesidad y diabetes (2).

La aterotrombosis es el sustrato principal de la enfermedad cardiovascular; esta entidad es de comienzo temprano en la vida, con una base inflamatoria e inmunológica.

La inflamación es una llave principal en el proceso de la aterotrombosis y contribuye a la progresión de la enfermedad y a la aparición de complicaciones (accidente de placa) con el consiguiente evento clínico. El proceso

de la inflamación también desempeña un papel destacado en el desarrollo de otras entidades como la hipertensión arterial, la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca (ICC), la enfermedad valvular o la trombosis intra-stent coronaria.

La historia de esta ecuación aterotrombosis e inflamación y su vínculo con el colesterol comienza en el siglo XIX, tras las descripciones de célebres investigadores como Chevreul, Lobstein, Marchand o Anitschkow (3). Posteriormente, el patólogo alemán Rudolf Virchow demuestra el papel primario y fundamental de la inflamación en todo el proceso aterogénico a través de placas ricas en lípidos que generaban la inflamación y crecimiento de estas (4). En los últimos años, el aporte de Rusell Ross (5) con su teoría de “respuesta a la injuria” donde múltiples actores como los lípidos, la glucemia, la hipertensión o el tabaquismo actúan dañando al endotelio, promoviendo inflamación y generando placas de ateroma en todo el árbol arterial, se suma a los aportes de Peter Libby y Hansson Goran demostrando la función del sistema inmunitario innato y adaptativo en el proceso aterogénico (6,7).

La inflamación es asimismo un denominador común de múltiples enfermedades reumáticas crónicas como la artritis reumatoidea (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) o la psoriasis. Estas entidades, al generar un proceso de inflamación crónica, promueven la rotura de placas ateroscleróticas vulnerables, favorecen un estado protrombótico y se asocian finalmente con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Otras patologías mencionadas en este Consenso como la hepatitis C, las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) o la infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) también producen un estado inflamatorio crónico de bajo grado, fundamental en la evolución de la aterotrombosis.

En una elegante publicación de la revista *Nature*, Hotamisligil establece el concepto de “metainflamación”, explicando la profunda y crítica conexión entre el mayor ingreso calórico, la producción de inflamación a través de la obesidad y la diabetes, con la generación de la aterosclerosis y su vínculo con los trastornos inmuno-metabólicos (8). Aunque este mecanismo del sistema inmunitario innato que actúa a través de los macrófagos es inicialmente protector, el permanente depósito de lípidos dentro de los macrófagos activa el sistema adaptativo con memoria y con fenotipo inflamatorio, que se denomina memoria inmunitaria activa. De este modo, este novel concepto establece el vínculo entre nutrición excesiva crónica, metainflamación e insulinorresistencia, elemento central en las patologías metabólicas.

Otro mecanismo significativo y facilitado por el continuo enriquecimiento de las placas con colesterol conduce a la liberación de cristales de colesterol fuera del espacio extracelular, que perpetúan los mecanismos proinflamatorios a través del receptor NLRP3 inflamasoma, activando la secreción de IL-1B. Los inflamasomas son complejos citoplasmáticos formados en respuesta al daño producido por DAMP (*damage/danger associated molecular patterns*) o PAMP (*patogen-associated molecular patterns*), y constituyen sustratos para la formación de IL-1B y fundamentalmente de la caspasa 1. Este eje IL-1B y caspasa 1 contribuye fuertemente a la progresión de la aterosclerosis (9,10).

Se han descrito numerosos biomarcadores de inflamación, entre ellos moléculas de adhesión endoteliales como ICAM 1, VCAM 1 o P selectina, citoquinas como IL-1B, IL-6 o TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), recuento de células blancas, eritrosedimentación, sustancia amiloidea sérica o la proteína C-reactiva ultrasensible (PCRu).

La PCRu, con gran sensibilidad y baja especificidad, se sintetiza fundamentalmente a nivel hepático (estimulada por IL-1B, IL-6 y el TNF- $\alpha$ ) y en menor medida en sitios extrahepáticos como las células musculares lisas o el tejido intramiocárdico. Los niveles elevados de PCRu se observan en los eventos isquémicos agudos (11,12) pero también en múltiples procesos crónicos con marcado riesgo cardiovascular. Sin embargo, algunos estudios de aleatorización mendeliana y de polimorfismos simples no han podido demostrar el papel de la PCRu como factor causal de enfermedad coronaria (13).

Múltiples estudios prospectivos en prevención primaria y secundaria demuestran que el incremento de la PCRu se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular (13,14).

Importantes estudios epidemiológicos realizados en hombres de mediana edad (*Physician's Health Study, Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) (15), en mujeres posmenopáusicas (*Women Health Study*) (16), o en mujeres y hombres añosos (*Cardiovascular Health Study, Rural Health Promotion Project*) (17) han identificado a la PCRu como marcador de riesgo de enfermedad aterosclerótica.

Los aportes notables de Paul Ridker y su grupo se reflejan también en estudios de intervención con estatinas, donde el descenso del C-LDL y de la PCRu se asoció con una reducción marcada de los eventos vasculares. Las evidencias iniciales comienzan con los estudios CARE (18) (pravastatina en prevención secundaria) y AFCAPS/ TexCAPS (19) (lovastatina en prevención primaria). Posteriormente, el estudio seminal JUPITER (20), que aleatorizó 17.802 hombres y mujeres, con riesgo cardiovascular bajo a intermedio, C-LDL < 130 mg/dL y PCRu > 2 mg/L, a rosuvastatina 20 mg vs. placebo fue suspendido prematuramente con una reducción del punto final primario combinado de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), hospitalización por angina inestable y revascularización o muerte de causa cardiovascular, del 44% (IC 95%, 0,46-0,69, p < 0,00001).



En el grupo rosuvastatina se observó un descenso del 50% y 37% en los niveles de C-LDL y PCRu, respectivamente. Además, en el grupo que alcanzó niveles de C-LDL < 70 mg/dL y PCRu < 1 mg/L, la reducción del riesgo relativo fue del 79% (IC 95%, 0,09-0,52;  $p < 0,0001$ ).

Posteriormente, varios estudios de prevención secundaria como PROVE-IT TIMI 22 (21) y REVERSAL (22), que compararon atorvastatina 80 mg vs. pravastatina 40 mg, mostraron que los subgrupos con mayores descensos de C-LDL y PCRu se asociaron con una reducción marcada de los eventos cardiovasculares y con una disminución de la progresión de las lesiones ateroscleróticas.

Recientemente, el estudio IMPROVE-IT, que incluyó 15.179 pacientes en prevención secundaria, demostró que la combinación de simvastatina 40 mg más ezetimibe 10 mg en comparación con simvastatina 40 mg se asoció con una reducción modesta (7,9%) pero significativa del punto final primario determinado por el estudio. Sin embargo, en el subgrupo de sujetos que alcanzaron niveles de C-LDL < 70 mg/dL y PCRu < 2 mg/L, lograron una reducción de eventos más marcada (HR 0,73, IC 95% 0,66-0,81,  $p < 0,001$ ) (23).

Finalmente, en los estudios FOURIER (24) y ODYSSEY OUTCOME (25), con el empleo de evolocumab y alirocumab (anticuerpos monoclonales contra PCSK9), se logró una reducción de los eventos cardiovasculares del 15% con una reducción significativa del C-LDL sin cambios en la PCRu. En una reciente publicación que analizó 9738 individuos de los estudios SPIRE-1 y SPIRE-2, la tasa de eventos en los pacientes tratados con ambas intervenciones (estatinas + bococizumab) de acuerdo con los niveles de PCRu (< 1, 1 a 3 y > 3 mg/L) fue de 1,96, 2,50 y 3,59 eventos por cada 100 personas/año, respectivamente. Independientemente de los factores de riesgo tradicionales y del C-LDL, los pacientes con niveles de PCRu > 3 mg/L tuvieron un 62% más de riesgo (26).

La observación de que mayores reducciones del C-LDL y la PCRu se asociaron con un mayor beneficio generó el concepto de riesgo residual inflamatorio, fundamentalmente en prevención secundaria. Es decir, aquellos pacientes que reciben estatinas, aunque tengan bajo el nivel de C-LDL, si persisten con niveles elevados de PCRu, continúan con un riesgo cardiovascular residual. En los estudios PROVE-IT e IMPROVE-IT (27), el 29% y 33% de los sujetos logró la meta de C-LDL < 70 mg/dL, pero persistía con un nivel de PCRu > 2 mg/L, constituyendo un subgrupo con mayor riesgo cardiovascular.

Distintos mecanismos inflamatorios coexistentes en la aterotrombosis están siendo evaluados como blancos terapéuticos, con el objetivo de lograr una reducción del riesgo cardiovascular residual. El estudio CANTOS constituye el primer estudio “prueba de concepto”, donde una intervención terapéutica con canakinumab (anticuerpo monoclonal que inhibe la IL-1B) logró reducir la PCRu, sin modificar el C-LDL, en sujetos con antecedentes de IAM y en su mayoría tratados con altas dosis de estatinas. El estudio incluyó 10.065 individuos y el punto final primario de IAM, ACV o muerte cardiovascular se redujo un 15% con la administración subcutánea cada 3 meses de canakinumab en comparación al placebo (28). Asimismo, el análisis preespecificado de subgrupos mostró que, en los pacientes “respondedores” (niveles de PCRu < 2 mg/L luego de la primera inyección de canakinumab), hubo un 31% de reducción de la mortalidad cardiovascular y de la mortalidad por todas las causas (29). Sin embargo, el beneficio cardiovascular del canakinumab en pacientes con riesgo residual inflamatorio elevado se vio opacado por una mayor proporción de infecciones fatales en una reducida cantidad de participantes.

Este notable trabajo “prueba de concepto” cierra el círculo sobre la evidencia del papel de la inflamación en la aterotrombosis, desde las ciencias básicas, la biología, la genética, los estudios con PCRu y riesgo cardiovascular y, finalmente, la intervención terapéutica efectiva.

El estudio CIRT realizado por el Instituto Nacional de la Salud (INS) de los Estados Unidos evaluó la hipótesis inflamatoria con el empleo de bajas dosis de metotrexato (15 a 20 mg/semana) en 7000 hombres y mujeres de ese país y de Canadá que habían padecido un IAM o que tenían enfermedad angiográfica de múltiples vasos coronarios, muchos de los cuales presentaban, además, diabetes o síndrome metabólico, condiciones clínicas asociadas a niveles elevados de inflamación (30). El punto final primario incluía la incidencia de IAM, ACV o mortalidad cardiovascular. El estudio fue detenido prematuramente en mayo de 2018, con una inclusión parcial de 4786 pacientes, aparentemente por no demostrar beneficio respecto de los objetivos planteados según un informe preliminar de los autores, aunque se esperan los resultados definitivos que no han sido publicados hasta la fecha.

Otro de los fármacos con efecto antiinflamatorio y potencial beneficio cardiovascular es la colchicina. Dicho fármaco actúa inhibiendo la polimerización de microtúbulos, bloqueando moléculas de adhesión o citoquinas y, fundamentalmente, reduciendo los inflamasomas y suprimiendo el eje IL-1B/caspasa 1. En estudios preliminares, la colchicina (0,5 mg/día) disminuye la PCRu y, en 532 pacientes del estudio LoDoCo<sub>2</sub>, redujo los eventos cardiovasculares en prevención secundaria (31). Otro estudio recientemente publicado que incluyó 80 pacientes pos-IAM evaluados con angiotomografía demostró que la colchicina modifica de manera favorable la composición de la placa vulnerable (32). El estudio COLCOT, actualmente en desarrollo, evaluará el impacto de la colchicina en 4500 pacientes coronarios (33).



El análisis de la evidencia disponible hasta el momento, y esperando los resultados de las próximas investigaciones, sugiere que la reducción del riesgo residual inflamatorio se asociaría con un beneficio cardiovascular, aunque probablemente no todas las intervenciones antiinflamatorias tendrían el mismo efecto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, Switzerland; 2017.
2. Vilarriño J, González C, Grancelli H, Damiano M, Seredaei M. Aumento de la prevalencia de la diabetes tipo 2 y obesidad en la zona central de Argentina (1997-2010). Un estudio multietápico sistemático de base demográfica. Estudio Venado Tuerto 2. Revista de la ALAD 2014;4):140-7.
3. Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes by N. Anitschkow and S. Chalataw, translated by Mary Z. Pelias, 1913. Arteriosclerosis 1983;3:178-82.
4. Virchow R. Cellular Pathology. London, United Kingdom: John Churchill, 1858.
5. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26.
6. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature 2011;473:317-25.
7. Hanson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;35:685-95.
8. Hotamisligil GH. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature. 2017;542:177-85.
9. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of pro IL-beta. Mol Cell 2002;10:417-26.
10. Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. J Atheroscler Thromb 2017;24:443-51.
11. Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. Clin Chem 2009;55:209-15.
12. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circ Res. 2016;118:145-56.
13. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003;111:1805-12.
14. Calabro P, Golia E, Yeh ET. Role of C-reactive protein in acute myocardial infarction and stroke: possible therapeutic approaches. Curr Pharm Biotechnol 2012;13:4-16.
15. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336:973-9.
16. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation 1998;98:731-3.
17. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1121-7.
18. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation 1998;98:839-44.
19. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med. 2001;344:1959-65.
20. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kasteleij JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
21. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT- TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med 2005;352:20-8.
22. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352:29-38.
23. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. Circulation 2015;132:1224-33.
24. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22.
25. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. Am Heart J 2014;168:682-9.
26. Ridker PM, Amarenco P, Brunell R, Glynn RJ, Jukema JW, Kasteleij JJ, et al. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: rationale and design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) lipid lowering and SPIRE cardiovascular outcomes trials. Am Heart J 2016;178:135-44.
27. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. Eur Heart J 2016;37:1720-2.
28. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017;377:1119-31.
29. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. Lancet 2018;391:319-28.
30. Evereth B, Ridker PM. Rationale and design of the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT): A test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. Am Heart J 2013;166:199-207.e15.

31. Nidorf S, Eikelboom J, Budgeon C, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10 .

32. Vaidya K, Arnott C, Martínez G, Ng B, McCormack S, Sullivan DR, et al. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: A CT Coronary Angiography Study *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:305-16.

33. Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551094>

## II. ARTRITIS REUMATOIDEA

### INTRODUCCIÓN

La AR es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico, que afecta al 0,2-1% de la población (1-4).

En nuestro país, Spindler y col. mostraron en San Miguel de Tucumán una prevalencia global de 1,97 por 1000 (IC 95% 1,8-2,0), siendo de 0,6 para varones y de 3,2 para mujeres (1). Asimismo, Scublinsky y col. informaron una prevalencia en la ciudad de Luján de 0,94% (IC 95% 0,86-1,02), siendo la frecuencia mayor en mujeres (1,54%) que en varones (0,40%) (2). En un estudio más reciente, en la población indígena qom (toba), la prevalencia fue de 2,4% (3). Por otro lado, Soriano y col. comunicaron una incidencia de 2,4 cada 10.000 personas/año en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires (4). Extrapolando estos datos de prevalencia existirían alrededor de 400.000 personas que padecen AR en nuestro país.

La AR es una enfermedad grave, crónica, progresiva e incluso invalidante, que compromete la calidad de vida del individuo; sus efectos “destructivos” se hacen evidentes para el paciente luego de un período de al menos 5 años. En el inicio de la enfermedad existiría una ventana temporal en la cual tendríamos oportunidad de mejorar su pronóstico.

La presencia de inflamación articular, principalmente en las pequeñas articulaciones de las manos, asociada a rigidez matinal mayor de 1 hora y a la presencia de anticuerpos específicos en suero, como el factor reumatoideo o los anticuerpos dirigidos contra péptidos citrulinados (anti-CCP), permiten hacer el diagnóstico de manera temprana (5). Esta patología tiene su máxima incidencia entre la cuarta y quinta década de la vida y afecta preferentemente a mujeres en una relación de 2-3:1 respecto de los varones, aunque esta diferencia tiende a disminuir en edades más avanzadas (6).

Si bien se considera una enfermedad crónica no fatal, el análisis de la tasa de sobrevida muestra una historia natural de mortalidad prematura, comparable a las enfermedades cardiovasculares o neoplásicas. La principal causa de mortalidad en la AR es la cardiovascular (44%) (7).

Las pautas que pueden optimizar el tratamiento de la AR han sido resumidas y denominadas como “tratamiento hacia el blanco u objetivo” (“treat to target” o T2T) (8) e incluyen:

- Abordaje temprano del paciente (ventana temporal de oportunidad terapéutica al inicio de la enfermedad).
- Supresión temprana de la inflamación, utilizando los fármacos disponibles, en forma simple o combinada. Para ello contamos con las drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMAR), que clasificamos en 3 grupos: 1) DMAR sintéticos clásicos (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxiquina), 2) DMAR sintéticos dirigidos (tofacitinib, baricitinib), 3) DMAR biológicos: agentes antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab), inhibidores del receptor de IL-6 (tocilizumab, sarilumab), inhibidor de la coestimulación del linfocito T (abatacept) e inhibidor del CD20 de los linfocitos B (rituximab).
- Identificación de pacientes más graves, que no responden al tratamiento clásico (9).

### RIESGO CARDIOVASCULAR, FACTORES DE RIESGO Y ESTRATIFICACIÓN

Varios estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de un aumento en la mortalidad por cualquier causa en pacientes portadores de AR (10,11). Si bien un metaanálisis reciente, de 11 estudios observacionales que incluyeron pacientes con AR en las últimas cinco décadas (n = 51.819) encontró una disminución en la mortalidad (2,3% por año; IC 95% 2,1-3,3), la tasa de mortalidad estandarizada (TME) para esta patología permanece más elevada que para la población general (12).

Extensa evidencia sugiere que estos pacientes presentan un incremento del riesgo cardiovascular. En un metaanálisis que incluyó 24 estudios observacionales (n = 111.785; 22.927 eventos cardiovasculares), Aviña-Zubieta y col. informaron que los pacientes con AR tuvieron un 50% más de mortalidad en comparación con la población general (13). En otra revisión sistemática de estudios epidemiológicos de cohorte, Meune y col. analizaron 91.916 pacientes con AR y observaron un incremento del riesgo de muerte cardiovascular del 60% en comparación con

la población general (14). En un estudio que incluyó a toda la población danesa ( $n = 4.311.022$ ), el riesgo de IAM en pacientes con AR fue comparable al de los pacientes con diabetes mellitus (15).

Si bien la elevada prevalencia de los factores de riesgo tradicionales contribuye a la presencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con AR (16), la evidencia actual subraya el importante papel que desempeña la inflamación en la patogénesis de la aterosclerosis “acelerada” en este grupo de pacientes (17). Este proceso sería mediado por el aumento de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, la IL-6 y TNF- $\alpha$  y explicaría el exceso de riesgo de estos pacientes, más allá de sus factores de riesgo clásicos (18). Ristić y col. informaron una correlación inversa entre el incremento de espesor medio-intimal carotídeo y la duración del tratamiento farmacológico “antiinflamatorio” (19). Estos resultados fueron confirmados por otro estudio que analizó 487 pacientes con AR seguidos durante 2,8 años, en donde el espesor medio-intimal progresó más rápidamente en aquellos pacientes con mayor evidencia de inflamación, siendo menor en los pacientes tratados con metotrexato o antagonistas TNF- $\alpha$  (20). Asimismo, otra investigación demostró que la calcificación coronaria cuantificada por tomografía fue más prevalente en pacientes con AR de más de 10 años de evolución (60,6%) que en el grupo de AR con menos de 5 años de evolución (42,9%) o que en el grupo control (38,4%). La probabilidad de presentar un puntaje de Agatston severo fue significativamente mayor en los pacientes con AR de larga data en relación con el grupo control, aun luego de ajustar por otros factores de riesgo (21). Asimismo, Rho y col. mostraron que los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6 en los pacientes con AR se asociaron significativamente con mayor gravedad del puntaje de calcio coronario (IL-6: OR=1,72; TNF- $\alpha$ : OR=1,49) (22), confirmando que existe una significativa correlación entre aterosclerosis e inflamación, tal como lo demuestra el ensayo clínico CANTOS en pacientes con enfermedad coronaria estable y PCRu elevada (23).

Finalmente, los sujetos con AR tienen mayor riesgo de desarrollar ICC, tanto de origen isquémico como no isquémico (24).

Sin embargo, a pesar de conocer que los sujetos con AR poseen un mayor riesgo cardiovascular en comparación con la población general, la estratificación del riesgo en dicha población constituye un verdadero desafío. A partir de grandes estudios epidemiológicos se desarrollaron varios puntajes para predecir el riesgo cardiovascular. Entre ellos se encuentran el puntaje de Framingham, el puntaje Europeo o el último puntaje de riesgo publicado a fines de 2013 por la Fuerza de Tareas del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC-AHA) (25-27). Establecer dicho riesgo tiene implicancias clínicas: los pacientes con más riesgo deben recibir estrategias terapéuticas más intensivas. Sin embargo, y a pesar de que los puntajes de riesgo son herramientas muy útiles en la práctica clínica, tienen limitaciones relacionadas con la calibración y la capacidad de discriminación (28). Es aquí donde nos encontramos con el primer escollo al tratar de estratificar el riesgo cardiovascular en los sujetos con AR: la mayoría de los puntajes tradicionalmente utilizados no se desarrollaron específicamente en poblaciones con AR, limitando su aplicabilidad clínica. Además, muchos pacientes con AR son jóvenes y, frecuentemente, están representados por una importante proporción de mujeres. Ambas variables (mayor edad y sexo masculino) impactan fuertemente en el cálculo final de la mayoría de los puntajes. Ergo, dichos puntajes tienden a subestimar el riesgo cardiovascular de los sujetos con AR.

El puntaje británico denominado QRISK incluye, además de las variables comúnmente utilizadas en la mayoría de los puntajes de riesgo, el antecedente de AR (29). Recomendaciones recientes sugieren multiplicar el riesgo cardiovascular por un factor de corrección de 1.5. (30-31). Sin embargo, al partir de valores de riesgo basales habitualmente bajos, luego de ajustar por dicho factor de corrección, muchos pacientes siguen siendo clasificados en la categoría de menor riesgo.

En los últimos dos años, diferentes grupos de investigadores han tratado de desarrollar puntajes de riesgo realizados en poblaciones con AR. Solomon y col. desarrollaron un puntaje de riesgo que, más allá de los factores de riesgo tradicionales, incorpora variables específicas de la AR como medidas de calidad de vida, nivel de actividad inflamatoria, duración de la enfermedad y utilización de corticoides (32). El índice de reclasificación neta (NRI) para los eventos cardiovasculares fue del 40% luego de aplicar el modelo ampliado con esas nuevas variables. Sin embargo, a pesar de que dicho puntaje contó con validación interna, tuvo un horizonte temporal corto y no se investigó cómo aplicaba en otras poblaciones. Del mismo modo, otro intento de adaptar el puntaje europeo SCORE a la población con AR arrojó resultados con limitada utilidad clínica (33).

En resumen, la mayoría de las ecuaciones de riesgo no está diseñada para poder aplicarse en una población con AR y, como consecuencia, el riesgo cardiovascular tiende a subestimarse en pacientes con esta patología.

En tal contexto, la búsqueda de ateromatosis subclínica podría ser una herramienta que optimice la estimación del riesgo cardiovascular global, más allá de los puntajes de riesgo. Algunos informes previos indican que la prevalencia de placa carotídea en la población con AR es mayor que en la población general en todos los grupos etarios, incluso ajustando por los demás factores de riesgo cardiovasculares (34). Asimismo, otros estudios indican que el valor promedio del puntaje de calcio coronario en los pacientes con AR (y la proporción de sujetos con un puntaje > 0) también es significativamente más elevado que en los sujetos sin AR (35).

Los pacientes con AR, en comparación con los sujetos sin la enfermedad, suelen tener un menor nivel plasmático de colesterol total y C-LDL. Más aún, se ha demostrado que los cambios lipídicos pueden preceder a las

manifestaciones clínicas clásicas de la AR (36). Asimismo, luego de la medicación específica para la enfermedad (y, consecuentemente, de una mejora clínica), los valores lipídicos aumentan, aunque el riesgo cardiovascular disminuiría. Teniendo en cuenta lo anterior, la paradoja es evidente: el paciente con AR “activa” sin tratamiento tiene menos colesterol pero más riesgo cardiovascular. Al tratarlo, el colesterol sube, pero el riesgo desciende.

Para entender un poco más esta paradoja lipídica es necesario un análisis más profundo. Se ha demostrado que en la AR, más aún si manifiesta una gran actividad inflamatoria, el catabolismo del colesterol se encuentra aumentado (37). Sin embargo, también se observa que hay una mayor oxidación del C-LDL en la pared arterial, un empeoramiento en el eflujo del colesterol desde los tejidos hacia el hígado (paso crucial en el transporte reverso de colesterol mediado por el HDL) (38), una mayor formación de partículas pequeñas y densas, aumento de la Lipoproteína pequeña a (Lp(a) y valores más elevados de ciertas razones lipídicas como la razón colesterol/C-HDL o la razón apolipoproteína B/apolipoproteína A1. Es claro entonces que, si bien puede bajar el nivel de colesterol total o C-LDL, el contexto proinflamatorio predispone a un perfil claramente más aterogénico. Por otro lado, al dar la medicación específica antirreumática, pueden empeorar los niveles de colesterol (39-40) pero nuevamente, al caer la carga inflamatoria, disminuye la aterogenicidad del perfil lipídico, se oxida menos el LDL, mejora el eflujo del colesterol y disminuye la proporción de partículas pequeñas y densas (41,42).

Finalmente, la prevalencia de síndrome metabólico se encuentra aumentada en los pacientes con AR en comparación con los sujetos sin la enfermedad (43).

### Recomendaciones

- 1) En la evaluación de estos pacientes se debe realizar un completo interrogatorio y examen físico (control de la presión arterial, medición de la cintura abdominal) y solicitar análisis de laboratorio con el objetivo de detectar factores de riesgo cardiovascular (colesterol total, C-no HDL, C-HDL, C-LDL, triglicéridos y glucemia). También podrían solicitarse otros marcadores lipídicos no convencionales como la apolipoproteína B o la Lp(a) y ciertos marcadores inflamatorios como la PCRu. **Nivel de recomendación: I C**
- 2) Teniendo en cuenta las limitaciones anteriormente comentadas, recomendamos utilizar los puntajes de riesgo para la estratificación inicial del riesgo cardiovascular en los pacientes con AR mayores de 40 años ajustando el resultado por un factor multiplicador de 1,5. La excepción sería el puntaje QRISK ya que el factor multiplicador está incluido en el cálculo del puntaje. **Nivel de recomendación: I B**
- 3) Sería razonable considerar la búsqueda de aterosclerosis subclínica carotídea por ultrasonido o calcular el puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada como parte de la estratificación del riesgo cardiovascular, particularmente en los sujetos caracterizados con riesgo intermedio por los puntajes de riesgo. **Nivel de recomendación: IIa B**
- 4) En pacientes con AR estratificados como de bajo riesgo, recomendamos una evaluación cardiovascular al menos cada 3 años. En riesgo intermedio, la evaluación debería ser anual. Los pacientes catalogados como de alto riesgo requieren medidas preventivas intensivas, sin necesidad de una nueva evaluación. **Nivel de recomendación: I C**

### IMPACTO DE LAS MEDIDAS EFICACES EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

**Actividad física:** en la AR, la actividad física retrasa la progresión de la enfermedad radiográfica, disminuye el riesgo cardiovascular, la percepción del dolor, y aumenta la densidad mineral ósea (44). Otro estudio demostró una mejora en la presión arterial, el índice de masa corporal y en la actividad de la enfermedad después de seis meses de un programa de ejercicios aeróbicos y de resistencia de alta intensidad individualizados para pacientes con AR (45). Un segundo estudio analizó el entrenamiento de la fuerza mostrando la restauración de la masa magra y función en pacientes con AR (46). Finalmente, un estudio observacional determinó que las personas que eran físicamente activas presentaban una AR más leve (47).

**Medidas antitabáquicas:** la prevalencia de tabaquismo es más alta en los pacientes con AR y llega a duplicar las cifras con respecto a la población sin la patología (48). El tabaquismo es el factor de riesgo medioambiental más fuertemente asociado al desarrollo de AR, ya que incrementa la producción de radicales libres que generan alteraciones en el ADN, desencadena además la citrunilización proteica (cambios químicos posteriores a la síntesis) con la subsiguiente generación de autoanticuerpos (49). El riesgo de desarrollo de AR es directamente proporcional a la intensidad del consumo y existen datos que apoyan que el tabaquismo reduce la eficacia de la medicación específica para la enfermedad (50). La evidencia demuestra que los pacientes con AR tabaquistas duplican el riesgo de internaciones por eventos cardiovasculares mayores (51). Si bien el tabaco es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes, no hay evidencia que contribuya de manera diferente al riesgo con respecto a la población general. La intervención para el abandono del tabaquismo representa una de las medidas esenciales para la prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes con AR.

**Alimentación saludable:** existe evidencia de que la dieta saludable es cardioprotectora, además de generar un efecto antiinflamatorio (52). Varios estudios indican que la dieta mediterránea con menos del 8% de grasas



saturadas diarias presenta, además del beneficio cardiovascular ya conocido, una mejora en la sintomatología articular (53,54). El suplemento con omega-3 cumpliría una función importante no solo por su beneficio en la salud cardiovascular, sino también a través de su efecto antiinflamatorio, con la consiguiente supresión de la síntesis de prostaglandina E2 y leucotrieno B4. Un estudio controlado y aleatorizado que incluyó pacientes con AR mostró que el grupo de pacientes que recibió 5,5 g/día de omega 3 presentó más frecuentemente remisión de la enfermedad y mejoría de la respuesta al tratamiento comparado con el grupo control que recibió 0,4 g/día de omega 3 (55).

**Aspirina:** en prevención primaria, la aspirina tiene un beneficio clínico neto incierto, ya que la reducción de los eventos tromboticos debe sopesarse frente al riesgo de sangrado (56). En cambio, en prevención secundaria está indicada su utilización. Estos datos surgen de estudios realizados en la población general, pero es limitada la información en pacientes con AR. Un reciente subanálisis del estudio PRECISION no encontró diferencias en cuanto a los eventos vasculares mayores al comparar los pacientes con AR en prevención primaria expuestos o no a la aspirina (57). Asimismo, otro estudio de pequeñas dimensiones no logró demostrar un menor riesgo de IAM en los pacientes con AR que tomaban aspirina como profilaxis primaria (58).

**Antihipertensivos:** si bien no hay publicaciones que comparen diferentes regímenes de fármacos antihipertensivos en términos de eventos cardiovasculares en pacientes con AR, los inhibidores de la enzima convertidora (IECA), los bloqueantes de la angiotensina II (ARA II) y los betabloqueantes son los preferidos debido a su potencial efecto antiinflamatorio. Resulta central que, independientemente de la terapéutica antihipertensiva empleada, se obtenga la reducción de las cifras de presión arterial a los valores de normotensión (59).

**Hipoglucemiantes:** los resultados de estudios clínicos en los pacientes con AR no muestran un beneficio diferencial para ninguna de las clases terapéuticas clásicas utilizadas en la diabetes mellitus. Si bien no existen publicaciones hasta la fecha que exploren el impacto de los nuevos fármacos (GLP1 agonistas y SGLT2 inhibidores) en pacientes con AR, es razonable pensar que dichas drogas sean beneficiosas en esta población. Se requieren estudios que confirmen el beneficio de estos fármacos en pacientes con AR.

**Estatinas:** si bien las estatinas son fármacos que ejercen su efecto principal a través de la reducción del C-LDL, tienen también un efecto antiinflamatorio que podría desempeñar un papel particular en los pacientes con enfermedades inflamatorias. Un estudio clínico aleatorizado que evaluó la atorvastatina 40 mg/día en pacientes con AR mostró una reducción moderada de la actividad de la enfermedad y del C-LDL (60). Asimismo, el tratamiento intensivo con rosuvastatina indujo la regresión aterosclerótica y redujo significativamente el nivel de C-LDL en pacientes con enfermedad inflamatoria articular (61). Un estudio de cohorte determinó que el inicio de estatinas en pacientes con AR se asoció con una menor mortalidad (32,6/1000 personas/año vs. 40,6/1000 personas/año; HR 0,79, IC 95% 0,68-0,91) (62). Asimismo, otro estudio evidenció que la discontinuación de dichos fármacos se asoció con un mayor número de eventos cardiovasculares (63). Un ensayo clínico aleatorizó a 2986 pacientes con AR a recibir atorvastatina 40 mg vs. placebo con un seguimiento promedio de 2,5 años (64). Los pacientes que recibieron estatinas tuvieron un 34% menos eventos cardiovasculares, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. El estudio fue suspendido prematuramente porque se registraron muy pocos eventos en ambas ramas. La falta de poder probablemente justifique la falta de significación estadística. Por otro lado, dicho estudio mostró que las estatinas fueron seguras en esta población.

## Recomendaciones

- 1) Recomendamos en todos los casos promover con todas las herramientas disponibles la cesación tabáquica en esta población. **Nivel de recomendación: I B**
- 2) El consejo dietético debe enfocarse en el consumo correcto de calorías, así como en el bajo consumo de sal y grasas saturadas y en el aumento de la ingesta de vegetales, frutas, legumbres, cereales y pescado. **Nivel de recomendación: I C**
- 3) Considerando las limitaciones físicas de cada paciente, se aconseja realizar actividad física como prevención cardiovascular, incluyendo actividad física aeróbica de 45 minutos 3 a 4 veces por semana con una intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima) asociada a ejercicios isométricos 2 veces por semana. **Nivel de recomendación I C**
- 4) La información sobre el uso diferencial de fármacos útiles en prevención en esta población es escasa y no concluyente. Consecuentemente, el uso de aspirina, hipoglucemiantes o medicación antihipertensiva debería indicarse siguiendo las recomendaciones para la población general. **Nivel de recomendación: I C**
- 5) Los pacientes que tienen enfermedad aterosclerótica cardiovascular o diabetes deben recibir estatinas de alta potencia (atorvastatina 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día). **Nivel de recomendación: I A**

En pacientes en prevención primaria, los subgrupos de individuos con C-LDL > a 190 mg/dL, hipercolesterolemia familiar, riesgo cardiovascular intermedio con al menos un factor de riesgo adicional, insuficiencia renal crónica no dialítica, riesgo cardiovascular elevado o ante la presencia de ateromatosis subclínica, deberían indicarse estatinas de alta o moderada potencia, según el caso, siguiendo las mismas recomendaciones que para la población sin AR. **Nivel de recomendación: I B**

**IMPACTO SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LAS INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS ESPECÍFICAS UTILIZADAS EN LA AR**

Dado que la inflamación persistente característica de la AR desempeña un papel fundamental en el aumento del riesgo cardiovascular favoreciendo la aterosclerosis, sería de esperar que un adecuado control del proceso inflamatorio mediante fármacos específicos para la enfermedad contribuyera a mejorar el pronóstico cardiovascular.

Una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados evaluó el impacto cardiovascular de varias herramientas terapéuticas utilizadas en la AR (65). Se observó una reducción significativa de los eventos cardiovasculares totales con los anti-TNF $\alpha$  (RR 0,70; IC 95% 0,54-0,90; p = 0,005) y metotrexato (RR 0,72; IC 95% 0,57-0,91; p = 0,007). Asimismo, se observó una reducción significativa del IAM y del accidente cerebrovascular (ACV) con los anti-TNF y del IAM con el metotrexato. Los AINE aumentaron el riesgo de los eventos cardiovasculares totales (RR 1,18; IC 95% 1,01-1,38; p = 0,04), a expensas fundamentalmente de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), en especial rofecoxib. El uso de corticosteroides también se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares totales (RR 1,47; IC 95% 1,34-1,60; p < 0,001), IAM (RR 1,41; IC 95% 1,22-1,63), ICC (RR 1,42, IC 95% 1,10-1,82) y ACV (RR 1,57; IC 95% 1,05-2,35). El aumento de la mortalidad cardiovascular asociado al uso de corticoides pareciera ser dependiente de la dosis (66).

El riesgo asociado a los COX-2 pareciera no ser un efecto de clase. En un estudio de no inferioridad que comparó celecoxib versus naproxeno e ibuprofeno en 24.801 pacientes con AR y osteoartritis, la incidencia de eventos cardiovasculares para celecoxib no fue mayor en comparación con las otras drogas evaluadas (67).

La evidencia disponible sobre el impacto cardiovascular de la hidroxicloroquina es más limitada. Un estudio de casos y controles mostró un menor riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con dicho fármaco (OR ajustado 0,45; IC 95% 0,10-2,0) (68). Del mismo modo, dos estudios retrospectivos más recientes también informaron un efecto cardioprotector con la hidroxicloroquina (69,70).

Un punto para considerar es el uso de los anti-TNF en pacientes con ICC. Dos estudios previamente publicados no pudieron demostrar beneficios con infliximab y etanercept en pacientes con ICC severa, e incluso se observó con este último un aumento del riesgo de hospitalización y de muerte (71,72).

En cuanto a los inhibidores de la IL-6, varios estudios han informado el aumento del colesterol total, C-HDL y C-LDL con la utilización de dichos fármacos (73-75). Sin embargo, un análisis integrado de seguridad de los datos de cinco estudios aleatorizados y dos estudios a largo plazo con tocilizumab que incluyó un total de 4199 pacientes con AR, con una observación de 9414 pacientes/año, mostró que la incidencia de eventos cardiovasculares fue baja en un período promedio de tratamiento de 2,4 años, sin observarse un aumento durante el seguimiento (76). Otro estudio refirió una incidencia de eventos cardiovasculares similar entre los pacientes tratados con tocilizumab o anti-TNF $\alpha$  (77).

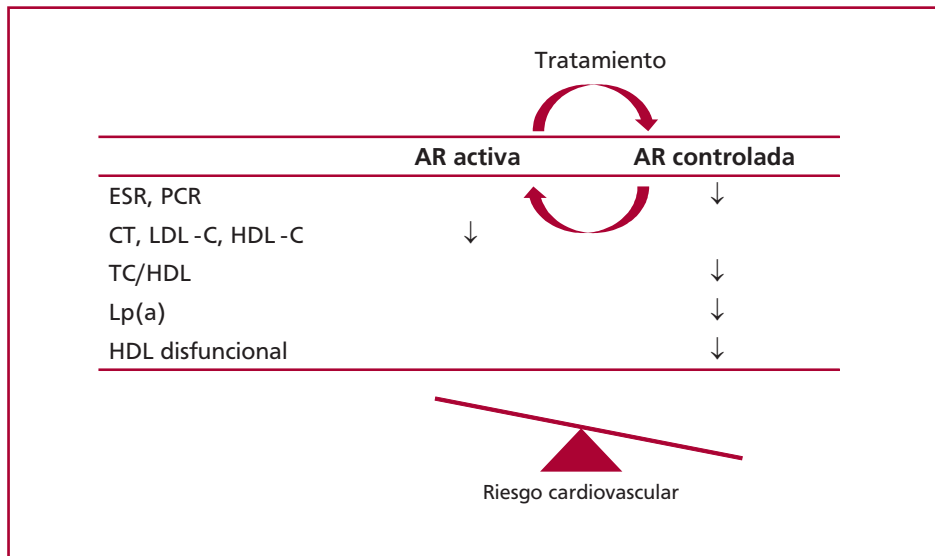
Un estudio observacional que incluyó 13.039 pacientes comparó el riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con abatacept vs. anti-TNF. Si bien los pacientes tratados con abatacept tuvieron menos eventos que el grupo tratado con anti-TNF, las cifras no alcanzaron significancia estadística (HR 0,86 IC 95%: 0,73-1,01 p = 0,3) (78).

Finalmente, varios datos actuales sugieren que muchos pacientes tratados con DMAR sintéticos dirigidos (tofacitinib, baricitinib) pueden aumentar “cuantitativamente” el colesterol total, el C-HDL y el C-LDL. Sin embargo, ciertos estudios muestran que los sujetos tratados con dichos fármacos presentan una tasa de eventos cardiovasculares comparables al placebo o a fármacos como los DMAR clásicos o el adalimumab (79,80).

En cuanto al impacto sobre los factores de riesgo, es clásico el efecto dismetabólico y sobre la presión arterial de los glucocorticoides. Asimismo, como se mencionó anteriormente, muchos fármacos utilizados en la AR impactan sobre el perfil lipídico (Tabla 1). Sin embargo, al disminuir la inflamación con los fármacos utilizados para el tratamiento de la AR, la “calidad” del perfil lipídico también se modifica y resulta menos aterogénico (Figura 1).

**Tabla 1.** Modificaciones en el perfil lipídico con los fármacos para la AR

Fármaco	Colesterol Total	C-LDL	C-HDL	Triglicéridos
Glucocorticoides	↑	↑		↑
Hidroxicloroquina	↓	↓	↑	↓
Azatioprina	↑	↑		↑
Metotrexato			↑	↓
Leflunomida	↑			↑
Tocilizumab	↑	↑	↑	↑
Anti-TNF	↑ o =	↑ o =		↑ o =
Tofacitinib	↑	↑	↑	



**Fig. 1.** Relación entre la inflamación, los lípidos y los fármacos antirreumáticos

### Recomendaciones

- 1) Dado que los corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina y leflunomida incrementan la presión arterial, es recomendable el registro de este parámetro en aquellos pacientes que reciben los fármacos mencionados. **Nivel de recomendación: I B**
- 2) Los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de COX-2 deben ser usados con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y AR, especialmente en aquellos con ICC. El uso de corticoides en forma crónica debe reducirse a la menor dosis posible y suspenderse si existiera remisión. **Nivel de recomendación: I C**
- 3) Los anti-TNF están contraindicados en pacientes con AR e ICC severa (grados 3 y 4). **Nivel de recomendación: III B**
- 4) Se recomienda controlar el perfil lipídico y glucémico dentro de los primeros tres meses luego de iniciar un tratamiento antirreumático con impacto metabólico y, después, cada 6-12 meses. **Nivel de recomendación: I C**

### BIBLIOGRAFÍA

1. Spindler A, Bellomio V, Berman A, Lucero E, Baigorria M, Paz S, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina. *J Rheumatol* 2002;29:1166-70.
2. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, Messina OD, Scheines E, Rillo O, et al. The Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Argentina: A Capture-Recapture Study in a City of Buenos Aires Province. *J Clin Rheumatol* 2010;16:317-21.
3. Quintana R, Silvestre AMR, Goñi M, García V, Mathern N, Jorfen M, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in the indigenous Qom population of Rosario, Argentina. *Clin Rheumatol* 2016;35(S1):5-14.
4. Di WT, Vergara F, Bertiller E, Gallardo ML, Gandino I, Scolnik M, et al. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in a health management organization in Argentina: A 15-year study. *J Rheumatol* 2016;43:1306-11.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
6. Citera G, Maldonado Cocco J A. Evolución y Pronóstico de la Artritis Reumatoidea. Ed. Azurras; 2010. Cap. 19 pp., 250-3.
7. Saint Martin ME, Schneeberger EE, Valerio M del C, Buschiazzi E, Correa M de los A, Dal Pra F, et al. Frecuencia de mortalidad en pacientes con artritis reumatoidea en un centro de reumatología de Argentina. *Rev Argent Reumatol* 2015;26:13-8.
8. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
9. Grupo de Estudio de Artritis Reumatoidea Sociedad Argentina de Reumatología. Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. [Internet]. [Consultado 2018 May 22]. Disponible en: [http://www.reumatologia.org.ar/docs/guias\\_sar\\_2013.pdf](http://www.reumatologia.org.ar/docs/guias_sar_2013.pdf)
10. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
11. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester G-R, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74:415-21.



12. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013;80:29-33.
13. 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;59:1690-7.
14. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1309-13.
15. Lindhardtsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:929-34.
16. Pappas DA, Nyberg F, Kremer JM, Lampl K, Reed GW, Horne L, et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2018;37:2331-40.
17. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
18. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JEL, Shah T, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012;379:1214-24.
19. Ristić GG, Lepić T, Glisić B, Stanisavljević D, Vojvodić D, Petronijević M, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1076-81.
20. del Rincón I, Polak JF, O'Leary DH, Battafarano DF, Erikson JM, Restrepo JF, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1118-23.
21. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045-53.
22. 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;61:1580-5.
23. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
24. Mantel Å, Holmqvist M, Andersson DC, Lund LH, Askling J. Association between Rheumatoid Arthritis and Risk of Ischemic and Non-ischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1275-85.
25. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
26. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
27. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
28. Baena-Diez JM, Ramos R, Marrugat J. Capacidad predictiva de las funciones de riesgo cardiovascular: limitaciones y oportunidades. *Rev Esp Cardiol* 2009;9 Suppl:4B-13B.
29. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335:136.
30. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2016;252:207-74.
31. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17-28.
32. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, Liu M, Farkouh ME, Tsao P, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol* 2015;6:1995-2003.
33. Arts EE, Popa CD, Den Broeder AA, Donders R, Sandoo A, Toms T, et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis* 2016;75:674-80.
34. Román MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249-56.
35. Wang S, Yiu KH, Mok MY, Ooi GC, Khong PL, Mak KF, et al. Prevalence and extent of calcification over aorta, coronary and carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis. *J Intern Med* 2009;266:445-52.
36. McGrath CM, Young SP. Lipid and metabolic changes in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:57.
37. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:64-75.
38. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, Schwartz H, Turner SM, Beysen C, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:616-25.
39. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:117-27.
40. Naerr GW, Rein P, Saely CH, Drexel H. Effects of synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs on lipid and lipoprotein parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Vascul Pharmacol* 2016;81:22-30.
41. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Weinblatt ME, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc* 2015;4(2):pii: e001588.
42. Charles-Schoeman C, Lee YY, Shahbazian A, Wang X, Elashoff D, Curtis JR, et al. Improvement in HDL function in early rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate monotherapy or combination therapy in the TEAR Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:46-57.
43. Hallajzadeh J, Safiri S, Mansournia MA, Khoramdad M, Izadi N, Almasi-Hashiani A, et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(3):e0170361.
44. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mouglin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2016; 83:265-70.

45. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ, Nightingale P, Kitas GD, Koutedakis Y. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1819-25.
46. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1726-34.
47. Sandberg ME, Wedren S, Klareskog L, Lundberg IE, Opava CH, Alfredsson L, et al. Patients with regular physical activity before onset of rheumatoid arthritis present with milder disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1541-4.
48. van Breukelen-van der Stoep DF, Klop B, van Zeben D, Hazes JMW, Castro Cabezas MC. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: How to lower the risk? *Atherosclerosis* 2013;231:163-72.
49. Gomes JP, Wataid A, Shoenfeld Y. Nicotine and autoimmunity: The lotus' flower in tobacco. *Pharmacological Research* 2018;128:101-9.
50. Naranjo A, Bilbao A, Erasquin C, Ojeda S, Francisco FM, Rúa-Figueroa I, et al. Results of a specific smoking cessation program for patients with arthritis in a rheumatology clinic. *Rheumatol Int* 2014;34:93-9.
51. Joseph RM, Movahedi M, Dixon WG, Symmons DP. Risks of smoking and benefits of smoking cessation on hospitalisations for cardiovascular events and respiratory infection in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *RMD Open* 2017;3(2):e000506.
52. Hollan I, Dessein PH, Ronda N, Wasko MC, Svenungsson E, Agewall S, et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2015;14:952-69.
53. Tedeschi SK, Costenbader KH. Is there a role for diet in the therapy of rheumatoid arthritis? *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:23.
54. Forsyth C, Kouvari M, D'Cunha NM, Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Mellor DD, et al. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol Int* 2018;38:737-47.
55. Proudman SM, James MJ, Spargo LD, Metcalf RG, Sullivan TR, Rischmueller M, et al. Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. *Ann Rheum Dis* 2015;74:89-95.
56. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
57. Solomon DH, Libby P, Yeomans ND, Wang Q, Wolski KE, Nissen SE, et al. The potential benefits of aspirin for primary cardiovascular prevention in rheumatoid arthritis: a secondary analysis of the PRECISION Trial. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1364-69.
58. Durán J, Peloquin C, Zhang Y, Felson DT. Primary prevention of myocardial infarction in rheumatoid arthritis using aspirin: A case-crossover study and a propensity score-matched cohort study. *J Rheumatol* 2017;44:418-24.
59. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, Stavropoulos-Kalinglou A, Nightingale P, Kita MD, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1477-82.
60. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakova O, Ford I, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21.
61. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J, Olsen IC, Holme I, Hammer HB, et al. Rosuvastatin-Induced carotid plaque regression in patients with inflammatory joint diseases: The rosuvastatin in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and other inflammatory joint diseases study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1718-28.
62. Schoenfeld SR, Lu L, Rai SK, Seeger JD, Zhang Y, Choi HK. Statin use and mortality in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1315-20.
63. Danninger K, Hoppe UC, Pieringer H. Do statins reduce the cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis? *Int J Rheum Dis* 2014;17:606-11.
64. Kitas GD, Nightingale P, Armitage J, Sattar N, Belch JFF, Symmons DPM. Trial of atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with RA (TRACE RA): A randomized trial in 2986 RA patients. *Rheumatology* 2015;54 (suppl 1):i87.
65. 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;74:480-9.
66. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:264-72.
67. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Eng J Med* 2016;375:2519-29.
68. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JWR, Dijkman BAC, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006;8(5):R151.
69. Shapiro M, Levy Y. The association between hydroxychloroquine treatment and cardiovascular morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Oncotarget* 2017;9:6615-22.
70. Sharma TS, Wasko MCM, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J, et al. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002867 .
71. Chung ES. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) Trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
72. Mann DL. Targeted Anticytokine Therapy in Patients with Chronic Heart Failure: Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-602.
73. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gómez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
74. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1761-9.
75. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTIM study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97.
76. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R141.

77. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1154-64.
78. Kang EH, Jin Y, Brill G, Lewey J, Patorno E, Desai RJ, et al. Comparative cardiovascular risk of abatacept and tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with and without diabetes mellitus: A multidatabase cohort study. *J Am Heart Assoc* 2018;7(3):e007393.
79. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol* 2014;41:837-52.
80. Fleischmann R, Alam J, Arora V, Bradley J, Schlichting DE, Muram D, et al. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2017;3(2):e000546.

### III. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

#### INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune crónica de causa desconocida que puede afectar cualquier órgano. Las anomalías inmunológicas, especialmente la producción de anticuerpos antinucleares (ANA), son una característica prominente de la enfermedad. La prevalencia mundial se estima en 50/100.000 personas aunque varía según el tiempo, región geográfica, etnia, sospecha diagnóstica y los diferentes métodos utilizados para la detección. Las mujeres se comprometen, con mayor frecuencia para todas las edades y grupos étnicos, en todos los estudios epidemiológicos en razón de 9:1. La prevalencia alcanza su punto máximo en la adultez media (24-32 años) y más tarde en hombres. Las personas de etnia afroamericana tuvieron una mayor incidencia y prevalencia de LES en comparación con las caucásicas (1-5)

En nuestro país hay pocos estudios epidemiológicos sobre esta patología. En un estudio realizado entre 1998 y 2009, la incidencia fue 6,3 por 100.000 personas/año (8,9 mujeres y 2,6 hombres) y la prevalencia fue 58,6 por 100.000 habitantes (83,2 mujeres y 23,0 hombres) (2).

El LES es una enfermedad autoinmune heterogénea con un amplio rango de manifestaciones clínicas y serológicas que pueden afectar cualquier órgano, aunque los más frecuentemente implicados son las articulaciones, la piel y los riñones. No existen hallazgos patognomónicos, lo que asociado a la complejidad de la enfermedad, la heterogeneidad en su debut y el tiempo necesario para su pleno desarrollo, pueden explicar la dificultad para identificar a las personas con LES en un estadio temprano. El curso de la enfermedad está marcado por remisión y recaídas, y varía en la severidad. Algunos síntomas constitucionales como fatiga, fiebre y pérdida de peso están presentes en la mayoría de los pacientes en algún momento durante el curso de la enfermedad y se asocian al grado de actividad (6-8).

El diagnóstico de LES generalmente se basa en la combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio, después de excluir diagnósticos alternativos. Se utilizan los criterios de clasificación como guía para ayudar a identificar algunas de las características clínicas y serológicas más importantes al realizar el diagnóstico (9,10). Actualmente se utilizan 2 criterios de clasificación: los Criterios ACR 1982 revisados en 1997 y los criterios de clasificación SLICC 2012. En la prueba de validación inicial, los criterios revisados de SLICC tuvieron mayor sensibilidad pero menor especificidad que los criterios de clasificación ACR de 1997 (11).

Los objetivos de la terapia para pacientes con LES son garantizar la supervivencia a largo plazo, lograr la actividad de enfermedad más baja posible, prevenir daño de órganos, minimizar la toxicidad de los fármacos, mejorar la calidad de vida y educar a los pacientes sobre su papel en el tratamiento de la enfermedad. La elección de la terapia es altamente individualizada y depende de los síntomas predominantes, la participación de órganos, la respuesta a la terapia previa y la actividad y gravedad de la enfermedad.

En general, todos los pacientes con LES con cualquier grado y tipo de actividad de la enfermedad deben ser tratados con hidroxiquina, a menos que estos agentes estén contraindicados. Los beneficios de la hidroxiquina o la cloroquina en el LES son amplios e incluyen el alivio de los síntomas constitucionales, las manifestaciones musculoesqueléticas y mucocutáneas. Además existe evidencia que sugiere que la hidroxiquina puede reducir las tasas de exacerbación, los eventos trombóticos, el compromiso orgánico y la mortalidad (12-17). También pueden utilizarse otras medidas no farmacológicas (medidas higiénico-dietéticas, fotoprotección) y farmacológicas (AINE, aspirina, corticoides, inmunosupresores o agentes biológicos).

#### RIESGO CARDIOVASCULAR, FACTORES DE RIESGO Y ESTRATIFICACIÓN

Con mejores modalidades de tratamiento y tasas de supervivencia, los pacientes con LES viven más tiempo y sus comorbilidades se han vuelto más evidentes. El riesgo de muerte se encuentra incrementado por enfermedad renal (nefritis lúpica), cardiovascular (aterosclerosis acelerada) e infecciones (3).

Un estudio mostró que la mortalidad en el LES seguía un patrón bimodal: los pacientes que morían temprano en el curso de su enfermedad lo hacían con lupus activo, recibiendo grandes dosis de esteroides y con una notable

incidencia de infección. En cambio, aquellos que morían más tarde se asociaban con lupus inactivo, una larga duración de la terapia con esteroides y una incidencia sorprendente de IAM debido a la enfermedad cardíaca aterosclerótica (18).

Estos pacientes desarrollan prematuramente aterosclerosis. La disregulación de la inmunidad innata y adaptativa contribuye a la enfermedad cardiovascular prematura. La enfermedad lúpica "per se" y la morbilidad cardiovascular comparten mecanismos inflamatorios y alteraciones autoinmunitarias similares (19).

Los pacientes con LES presentan un aumento del riesgo de eventos cardíacos y de enfermedad coronaria con respecto al resto de la población: entre dos y diez veces más riesgo de IAM y entre una y tres veces más probabilidad de ser hospitalizado por ICC en comparación con los controles emparejados por sexo y edad (20).

Asimismo, el riesgo de sufrir un ACV se encuentra incrementado y llega a ser hasta siete veces mayor de lo que esperaríamos observar, en función de los factores de riesgo vasculares. Sin embargo, no se han observado diferencias con la población general en las tasas de enfermedad vascular periférica (21,22).

Los pacientes con LES presentan una mayor prevalencia de placas ateroscleróticas y muestran más frecuentemente un espesor medio-intimal aórtico anormal. La prevalencia de aterosclerosis subclínica llega a ser hasta 18,8 veces mayor que en la población general (23).

Los pacientes con LES tienen mayor prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemia, suelen tener un estilo de vida sedentario aunque fuman menos que el resto de la población (24).

Un estudio evidenció que, al momento del diagnóstico (918 pacientes, edad media 34,5 años), la prevalencia de los factores de riesgo fue considerable: hipertensión arterial 33%, hipercolesterolemia 36% y tabaquismo 16%. A los 3 años de seguimiento, el porcentaje de pacientes con hipercolesterolemia fue del 60% y se asoció significativamente con un mayor riesgo cardiovascular (OR 4,4, IC95% 1,51-13,99) (25).

En el LES se encuentra habitualmente un perfil lipídico aterogénico caracterizado por una disminución del C-HDL y la apolipoproteína A-1 y un mayor nivel de triglicéridos, C-LDL y C-VLDL. A la generación de este patrón contribuye la terapia esteroidea y los mecanismos patogénicos de la propia enfermedad, incluyendo la liberación de citoquinas y la presencia de anticuerpos contra la lipoproteína lipasa, enzima involucrada en el balance entre las lipoproteínas proaterogénicas y antiaterogénicas (26).

Asimismo, la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos, presentes en el 30-40% de los pacientes con LES, se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis acelerada, con efecto protrombótico, que además puede favorecer el desarrollo de dislipidemia en algunos casos bloqueando el transporte de moléculas como la beta 2 glicoproteína (27).

Sin embargo, el mayor riesgo cardiovascular observado en los pacientes lúpicos excede al esperado por los factores de riesgo tradicionales, sugiriendo el papel del proceso inflamatorio crónico en la génesis de la aterosclerosis. De hecho, la actividad, la duración de la enfermedad y el daño acumulado son factores de riesgo independientes (28).

No disponemos de puntajes de riesgo cardiovascular específicamente desarrollados en población con LES que sirvan como guía para regular la intensidad de las intervenciones tempranas en prevención cardiovascular, por lo cual muchas veces recurrimos a lo establecido en otras enfermedades inflamatorias o en la población general.

Aun así, la evaluación de riesgo basada en el puntaje de Framingham subestima el verdadero riesgo observado en los pacientes con LES (29). Estos tienen diferencias demográficas en comparación con la cohorte original que originó las ecuaciones de Framingham; las cohortes de lupus son más jóvenes (edad media de 35-39 años) y predominantemente mujeres; ambas características por lo general se asocian con tasas más bajas de eventos cardiovasculares. La aparición de altas tasas de eventos cardiovasculares en mujeres jóvenes con lupus ha llevado a algunos especialistas a discutir en favor de categorizar el LES como una enfermedad equivalente al riesgo coronario (30).

Magder y Petri analizaron los datos de una cohorte de 1874 pacientes con LES (20). Con 9485 personas/año de seguimiento, observaron 134 eventos cardiovasculares (tasa = 14,1/1000 personas/año). Esto fue 2,66 veces (IC 95% 2,16-3,16) más de lo que se esperaría en la población general basándose en el puntaje de Framingham. Los autores también mostraron que el uso de corticosteroides se asoció con un mayor riesgo cardiovascular.

Un estudio desarrollado en Canadá ajustó el puntaje de Framingham por varios factores de corrección (1.5, 2, 3 y 4) en una población lúpica en prevención primaria sin diabetes (31). Los autores determinaron que el factor multiplicador  $\times 2$  mostró el mejor perfil de sensibilidad y especificidad para predecir los eventos coronarios. Solo el 2,4% de la población fue clasificada como de alto riesgo al utilizar el puntaje de Framingham tradicional, pero dicha proporción aumentó al 17,3% al aplicar el puntaje corregido por el factor multiplicador.

El puntaje británico denominado QRISK, en su tercera versión, incluye además de las variables comúnmente utilizadas en la mayoría de los puntajes de riesgo, el antecedente de LES (32). Nuevamente, el coeficiente beta asociado a la presencia o no de LES utilizado en la ecuación matemática para calcular el puntaje fue cercano a 2.

Varios estudios han informado una mayor prevalencia de placas ateroscleróticas y calcificación coronaria en mujeres con LES en comparación con los controles (32-35). Asimismo, un estudio demostró que las mujeres con lupus muestran un mayor puntaje de calcio coronario estimado por tomografía computarizada en comparación



con la población sin la enfermedad, aun luego de ajustar por los factores de riesgo clásicos y especialmente a analizar edades medias (45-54 años) (36). Un reciente metaanálisis confirmó dichos hallazgos: los pacientes con LES muestran más frecuentemente ateromatosis subclínica (37). La mayor duración de la enfermedad, la positividad de anticuerpos antifosfolípidicos y una mayor dosis acumulada de corticosteroides aumentan la posibilidad de progresión de la aterosclerosis incluso en pacientes con baja actividad de la enfermedad lúpica (38).

Por otro lado, una reciente publicación demostró que el espesor medio-intimal carotídeo y la presencia de placa fueron predictores independientes de eventos cardiovasculares mayores (HR 1,35, IC 95% 1,12-1,64 y HR 4,26; IC 95% 1,23-14,83, respectivamente) (39).

### Recomendaciones

- 1) En el marco de la evaluación del riesgo cardiovascular de estos pacientes se debe realizar un completo interrogatorio y examen físico (control de la presión arterial, medición de la cintura abdominal) y solicitar análisis de laboratorio con el objetivo de detectar factores de riesgo cardiovascular (colesterol total, C-no HDL, C-HDL, C-LDL, triglicéridos y glucemia). También deberían solicitarse marcadores específicos como el factor antifosfolípido. **Nivel de recomendación: I C**
- 2) Teniendo en cuenta las limitaciones anteriormente comentadas recomendamos utilizar los puntajes de riesgo para la estratificación inicial del riesgo cardiovascular en los pacientes con LES mayores de 40 años ajustando el resultado por un factor multiplicador de 2. La excepción sería el puntaje QRISK3 ya que el factor multiplicador está incluido en el cálculo del puntaje. **Nivel de recomendación: I B**
- 3) Sería razonable considerar la búsqueda de ateromatosis subclínica carotídea por ultrasonido o calcular el puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada como parte de la estratificación del riesgo cardiovascular, particularmente en los sujetos caracterizados con riesgo intermedio por los puntajes de riesgo. **Nivel de recomendación: IIa B.**
- 4) En pacientes con LES estratificados como de bajo riesgo recomendamos una evaluación cardiovascular al menos cada 3 años. En riesgo intermedio, la evaluación debería ser anual. Los pacientes catalogados como de alto riesgo requieren medidas preventivas intensivas, sin necesidad de una nueva evaluación. **Nivel de recomendación: I C**

### IMPACTO DE LAS MEDIDAS EFICACES EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

**Medidas antitabáquicas:** el tabaquismo es un factor de riesgo consolidado, asociado a muerte cardiovascular, IAM, ACV, formación de aneurismas aórticos y enfermedad vascular periférica para la población general. Los pacientes con LES no están exentos de este factor de riesgo. En el estudio LUMINA, el tabaquismo activo demostró tener impacto sobre la incidencia de eventos vasculares en una población con LES (HR 2,60 IC 95% 1,04-6,5) (40). Dicho efecto fue independiente de otros factores como la edad, la proteína C-reactiva, la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos o el uso de azatioprina. Por otro lado, también se ha vinculado el tabaquismo con la actividad del LES. Ghaussy y col. demostraron que los pacientes tabaquistas activos presentaban mayor actividad de la enfermedad, cuando eran comparados con extabaquistas o aquellos pacientes que nunca habían fumado (41). En este estudio también se observó un aumento no significativo del índice (SLICC/ACR) que refleja el daño acumulado de diferentes órganos. Por último, se ha observado que los pacientes tabaquistas podrían ser peores respondedores a los fármacos antimaláricos, un tema actual de debate (42,43).

**Actividad física:** la indicación de ejercicio ha estado particularmente recomendada para aquellos pacientes con mayor riesgo cardiovascular y exposición a factores de riesgo tradicionales (44). Algunos estudios han sugerido que la realización de ejercicio aeróbico puede tener impacto en la reducción del riesgo cardiovascular en estos pacientes (45,46). Un reciente metaanálisis que tuvo en cuenta la influencia de la actividad física sobre los factores de riesgo cardiovascular(47) informó que la intervención con ejercicio no produjo mayor impacto en el perfil lipídico, en la glucemia o en la insulinemia. Tampoco logró demostrar una mejoría en la vasodilatación mediada por flujo, como reflejo de la función endotelial de los pacientes. No se logró observar diferencias en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial con respecto a los controles. Sin embargo, se registró un incremento en la reserva cronotrópica y una mejoría en la recuperación de la frecuencia cardíaca luego del ejercicio. Es importante destacar que, si bien existen dudas en cuanto al beneficio cardiovascular directo, la actividad física no afecta adversamente la evolución del LES e interviene favorablemente en ella porque reduce la percepción de fatiga, mejora la capacidad aeróbica y la depresión y, consiguientemente, la calidad de vida (48,49).

**Aspirina:** el AAS se asocia con una menor incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes de alto riesgo en la población general. Dada la mayor morbimortalidad cardiovascular descrita en pacientes con LES, Iudici y col. realizaron un estudio prospectivo con AAS en 167 pacientes consecutivos con LES seguidos durante 8 años. Se comparó al subgrupo que tomó el fármaco (146 pacientes) con el que, por diferentes motivos, no lo tomó (21 pacientes). Ocurrieron 5 eventos cardiovasculares en el grupo tratado con AAS (4,2 por 1000 personas/

año) y 4 eventos en el grupo sin AAS (30 por 1000 persona/año;  $p = 0,0007$ ). La proporción de pacientes libres de eventos fue mayor en el grupo con AAS vs. el grupo control ( $p = 0,0001$ ). No hubo eventos adversos por la toma de AAS. Los autores concluyen que el tratamiento con AAS fue seguro y beneficioso en la profilaxis primaria de eventos cardiovasculares en el LES (50). Asimismo, los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos positivos se benefician con el agregado de aspirina al tratamiento para prevenir eventos trombóticos vinculados a síndrome antifosfolipídico (51).

**Medicación antihipertensiva:** dado que existe poca evidencia de los tratamientos antihipertensivos específicamente en la población con LES, en principio, el tratamiento antihipertensivo debe ser iniciado según las recomendaciones habituales para pacientes en prevención primaria o secundaria según el caso. Sin embargo, la elección del régimen antihipertensivo depende en parte de los trastornos coexistentes. En la hipertensión pulmonar y ante síndrome de Raynaud, situaciones clínicas expresadas frecuentemente en estos individuos, los bloqueantes cálcicos podrían ser la mejor elección. Los betabloqueantes (sobre todo los no cardioselectivos) y los diuréticos podrían incrementar la vasoconstricción periférica y favorecer alteraciones metabólicas que de por sí se encuentran frecuentemente en este grupo particular de pacientes (51,53). En caso de enfermedad renal, los IECA serían la primera opción (54).

**Estatinas:** un ensayo controlado (200 pacientes con LES) mostró que la atorvastatina modificó los niveles de colesterol pero no redujo la progresión del engrosamiento medio-intimal carotídeo (55). En un análisis *post-hoc* del estudio ALERT se observó que la fluvastatina generó una reducción no significativa de eventos cardiovasculares mayores, entre pacientes trasplantados renales portadores de LES (56). Si bien el estudio tuvo un seguimiento prolongado, solo incluyó 33 pacientes, motivo por el cual sus conclusiones son limitadas. Yu y col. realizaron un estudio caso/control en 4095 pacientes con LES y dislipidemia (57). El estudio mostró una asociación entre el uso de estatinas y la reducción de mortalidad de cualquier causa. Asimismo, aquellos pacientes que estaban tratados con dosis altas de estatinas mostraron una reducción en la mortalidad de cualquier causa (HR 0,44, IC 95% 0,32-0,60), enfermedad coronaria (HR 0,20, IC 95% 0,13-0,31), enfermedad cardiovascular (HR 0,14, IC 95% 0,08-0,25) y enfermedad renal terminal (HR 0,22, IC 95% 0,16-0,29).

### Recomendaciones

- 1) Es de fundamental importancia asegurar el control y tratamiento de la enfermedad de base hasta lograr y sostener la remisión dada la evidencia sobre el impacto de la actividad de la enfermedad en el riesgo cardiovascular, en especial en pacientes con afectación renal. **Nivel de recomendación: I A**
- 2) Recomendamos en todos los casos promover con todas las herramientas disponibles la cesación tabáquica en esta población. **Nivel de recomendación: I B**
- 3) El consejo dietético debe enfocarse en el consumo correcto de calorías, así como en el bajo consumo de sal y grasas saturadas y en el aumento de la ingesta de vegetales, frutas, legumbres, cereales y pescado. **Nivel de recomendación: I C**
- 4) Teniendo en cuenta las limitaciones de cada paciente se aconseja realizar actividad física como prevención cardiovascular, trabajo aeróbico de 45 minutos 3 a 4 veces por semana con una intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima) asociado a ejercicios isométricos 2 veces por semana. **Nivel de recomendación I C.**
- 5) En líneas generales, la utilización de antihipertensivos debería seguir las mismas consideraciones que para la población general. En el caso de hipertensión pulmonar o fenómeno de Raynaud o de ambos podrían elegirse los bloqueantes cálcicos y evitarse los betabloqueantes o diuréticos. Ante la presencia de nefropatía lúpica, los IECA/ARA 2 podrían considerarse como la mejor opción. **Nivel de recomendación: I C**
- 6) Se debe administrar aspirina profiláctica (85 a 100 mg) a todos los pacientes con LES para prevenir las manifestaciones trombóticas arteriales y venosas, especialmente en aquellos con anticuerpos antifosfolipídicos. **Nivel de recomendación: I B**
- 7) Los pacientes que tienen enfermedad aterosclerótica cardiovascular o diabetes deben recibir estatinas de alta potencia (atorvastatina 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día). **Nivel de recomendación: I A**  
En pacientes en prevención primaria, los subgrupos de individuos con C-LDL > 190 mg/dL, hipercolesterolemia familiar, riesgo cardiovascular intermedio con al menos un factor de riesgo adicional, insuficiencia renal crónica no dialítica, riesgo cardiovascular elevado, o ante la presencia de ateromatosis subclínica, deberían indicarse estatinas de alta o moderada potencia, según el caso, siguiendo las mismas recomendaciones que para la población sin LES. **Nivel de recomendación: I B.**

### IMPACTO SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LAS INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS ESPECÍFICAS UTILIZADAS EN EL LES

**AINE:** Los AINE en general y particularmente los inhibidores de COX-2 incrementan el riesgo cardiovascular por diferentes mecanismos, como el aumento de la presión arterial, los trastornos metabólicos, el aumento del peso, o

favoreciendo un estado protrombótico. Sin embargo, Rho YH y col. analizaron el impacto de estos fármacos en un pequeño grupo de pacientes con LES, pero no encontraron alteraciones en los factores de riesgo evaluados (58).

**Corticoides:** Moya y col. observaron que el uso de glucocorticoides influye sobre el riesgo cardiovascular. La relación es directamente proporcional a la dosis de glucocorticoide acumulada. Incluyeron 101 pacientes (edad media 26,5 años) con una evolución del LES de  $7,8 \pm 4,9$  años y observaron un aumento en el puntaje de Framingham de 8 puntos. La correlación entre la magnitud del aumento en el puntaje de Framingham y la dosis acumulada de esteroides mostró un coeficiente de 0,88 (59). Además, informaron que un aumento de 10 mg en la dosis de corticoides se asoció con un aumento en el colesterol total de 7,5 mg/dL, en la presión media de pulso de 1,1 mm Hg y en el peso corporal de 2,5 kg. En un estudio de grandes dimensiones realizado en la población general, solo aquellos pacientes que tomaban  $\geq 7,5$  mg de prednisona o equivalentes mostraron un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (60). Asimismo, la dosis acumulada de esteroides de 36,5 g o mayor se ha asociado en pacientes con LES con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria (61).

**Hidroxicloroquina (HCQ):** la HCQ disminuiría el desarrollo de la aterosclerosis interviniendo sobre los factores de riesgo, especialmente sobre el perfil lipídico, el desarrollo de diabetes, la reparación endotelial, la agregación plaquetaria y el riesgo de trombosis (62,63). Se ha descrito un efecto hipolipemiente con el uso de la HCQ (64,65). Los mecanismos hipolipemiantes de la HCQ van más allá de su potencia antiinflamatoria. Beynen y col. demostraron, en hepatocitos de un modelo murino, un efecto inhibidor efectivo de la HCQ sobre la síntesis de colesterol. La reducción se debería al aumento del pH lisosomal, con acumulación lisosomal de los ésteres de colesterol e inactivación de las proteasas que impiden que se transporte el colesterol fuera del lisosoma. Este mecanismo y el aumento de los receptores de LDL (LDL-R) que genera la HCQ neutralizarían el aumento de síntesis hepática de lipoproteínas inducido por los esteroides. La HCQ en pacientes lúpicos actuaría regulando la síntesis de los LDL-R, determinando hasta un 20% de reducción en los niveles de C-LDL luego de instaurada la terapia (66). Finalmente, se conoce que en el LES activo pueden generarse anticuerpos antiapolipoproteína A-1. Los pacientes tratados con HCQ presentarían títulos más bajos de dichos anticuerpos, favoreciendo el buen funcionamiento de las partículas de HDL (67). Un metaanálisis confirmó que la HCQ redujo la actividad del LES en el 50% de los pacientes y la ingesta de meprednisona en hasta 3 veces (68).

Un estudio caso/control analizó la asociación entre la HCQ y la mortalidad en pacientes con LES. Se compararon los fallecidos (casos) con los sobrevivientes (controles), en una relación 3:1 y apareados por la duración de la enfermedad. El uso de HCQ se asoció a una menor mortalidad (OR 0,13, IC 95% 0,05-0,30). Dicha asociación se mantuvo luego de ajustar por confundidores a través de puntaje de propensión (OR 0,32, IC 95% 0,12-0,86) (69).

En otro estudio prospectivo de 189 pacientes con lupus, la combinación de AAS-HCQ > 600 g en comparación con ambos fármacos como monoterapia se asoció a una mejor tasa de sobrevida libre de eventos cardiovasculares (70). Además del impacto sobre el perfil lipídico, otros mecanismos se han propuesto para fundamentar el potencial efecto cardioprotector de la HCQ: en el LES existe un deterioro temprano en el fenotipo y función de las células progenitoras endoteliales, incluso antes de la enfermedad que potencialmente promueve el daño microvascular. La terapia esteroidea suprime el sistema de células progenitoras, mientras que la HCQ estimularía la regeneración de dichas células (71,72). Por otro lado, el interferón interviene tanto en la patogenia del lupus como de la aterosclerosis acelerada, promoviendo el daño vascular, interfiriendo la reparación endotelial, facilitando la formación de células espumosas y aumentando la trombosis. Otro mecanismo por el cual la HCQ tendría un efecto protector a nivel vascular es, precisamente, la disminución en los niveles de interferón alfa observados con este fármaco (73).

**Vitamina D:** en el registro SLICC, los pacientes lúpicos con niveles más altos de 25 (OH) vitamina D presentaron menor riesgo de hipertensión arterial, un perfil lipídico normal y menor actividad del lupus. No hubo una asociación independiente entre los niveles de vitamina D y la incidencia de eventos cardiovasculares, aunque la ocurrencia de eventos disminuía cuando los pacientes mostraban niveles más altos de vitamina D (74).

En una cohorte afroamericana de pacientes con LES, Ravenell y col. demostraron una asociación entre el desarrollo de aterosclerosis y la insuficiencia de 25(OH) vitamina D (75). El mecanismo preventivo de la aterosclerosis de la vitamina D se relacionaría con el aumento en la expresión del factor de crecimiento endotelial en las células de músculo liso vascular, en una mayor actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial y de una mayor activación de las células progenitoras responsables de la reparación endotelial.

**Ciclofosfamida:** la ciclofosfamida es una mostaza nitrogenada alquilante con potencialidad antineoplásica, inmunosupresora e inmunomoduladora. Actúa sobre la inmunidad humoral y mediada por células. Para algunos autores, el uso de ciclofosfamida es un determinante independiente de placas carotídeas y lo relacionan con el efecto antiinflamatorio e inmunosupresor de ese fármaco (76).

Se ha descrito fallo cardíaco con el tratamiento mediante ciclofosfamida en el 7 a 33% de los pacientes que recibieron más de 150 mg/kg (dosis no usada en el LES). Los metabolitos de dicha droga pueden causar estrés oxidativo y daño capilar directo, generando extravasación de proteínas, eritrocitos y metabolitos tóxicos. Se presenta, en general, a las 48 horas de su administración pero puede aparecer hasta 10 días después de la infusión. Clínicamente se expresa como fallo cardíaco agudo, arritmias, hipotensión, pericarditis y/o miocarditis. La pre-



sentación de esta complicación varía con la dosis administrada aunque se ha relacionado con otras cardiotoxinas o con el compromiso cardíaco previo a su uso (77).

**Micofenolato:** el tratamiento con dicho fármaco, solo o asociado a atorvastatina, atenuó la aterogénesis en modelos murinos e inhibió el reclutamiento de células T CD4+ en las lesiones ateroscleróticas (78).

En un modelo experimental de LES (NZBWF1 ratas hembras) tratadas con micofenolato se observó que la depleción de linfocitos T y B proliferantes puede mejorar las cifras de presión arterial (79). Sin embargo, los datos en seres humanos con lupus son escasos; se necesita más información para confirmar o refutar estos hallazgos a nivel experimental.

**Azatioprina:** su uso se ha asociado con más enfermedad cardiovascular, placas carotídeas y espesor íntima-media en niños y adultos (80).

**Fármacos biológicos (Belimumab[anti-BAAF]/Rituximab [anti-CD20]):** se considera que mejorarían la disfunción endotelial y, consiguientemente, podrían disminuir el riesgo cardiovascular (76).

## Recomendaciones

- 1) Dado que los antiinflamatorios no esteroides pueden incrementar la presión arterial, es recomendable el registro de este parámetro en aquellos pacientes que los reciben. **Nivel de recomendación: I B**
- 2) Los antiinflamatorios no esteroides, fundamentalmente los inhibidores de COX-2 deben ser usados con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y LES, especialmente en aquellos con ICC. **Nivel de recomendación: I C**
- 3) El uso de corticoides en forma crónica debe reducirse a la menor dosis y tiempo posible. Se recomienda controlar el perfil lipídico y glucémico dentro de los primeros tres meses luego de iniciar un tratamiento y, después, mensual o trimestralmente si las dosis de prednisona son mayores o menores de 7,5 mg/día, respectivamente. **Nivel de recomendación: I C**
- 4) Los pacientes con LES deben recibir HCQ por su enfermedad de base y esta debe mantenerse incluso en aquellos con enfermedad estable o inactiva por los beneficios adicionales sobre el riesgo cardiovascular. **Nivel de recomendación: I A**
- 5) En caso de requerir el uso de ciclofosfamida se debería realizar un electrocardiograma y un ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento. **Nivel de recomendación: I C**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1945-61.
2. Scolnik M, Marin J, Valeiras SM, Marchese MF, Talani AS, Avellaneda NL, et al. Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires, Argentina: a 11-year health management organisation-based study. *Lupus Sci Med* 2014;1(1):e000021.
3. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Current Opinion in Rheumatology* 2018;30:144-50.
4. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Caracciolo JA, Lancioni G, Gómez A, et al. Systemic lupus erythematosus: mortality and survival in Argentina. A multicenter study. *Lupus* 2000;9:377-81.
5. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:799-814.
6. Elewaut D. Clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In: E. D. Harris Jr, R. C. Budd, G. S. Firestein, et al. (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. 1916 pp.
7. Wallace D. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds). *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 638-44.
8. Nasswetter G. Lupus Eritematoso Sistémico. En: *Tratado de reumatología*. Buenos Aires: Akadia; 2014.
9. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sentís J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:217-30.
10. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Diagnóstico del lupus eritematoso sistémico. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Canarias: 2015;4-5:59-152.
11. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
12. Belmont HM. Treatment of systemic lupus erythematosus - 2013 update. *Bull Hosp Jt Dis* 2013;71:208-13.
13. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20.
14. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, et al, LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1473.
15. Akhavan PS, Su J, Lou W, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2013;40:831-41.
16. Canadian Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *Hydroxychloroquine*. *N Engl J Med* 1991;324:150.
17. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:863-8.

18. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221-5.
19. Lewandowski LB, Kaplan MJ. Update on cardiovascular disease in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:468-76.
20. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 2012;176:708-19.
21. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with sle: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:77-95.
22. Chiu C-C, Huang C-C, Chan W-L, Chung C-M, Huang P-H, Lin S-J, et al. Increased risk of ischemic stroke in patients with systemic lupus erythematosus: A nationwide population-based study. *Intern Med* 2012;51:17-21.
23. Roldan C, Josen J, Sharrar J, Qualls CR, Sibbitt WL. Premature aortic atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a controlled transesophageal echocardiographic study. *J Rheumatol* 2010; 37:71-8.
24. Mosca M, Tani C. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1269-74.
25. Urowitz MB, Gladman D, Ibáñez D, Fortín P, Sánchez-Guerrero J, Bae S, et al. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus* 2007;16:731-5.
26. Floris A, Piga M, Mangoni AA, Bortoluzzi A, Erre GL, Cauli A. Protective Effects of Hydroxychloroquine against Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediators Inflamm* 2018;2018:3424136.
27. Stoilov N, Boyadzhieva V, Rashkov R, Stefanov S. FRI0381. Are the antiphospholipid antibodies a “new” independent risk factor for accelerated atherosclerosis? *Ann Rheum Dis* 2018;77:725.
28. Ugarte A , Ruiz-Irastorza G. SLE: the changing prognosis. *Lupus* 2016; 25:1285-87.
29. Boulos D, Koelmeyer RL, Morand EF, Hoi Y. Cardiovascular risk profiles in a lupus cohort: what do different calculators tell us? *Lupus Sci Med* 2017;4(1):e000212.
30. Elliott JR., Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009; 23:481-94.
31. Urowitz MB, Ibáñez D, Su J, Gladman DD. Modified Framingham Risk Factor Score for Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2016;43:875-9.
32. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099.
33. Roman M, Shanker B, Davis A, Lockshin M, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:2399-406.
34. Asanuma Y, Oeser A, Shintai A, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407-15.
35. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Rairie J, Tracy R, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42:51-60.
36. Kiani AN, Magder LS, Post WS, Szklo M, Bathon JM, Schreiner PJ, et al. Coronary calcification in SLE: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1976-81.
37. Henrot P, Foret J, Barnetche T, Lazaro E, Duffau P, Seneschal J, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2018;85:155-63.
38. Kravvariti E, Konstantonis G, Sfikakis P. OP0119. Progression of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus of low disease activity: three-year follow-up and comparison to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:110.
39. Kao AH, Lertratanakul A, Elliott JR, Sattar A, Santelices L, Shaw P, et al. Relation of carotid intima-media thickness and plaque with incident cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol* 2013;112:1025-32.
40. Toloza SMA, Uribe AG, McGwin G Jr, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004;50:3947-57.
41. Ghaussy NO, Sibbitt W Jr, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30:1215-21.
42. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1998;25:1716-9.
43. Jewell ML, Mc Cauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:983-7.
44. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULARS Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.
45. Barnes JN, Tanaka H. Cardiovascular benefits of habitual exercise in systemic lupus erythematosus: a review. *Phys Sportsmed* 2012;40:43-8.
46. Ayán C, Martín V. Systemic lupus erythematosus and exercise. *Lupus* 2007;16:5-9.
47. Perandini LA, deSá-Pinto AL, Roschel H, Benatti FB, Lima FR, Bonfá E, et al. Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2012;12:218-24.
48. O’Dwyer T, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:204-15.
49. Ayan C, de Pedro Núñez A, Martínez-Lemos I. Efectos del ejercicio físico en personas con lupus eritematoso sistémico: revisión sistemática. *Semergen* 2018;44:192-206.
50. Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, Pantano I, La Montagna G, Migliaresi S, et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1623-30.
51. Hereng T, Lambert M, Hachulla E, Samor, M, Dubucquoi S, Caron C, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 antiphospholipid antibodies-positive patients. *Lupus* 2008;17:11-5.
52. Sontheimer RD, Henderson CL, Grau RH. Drug Induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res* 2009;301:65-70.
53. McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *J Am Dermatol Acad* 1997;2:298-9.

54. Durán-Barragán S, McGwin G, Vila LM, Reveille J, Alarcón GS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheum* 2008;47:1093-6.
55. Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis* 2011;70:760-5.
56. Norby GE, Holme I, Fellström B, Jardine A, Cole E, Abedini S, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in kidney transplant patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:1060-4.
57. Yu HH, Chen PC, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Lin YT, et al. Statin reduces mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus patients with hyperlipidemia: A nationwide population-based cohort study. *Atherosclerosis* 2015;243:11-8.
58. Rho YH, Oeser A, Chung CP, Morrow JD, Stein CM. Drugs to treat systemic lupus erythematosus: Relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Arch Drug Info* 2008;1:23-28.
59. Moya FB, Pineda Galindo LF, García de la Peña M. Impact of chronic glucocorticoid treatment on cardiovascular risk profile in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2016;22:8-12.
60. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764-70.
61. Zonana-Nacach A, Barr SG, Madder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000;43:1801-8.
62. Borba EF, Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997;6:533-9.
63. Broder A, Putterman C. Hydroxychloroquine use is associated with lower odds of persistently positive antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2013;40:30-3.
64. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96:254-9.
65. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999;26:325-30.
66. Cairoli E, Rebella M, Danese N, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012; 21:1178-82.
67. Croca S, Bassett P, Chambers S, Davari M, Alber KF, Leach O, et al. IgG anti-apolipoprotein A-1 antibodies in patients with systemic lupus. *Arthritis Res Ther* 2015;17:26.
68. Ruiz-Iratorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-8.
69. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINAL). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1168-72.
70. Fasano S, Pierro L, Pantano I, Iudici M, Valentini G. Long term hydroxychloroquine therapy and low-dose aspirin may have an additive effectiveness in the primary prevention of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2017;44:1032-8.
71. Viridis A, Tani Ch, Duranti E, Mosca M. Early treatment with hydroxychloroquine prevents the development of endothelial dysfunction in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2015;17:277.
72. Patschan S, Patschan D, Potulski M, Henze E, Scholze J, Müller GA. Endothelial progenitor cells in systemic lupus erythematosus. *J Nephrol* 2013;26:1065-72.
73. Stojan G, Petri P. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:255-62.
74. Lertratanakul A, Wu P, Dyer A, Urowitz M, Gladman D, Fortin P, et al. 25-Hydroxyvitamin D and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a large international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1167-76.
75. Ravenell R, Oates JC. Premature atherosclerosis is associated with hypovitaminosis D and angiotensin converting enzyme inhibitor non-use in lupus patients. *Am J Med Sci* 2012;344:268-73.
76. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *J Autoimmun* 2017;82:1-12.
77. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, Paterson I, Larratt L, Oudit GY, et al. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: A case report, review, and recommendations for management. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2013;1(1):2324709613480346.
78. Van Leuven SI, Méndez-Fernández YV, Wilhelm AJ, Wade NS, Gabriel CL, Kastelein JJ, et al. Mycophenolate mofetil but not atorvastatin attenuates atherosclerosis in lupus-prone LDLr(-/-) mice. *Ann Rheum Dis* 2012;71:408-14.
79. Taylor EB, Ryan MJ. Immunosuppression with mycophenolate mofetil attenuates hypertension in an experimental model of autoimmune disease. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005394.
80. Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A, et al., Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol* 2010;37:322-9.

## IV. PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA

### INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la definición del Consenso de psoriasis de la Sociedad Argentina de Dermatología (2010), la psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica que afecta primordialmente la piel, las semimucosas y las uñas, y también puede comprometer las articulaciones. Se acompaña generalmente de otras morbilidades que afectan la calidad y sobrevida de los pacientes. Se considera que la psoriasis es una enfermedad predispuesta genéticamente, mediada por mecanismos inmunológicos (1).

Es una enfermedad inmunológicamente mediada, caracterizada por una proliferación descontrolada de queratinocitos, células dendríticas activadas, citoquinas proinflamatorias y reclutamiento de células T. Afecta

aproximadamente al 2-3% de la población en los países occidentales (2). Aproximadamente el 75% de los pacientes desarrolla la enfermedad antes de los cuarenta años de edad.

Es ampliamente aceptado que la patogénesis de la psoriasis es multifactorial debido a herencia genética y a factores ambientales (trauma, infección y fármacos) (3). La influencia de múltiples factores ambientales puede desencadenarla o agravar su evolución.

En nuestro país existen pocos datos sobre incidencia y prevalencia de esta enfermedad. Soriano y col. informaron una incidencia y prevalencia de artritis psoriásica de 6,26/100.000 personas/año, y de 74 por 100.000 personas/año, respectivamente (4). La psoriasis puede afectar a todos los grupos etarios y a ambos sexos por igual. Desde el punto de vista genético es una enfermedad poligénica y multifactorial lo que condiciona la edad de comienzo y las manifestaciones clínicas de la psoriasis.

Los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica presentan una morbimortalidad aumentada por diferentes causas, en especial en las presentaciones clínicas graves. La psoriasis eritrodérmica y pustulosa y la artritis psoriásica tienen complicaciones infecciosas y pulmonares. La afectación psicológica debe ser considerada por el especialista.

En algunos equipos de trabajo se usa el PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), para dar una evaluación cuantitativa de la superficie del cuerpo afectada y el grado de severidad del eritema, induración y escamas (PASI 0 a 4,9: psoriasis leve; a 9,9: psoriasis moderada;  $\geq 10$ : psoriasis severa).

El objetivo ideal del tratamiento es suprimir las manifestaciones clínicas (desaparición de las lesiones) e inducir una remisión prolongada incluyendo el compromiso articular, entesitis, etc., sin causar toxicidad por las medicaciones utilizadas. El paradigma terapéutico actual se basa en la elección del tratamiento más eficaz y con el mayor perfil de seguridad para cada paciente en particular, a fin de brindarle lo más rápidamente posible una mejor calidad de vida. En general, la psoriasis leve a moderada o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, mientras que para la moderada a severa suele indicarse tratamiento sistémico. Los pacientes con artritis psoriásica o la afectación de manos, pies y cara pueden requerir también un tratamiento más enérgico.

## **RIESGO CARDIOVASCULAR, FACTORES DE RIESGO Y ESTRATIFICACIÓN**

Los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica tienen mayor riesgo de desarrollar IAM, fundamentalmente en los casos severos (5,6). Asimismo, un estudio de cohorte retrospectivo desarrollado en nuestro país mostró que los pacientes con psoriasis tienen mayor mortalidad que los pacientes sin la enfermedad (7). En otros estudios, la psoriasis y la artritis psoriásica se asociaron con un aumento de la mortalidad de cualquier causa o de origen cardiovascular (8).

En la actualidad se estima que la psoriasis y la artritis psoriásica son factores de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y de IAM (10). En Estados Unidos, en los pacientes con psoriasis se observó una mayor prevalencia de enfermedad coronaria en relación con la población general (14,3% vs. 11,3%) (11). Asimismo, un estudio realizado en la Argentina que incluyó 1286 pacientes con psoriasis y 2547 controles demostró que la prevalencia de enfermedad coronaria fue mayor en el grupo con psoriasis (4,98% vs. 3,06%,  $p < 0,001$ ). Independientemente de la edad o los factores de riesgo, la psoriasis se asoció con una mayor probabilidad de presentar enfermedad coronaria (OR 1,48, IC 95% 1,04-2,11) (12).

La psoriasis se asocia además con un mayor riesgo de desarrollar ACV (13,14), arteriopatía periférica e ICC (13).

Durante la última década se han identificado múltiples mecanismos patogénicos compartidos en la formación de placas psoriásicas y ateroscleróticas. La inflamación sistémica (16) y la mayor prevalencia de los factores de riesgo que encontraríamos en los pacientes con psoriasis explicarían en gran parte dichos hallazgos. De gran importancia en este sentido fue la noción de que la psoriasis no puede considerarse como una inflamación cutánea aislada, sino que más bien representa una enfermedad inflamatoria sistémica crónica. En consonancia, se han identificado biomarcadores de inflamación en la sangre de pacientes con psoriasis que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, como la proteína C-reactiva, la velocidad de sedimentación globular o el marcador de activación plaquetaria P-selectina (17).

Los estados inflamatorios crónicos como la psoriasis pueden afectar el metabolismo de las lipoproteínas y predisponer a la disfunción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (18).

Es frecuente encontrar alteraciones en la composición de las lipoproteínas, caracterizadas por un aumento de partículas pequeñas de LDL o HDL y una disminución de las partículas más grandes, generando un perfil lipídico más aterogénico (19).

En cuanto a la diabetes, este factor muestra una mayor prevalencia (12 a 18,6%) en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica con respecto a la población general (20,21). Este hallazgo puede explicarse parcialmente por el aumento de la obesidad y los estilos de vida no saludables, y posiblemente esté relacionado con la resistencia a la insulina asociada con la inflamación.

Un reciente metaanálisis mostró no solo una asociación positiva entre la presencia de psoriasis y la prevalencia de tabaquismo, sino también entre el tabaco y la gravedad de la psoriasis (22). Más allá de favorecer la



enfermedad cardiovascular, se ha propuesto que el cigarrillo sería un factor ambiental predisponente para desarrollar psoriasis (21). La nicotina actúa sobre varios subtipos de receptores de acetilcolina-nicotínicos. Si bien se encuentran fundamentalmente en el sistema nervioso y la glándula suprarrenal, se han identificado en otros tejidos, tales como queratinocitos de la piel y células inflamatorias. La acción de la nicotina en la piel podría facilitar la adhesión y migración de los queratinocitos y producir un efecto inmunomodulador (24).

La hipertensión arterial también fue descripta más frecuentemente en los pacientes con psoriasis. Probablemente, su asociación con la obesidad o el síndrome metabólico en un contexto inflamatorio explique al menos en parte dicho hallazgo (25,26).

La estimación del riesgo cardiovascular con los puntajes tradicionales tiene grandes limitaciones, ya que dichas herramientas predictivas no fueron desarrolladas específicamente en pacientes con psoriasis, tendiendo a subestimar el riesgo cardiovascular.

Un estudio ha encontrado que el algoritmo basado en el puntaje de Framingham tiene una capacidad limitada para estratificar correctamente a los pacientes con psoriasis (27). La mayoría de los pacientes en el grupo de riesgo intermedio basado en dicho puntaje y casi la mitad de los pacientes en el grupo de bajo riesgo se reclasificaron en un grupo de mayor riesgo después de una evaluación con ultrasonido carotídeo. La subestimación del riesgo fue mayor en los sujetos con artritis psoriásica. Otro estudio que evaluó varios puntajes de riesgo clasificó a la mayoría de los pacientes con psoriasis como de bajo riesgo (28).

Las recomendaciones publicadas por los reumatólogos europeos sugieren ajustar el puntaje de riesgo obtenido por un factor de corrección de 1,5 (29).

Los indicadores de aterosclerosis precoz vascular como el espesor medio-intimal carotídeo, la velocidad de onda del pulso, la función endotelial o el puntaje de calcio cuantificado por tomografía computarizada están alterados con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedades autoinmunes en general y psoriasis en particular (30-34).

La presencia de placas ateroscleróticas carotídeas también se ha observado más frecuentemente en los sujetos con psoriasis y artritis psoriásica (35,36).

Y un puntaje de calcio > 400 fue más frecuentemente observado en los pacientes con psoriasis severa, aun ajustando por el riesgo estimado por el puntaje de Framingham (37).

Asimismo, un estudio demostró una mayor prevalencia de ateromatosis subclínica en pacientes con psoriasis, definida como placas carotídeas, un espesor medio-intimal carotídeo > que el percentilo 75 o un puntaje de calcio coronario > 1 (38).

Finalmente, el grado de extensión de la enfermedad es un factor pronóstico. La presencia de artritis psoriásica pero fundamentalmente la gravedad de la afectación cutánea constituía un factor predictivo del desarrollo de enfermedad cardiovascular (39).

## Recomendaciones

- 1) Durante la evaluación de estos pacientes se debe realizar un completo interrogatorio y examen físico (control de la presión arterial, medición de la cintura abdominal) y solicitar análisis de laboratorio con el objetivo de detectar factores de riesgo cardiovascular (colesterol total, C-no HDL, C-HDL, C-LDL, triglicéridos y glucemia). **Nivel de recomendación: I C**
- 2) Teniendo en cuenta las limitaciones anteriormente comentadas recomendamos utilizar los puntajes de riesgo para la estratificación inicial del riesgo cardiovascular en los pacientes con psoriasis mayores de 40 años ajustando el resultado por un factor multiplicador de 1,5. **Nivel de recomendación: I C**
- 3) Sería razonable considerar la búsqueda de ateromatosis subclínica carotídea por ultrasonido o calcular el puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada como parte de la estratificación del riesgo cardiovascular, particularmente en los sujetos caracterizados con riesgo intermedio por los puntajes de riesgo. **Nivel de recomendación: IIa B**
- 4) En pacientes con psoriasis estratificados como de bajo riesgo recomendamos una evaluación cardiovascular al menos cada 3 años. En riesgo intermedio, la evaluación debería ser anual. Los pacientes catalogados como de alto riesgo requieren medidas preventivas intensivas, sin necesidad de nueva evaluación. **Nivel de recomendación: I C**

## IMPACTO DE LAS MEDIDAS EFICACES EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

**Ejercicio:** en la actualidad, la información sobre el impacto de la actividad física en los pacientes psoriásicos con moderado o alto riesgo cardiovascular es limitada (40). Los trabajos que se han publicado tratan en su mayoría sobre la influencia de las medidas higiénico- dietéticas en la gravedad de la psoriasis o artritis psoriásica. Las recomendaciones internacionales para el tratamiento de la artritis psoriásica sugieren que los ejercicios físicos son esenciales en todas las formas y etapas de la enfermedad.

Un estudio aleatorizado mostró que una intervención que combinaba restricción de dieta y promoción del ejercicio físico –con el objetivo de reducir el peso en pacientes con sobrepeso u obesidad con psoriasis activa– afectaba la gravedad de la psoriasis más allá del efecto del tratamiento sistémico administrado durante un período

de 20 semanas. Incluso con solo una ligera reducción media del peso, el grupo de intervención activa exhibió una severidad de la enfermedad significativamente reducida (41).

**Alimentación saludable:** varios estudios han encontrado que los pacientes con psoriasis tienen una mayor probabilidad de mostrar obesidad, pero esta asociación es más fuerte ante cuadros cutáneos de mayor gravedad.

Algunos estudios recientes han demostrado que la adherencia a una dieta saludable (como la dieta mediterránea) puede reducir el riesgo de inflamación sistémica a largo plazo y, por lo tanto, el riesgo de síndrome metabólico, eventos cardiovasculares y otras enfermedades inflamatorias crónicas. La dieta mediterránea se caracteriza por una alta proporción de frutas y verduras, legumbres, cereales, pan, pescado, nueces y aceite de oliva extra virgen, que es una fuente importante de ácidos grasos monoinsaturados. Una revisión de la literatura sugiere que una dieta rica en nutrientes antiinflamatorios reduce la gravedad de la psoriasis (42). Los pacientes con psoriasis severa se adhirieron con menos fuerza a la dieta mediterránea, sugiriendo que dicha dieta se asociaría con una psoriasis menos grave.

**Cesación tabáquica:** los pacientes con psoriasis sufren estrés físico y psicológico adicional, lo que puede explicar la mayor tasa de consumo de tabaco. Aunque se ha demostrado que el abandono del hábito de fumar altera el curso de la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en la población general, aún no se ha demostrado si el tamaño del efecto de esta intervención es similar en la población con psoriasis. En ausencia de esta información, los profesionales tratantes deben evaluar el consumo de tabaco como parte de un enfoque integral de la atención y ofrecer intervenciones para dejar de fumar a pacientes motivados con enfermedad psoriásica (43). La terapia de reemplazo de nicotina representa el pilar de las estrategias para dejar de fumar. Las intervenciones intensivas de terapia conductual individual se consideran una alternativa cuando fracasa la terapia de reemplazo de nicotina o en situaciones donde las personas son reacias a usarlo (23).

**Aspirina:** los antiinflamatorios no esteroideos se han asociado a exacerbaciones de la psoriasis. Sin embargo, una reciente revisión no encontró una asociación entre el uso de aspirina (AAS) y el riesgo de desarrollar psoriasis o artritis psoriásica (44).

El tratamiento con AAS (en dosis antiagregantes) y metotrexato parece ser seguro, pero es aconsejable realizar control de la función hepática (45). No encontramos evidencia que haya analizado específicamente el papel de la aspirina en prevención cardiovascular en pacientes con psoriasis.

**Estatinas:** existe poca evidencia sobre el uso de estatinas específicamente en la población con psoriasis. Algunos estudios han sugerido que los efectos pleiotrópicos de las estatinas podrían mejorar la enfermedad o incluso disminuir la incidencia de psoriasis (46-50). Sin embargo, se trata de estudios de pequeñas dimensiones y con poco tiempo de seguimiento. Globalmente, como sucede con otras medidas preventivas, los pacientes con psoriasis e indicación de estatinas según las guías en prevención primaria y secundaria se encuentran subtratados (51).

Un análisis *post-hoc* de los estudios CARDS (Prevención primaria, n=52) e IDEAL/TNT (Prevención secundaria, n = 495) mostró que el impacto beneficioso de las estatinas en cuanto a la reducción de los eventos cardiovasculares fue en la población con psoriasis similar al de la población sin la enfermedad (52).

**Antihipertensivos:** algunos fármacos antihipertensivos, especialmente los betabloqueantes, se han relacionado con las exacerbaciones de la psoriasis (53-55).

Sin embargo, la mayoría de los datos provienen de estudios caso/control o serie de casos, lo que limita la posibilidad de adjudicar causalidad. Una cohorte de grandes dimensiones la asoció solo al uso de betabloqueantes por más de 6 años en pacientes hipertensos, y no a otros antihipertensivos, con un mayor riesgo de desarrollar psoriasis (56).

Los betabloqueantes pueden bloquear los receptores beta-adrenérgicos en la piel. Esto conduce a una disminución en los niveles celulares de adenosín monofosfato cíclico, un mensajero intracelular involucrado en la diferenciación y la inhibición de la proliferación celular. Además, se ha informado que los betabloqueantes aumentan la fosforilación en las células T y favorecen la liberación enzimática excesiva a partir de linfocitos, neutrófilos y macrófagos, favoreciendo la hiperproliferación celular y el cambio psoriasiforme (57-60).

Finalmente, en los pacientes hipertensos, la psoriasis se asoció con una mayor probabilidad de tener mal controlada la presión arterial, fundamentalmente en aquellos con psoriasis más severa (61).

## Recomendaciones

- 1) Recomendamos en todos los casos promover con todas las herramientas disponibles la cesación tabáquica en esta población. **Nivel de recomendación: I B**
- 2) El consejo dietético debe enfocarse en el consumo correcto de calorías, así como en el bajo consumo de sal y grasas saturadas y en el aumento de la ingesta de vegetales, frutas, legumbres, cereales y pescado. **Nivel de recomendación: I C**
- 3) Se aconseja realizar actividad física como prevención cardiovascular, trabajo aeróbico de 45 minutos 3 a 4 veces por semana con una intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima) asociado a ejercicios isométricos 2 veces por semana. **Nivel de recomendación I C.**

- 4) La información sobre el uso diferencial de fármacos útiles en prevención en esta población es escasa y no concluyente. Consecuentemente, el uso de aspirina e hipoglucemiantes debería indicarse siguiendo las recomendaciones para la población general. **Nivel de recomendación: I C**
- 5) En líneas generales, el uso de antihipertensivos debería seguir las recomendaciones para la población general. Se sugiere no priorizar los betabloqueantes como fármacos antihipertensivos. **Nivel de recomendación: I B**
- 6) Los pacientes que tienen enfermedad aterosclerótica cardiovascular o diabetes deben recibir estatinas de alta potencia (atorvastatina 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día). **Nivel de recomendación: I A**  
 En pacientes en prevención primaria, los subgrupos de individuos con C-LDL > 190 mg/dL, hipercolesterolemia familiar, riesgo cardiovascular intermedio con al menos un factor de riesgo adicional, insuficiencia renal crónica no dialítica, riesgo cardiovascular elevado o ante la presencia de ateromatosis subclínica, debería indicarse estatinas de alta o moderada potencia, según el caso, siguiendo las mismas recomendaciones que para la población sin psoriasis **Nivel de recomendación: I B**

### IMPACTO SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LAS INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS ESPECÍFICAS UTILIZADAS EN LA PSORIASIS

La elección de tratamiento tópico o sistémico depende de la gravedad, extensión, riesgo-beneficio, preferencias del paciente y de la respuesta a la terapéutica empleada. Al tratarse de una patología de carácter recurrente, es frecuente que se requieran múltiples períodos de tratamientos para mantener el control de la enfermedad.

El tratamiento tópico está indicado como monoterapia en la psoriasis vulgar o leve, y asociada con fototerapia, agentes sistémicos tradicionales o agentes biológicos en la psoriasis de moderada a grave. Los agentes tópicos abordan directamente las lesiones de la piel y son generalmente eficaces, seguros, bien tolerados y no tienen impacto sobre el riesgo cardiovascular.

La fototerapia con luz ultravioleta es una opción terapéutica en los pacientes con psoriasis de moderada a grave. Interfiere en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos reduciendo la proliferación de queratinocitos epidérmicos. Es eficaz en la mayoría de los pacientes y carece de efectos tóxicos sistémicos y propiedades inmunosupresoras.

El tratamiento sistémico se administra en forma oral o inyectable. En general se recomienda tratamiento de la psoriasis moderada-grave con agentes sistémicos, con fármacos clásicos o biológicos. En el tratamiento sistémico encontramos algunas particularidades sobre los factores de riesgo o el riesgo cardiovascular que se describen a continuación:

#### Fármacos clásicos

- **Metotrexato:** un metaanálisis de estudios observacionales que analizó en su mayoría trabajos con AR pero que incluyó 6 estudios realizados en pacientes con psoriasis demostró un efecto cardioprotector del metotrexato, reduciendo los eventos cardiovasculares y el IAM (62).
- **Ciclosporina:** una revisión sistemática encontró un aumento significativo (dependiente de la dosis) de la presión arterial (63). Asimismo, algunos informes refieren un aumento del nivel de triglicéridos y del colesterol total con el uso de dicho fármaco en pacientes con psoriasis (64).
- **Acitretina:** los retinoides pueden aumentar el valor de los triglicéridos y el colesterol, y disminuir los valores de C-HDL (65,66).

Un estudio demostró que la acitretina aumenta los niveles de triglicéridos y el colesterol (dependiendo de la dosis), aunque puede manejarse en la mayoría de los casos con dieta o ajuste de la dosis (67).

Otro estudio mostró que la terapia con etretinato en pacientes con psoriasis no se asoció con un riesgo cardiovascular incrementado (68).

#### Biológicos

- **Anti-TNF** (infliximab, etanercept, adalimumab). Un metaanálisis de estudios observacionales que analizó en su mayoría trabajos con AR pero que incluyó 6 estudios realizados en pacientes con psoriasis demostró un efecto cardioprotector del anti-TNF, reduciendo los eventos cardiovasculares y el IAM (62). Específicamente, en pacientes con psoriasis, Wu y col. evaluaron el riesgo de IAM asociado al uso de anti-TNF. Un total de 8845 pacientes fueron evaluados, 1673 recibieron anti-TNF por al menos 2 meses, 2097 no recibían anti-TNF pero sí recibían otra medicación sistémica o fototerapia y 5075 no tenían tratamiento sistémico ni fototerapia. La incidencia de IAM fue significativamente menor en el grupo tratado con anti-TNF en comparación con los que recibieron tratamientos tópicos (3,05 vs. 6,73 eventos cada 1000-pacientes/año), sin encontrar diferencias con el grupo tratado mediante otros tratamientos sistémicos (69). Asimismo, otro reciente metaanálisis que incluyó solo estudios que incluyeron pacientes con psoriasis o con artritis psoriásica demostró que el uso de anti-TNF se asoció con un menor riesgo de IAM y de eventos cardiovasculares con respecto al tratamiento tópico o la fototerapia (70).



La terapia con infliximab se asoció con un aumento de las hospitalizaciones y una mayor mortalidad en pacientes con ICC, aunque el etanercept no mostró tener dichos efectos (71).

En otro análisis de pacientes con psoriasis tratados con etanercept, la aparición de ICC fue rara y no pudo demostrarse un aumento real del riesgo (72).

En un metaanálisis realizado por Singh y col., la tasa de ICC no fue estadísticamente diferente al comparar la terapia con biológicos y los controles (73).

- **Secukinumab e ixekizumab:** inhibidores de la interleuquina 17A. No parecería que estos fármacos se asocien a aumento de riesgo de eventos cardiovasculares, aunque los datos son aún limitados (74).
- **Ustekinumab:** anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad p40 de la interleuquina 12/23. Algunos pequeños ensayos aleatorizados mostraron un mayor número de eventos cardiovasculares con uno de los inhibidores de la interleuquina 12/23, el briakinumab, ya discontinuado en el mercado (75,76).

Esto generó en las autoridades regulatorias la necesidad de contar con datos sobre la seguridad cardiovascular relacionada con los fármacos utilizados en esta patología. En ese sentido, otra revisión sistemática no encontró una asociación entre las terapias biológicas indicadas a los pacientes con psoriasis o artritis psoriásica (etanercept, adalimumab, infliximab, secukinumab, ixekizumab y ustekinumab) y un mayor número de eventos cardiovasculares (74).

### Recomendaciones

- 1) Dado que la ciclosporina puede incrementar la presión arterial, es recomendable el registro de este parámetro en aquellos pacientes que reciben dicho fármaco. **Nivel de recomendación: I B**
- 2) Los anti-TNF están contraindicados en pacientes con psoriasis e ICC severa (grados 3 y 4). **Nivel de recomendación: III B**
- 3) Se recomienda controlar el perfil lipídico y glucémico dentro de los primeros tres meses luego de iniciar un tratamiento con impacto metabólico y, luego, cada 6-12 meses. **Nivel de recomendación: I C**

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso Nacional de Psoriasis. 2010. <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/psoriasis2010.pdf>
2. Lønnberg AS, Skov L. Co-morbidity in psoriasis: mechanisms and implications for treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:27-34.
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
4. Soriano ER, Rosa J, Vellozo E, Schpilberg M, Imamura PM, Diaz J, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:729-34.
5. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735.
6. Lauper K, Courvoisier DS, Chevallier P, Finckh A, Gabay C. Incidence and prevalence of major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018 Apr 2. doi: 10.1002/acr.23567.
7. Masson W, Rossi E, Galimberti ML, Krauss J, Navarro Estrada J, Galimberti R y col. Mortalidad en pacientes con psoriasis. Análisis de una cohorte retrospectiva. *Medicina Clínica* 2017;148:483-8.
8. Juneblad K, Rantapää-Dahlqvist S, Alenius GM. Disease activity and increased risk of cardiovascular death among patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2016;43:2155-61.
9. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31:1000-6.
10. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
11. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer Jr AB, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatol Treat* 2005;16:319-23.
12. Masson W, Galimberti ML, Anselmi CL, Cagide A, Galimberti RL. Coronary artery disease in patients with psoriasis. *Medicina (B. Aires)* 2013;73:423-7.
13. Kimball AB, Guerin A, Latremouille-Viau D, Yu AP, Gupta S, Bao Y, et al. Coronary Heart Disease and Stroke Risk in Patients with Psoriasis: Retrospective Analysis. *Am J Med* 2010;123:350-7.
14. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129:2411-8.
15. Han C, Robinson DW, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-72.
16. Naik HB, Natarajan B, Stansky E, Ahlman MA, Teague H, Salahuddin T, et al. Severity of psoriasis associates with aortic vascular inflammation detected by FDG PET/CT and neutrophil activation in a prospective observational study significance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:2667-76.
17. Boehncke W-H. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2018 Apr 5 [Consultado el 25 de julio de 2018]. Disponible en <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.00579/full>
18. Uyanik BS, Ari Z, Onur E, Gündüz K, Tanülkü S, Durkan K. Serum Lipids and Apolipoproteins in Patients with Psoriasis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* [Internet]. 2002 Jan 29 [Consultado el de agosto de 2018]; Disponible en : <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2002.40.issue-1/cclm.2002.013/cclm.2002.013.xml>

19. Yu Y, Sheth N, Krishnamoorthy P, Saboury B, Raper A, Baer A, et al. Aortic vascular inflammation in psoriasis is associated with HDL particle size and concentration: a pilot study. *Am J Cardiovasc Dis* 2012;2:285-92.
20. Husni ME. Comorbidities in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:677-98.
21. Queiro R, Lorenzo A, Pardo E, Brandy A, Coto P, Ballina J. Prevalence and type II diabetes-associated factors in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2018;37:1059-64.
22. Richer V, Roubille C, Fleming P, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, et al. Psoriasis and smoking: A systematic literature review and meta-analysis with qualitative analysis of effect of smoking on psoriasis severity. *J Cutan Med Surg* 2016;20:221-7.
23. Naldi L, Mercuri SR. Smoking and psoriasis: From epidemiology to pathomechanisms. *J Invest Dermatol* 2009;129:2741-3.
24. Naldi L. Psoriasis and smoking: links and risks. *Psoriasis (Auckl)* 2016;6:65-71.
25. Phan C, Sigal M-L, Lhafa M, Barthélémy H, Maccari F, Estève E, et al. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases. *Ann Dermatol Venerol* 2016;143:264-74.
26. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: A prospective study of US female nurses. *Archives of Dermatology [Internet]*. 2009 Apr 1 [consultado el 29 de julio de 2018]. Disponible en: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2009.48>
27. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis* 2014 ;73:1990-6.
28. Fernández-Torres R, Pita-Fernández S, Fonseca E. Psoriasis and cardiovascular risk. Assessment by different cardiovascular risk scores: Psoriasis and cardiovascular risk scores. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2013;27:1566-70.
29. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
30. Shaharyar S, Warraich H, McEvoy JW, Oni E, Ali SS, Karim A, et al. Subclinical cardiovascular disease in plaque psoriasis: Association or causal link? *Atherosclerosis* 2014;232:72-8.
31. González-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Díaz E, Dierksen T, Martin J, González-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;57:1074-80.
32. Soy M, Yildiz M, Sevki Uyanik M, Karaca N, Güfer G, Piskin S. Susceptibility to atherosclerosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis as determined by carotid-femoral (aortic) pulse-wave velocity measurement. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:96-9.
33. González-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, Amigo-Díaz E, Testa A, García-Porrúa C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;57:287-93.
34. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Biomed Res Int* 2014;2014:367359.
35. Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, Castellote-Caballero L, Arrabal-Polo MÁ, García-Rodríguez S, Perandrés-López R, et al. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2012;22: 337-44.
36. Lucke M, Messner W, Kim ES, Husni ME. The impact of identifying carotid plaque on addressing cardiovascular risk in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016 Aug 2;18:178.
37. Staniak HL, Bittencourt MS, de Souza Santos I, Sharovsky R, Sabbag C, Goulart AC, et al. Association between psoriasis and coronary calcium score. *Atherosclerosis* 2014;237:847-52.
38. Santilli S, Kast DR, Grozdev I, Cao L, Feig RL, Golden JB, et al. Visualization of atherosclerosis as detected by coronary artery calcium and carotid intima-media thickness reveals significant atherosclerosis in a cross-sectional study of psoriasis patients in a tertiary care center. *Journal of Translational Medicine [Internet]*. 2016 Dec [consultado el 3 de Agosto de 2018]; Disponible en: <http://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-016-0947-0>
39. González-Gay MA, González-Vela C, González-Juanatey C. Psoriasis: una enfermedad cutánea relacionada con riesgo cardiovascular elevado. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2012;103:595-8.
40. Roger-Silva D, Natour J, Moreira E, Jennings F. A resistance exercise program improves functional capacity of patients with psoriatic arthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol* 2018;37:389-95.
41. Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, Patrizi A, Pazzaglia M, Lanzoni A, et al. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014;170:634-42.
42. Phan C, Touvier M, Kesse-Guyot E, Adjibade M, Hercberg S, Wolkenstein P, et al. Association between mediterranean anti-inflammatory dietary profile and severity of psoriasis: Results from the NutriNet-Santé cohort. *JAMA Dermatol [Internet]*. 2018 Jul 25 [consultado el 18 de Agosto de 2018]; Disponible en: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2018.2127>
43. Friedman A, Landriscina A. Integrating lifestyle-focused approaches into psoriasis care: improving patient outcomes? *Psoriasis (Auckl)* 2016;6:1-5.
44. Wu S, Han J, Qureshi A. Use of aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen (Paracetamol), and risk of psoriasis and psoriatic arthritis: A cohort study. *Acta Derm Venerol* 2015;95:217-22.
45. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Musculoskeletal Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2011 Nov 9 [Consultado el 29 de Julio de 2018]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008872.pub2>
46. Ghazizadeh R, Tosa M, Ghazizadeh M. Clinical improvement in psoriasis with treatment of associated hyperlipidemia. *Am J Med Sci* 2011;34:394-8.
47. Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol* 2006;6:358-70.
48. Faghihi T, Radfar M, Mehrabian Z, Ehsani AH, Rezaei Hemami M. Atorvastatin for the treatment of plaque-type psoriasis. *Pharmacotherapy* 2011;31:1045-50.
49. Naseri M, Hadipour A, Sepaskhah M, Namazi MR. The remarkable beneficial effect of adding oral simvastatin to topical betamethasone for treatment of psoriasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Niger J Med* 2010;19:58-61.
50. Shirinsky IV, Shirinsky VS. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:529-31.
51. Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, Reich K, Langley RG, You Y, et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:76-85.

52. Ports WC, Fayyad R, DeMicco DA, Laskey R, Wolk R. Effectiveness of lipid-lowering statin therapy in patients with and without psoriasis. *Clin Drug Invest* 2017;37:775-85.
53. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br J Dermatol* 2008;158:1299-307.
54. Cohen A, Bonneh D, Reuveni H, Vardy D, Naggan L, Halevy S. Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies. *Acta Derm Venereol* 2005;85:299-303.
55. Cohen AD, Kagen M, Friger M, Halevy S. Calcium channel blockers intake and psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol* 2001;81:347-9.
56. Waqar S, Sarkar PK. Exacerbation of psoriasis with -blocker therapy. *CMAJ* 2009;181:60.
57. Wu S, Han J, Li W-Q, Qureshi AA. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol* 2014;150:957-63.
58. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007;25:606-15.
59. O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006;5:426-32.
60. Ockenfels HM, Nussbaum G, Schultewolter T, Mertins K, Wagner SN, Goos M. Tyrosine phosphorylation in psoriatic T cells is modulated by drugs that induce or improve psoriasis. *Dermatology* 1995;191:217-25.
61. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Mehta NN, Kimmel SE, Margolis DJ, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: A population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol* 2015;151:161-9.
62. 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;74:480-9.
63. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [Consultado el 5 de Agosto de 2018]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007893>
64. Stiller MJ, Pak GH, Kenny C, Jondreau L, Davis I, Wachsmann S, et al. Elevation of fasting serum lipids in patients treated with low-dose cyclosporine for severe plaque-type psoriasis. An assessment of clinical significance when viewed as a risk factor for cardiovascular disease. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:434-8.
65. Dunn LK, Gaar LR, Yentzer BA, O'Neill JL, Feldman SR. Acitretin in dermatology: a review. *J Drugs Dermatol* 2011;10:772-82.
66. Marsden J. Hyperlipidaemia due to isotretinoin and etretinate: possible mechanisms and consequences. *Br J Dermatol* 1986;114:401-7.
67. Katugampola RP, Finlay AY. Oral retinoid therapy for disorders of keratinization: single-centre retrospective 25 years' experience on 23 patients. *Br J Dermatol* 2006;154:267-76.
68. Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN, Lowe N, Goldfarb MT, Baughman RD. The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis: results of the etretinate follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:44-52.
69. Wu JJ, Poon KYT, Channual JC, Shen AY-J. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:650-1.
70. Yang Z, Lin N, Li L, Li Y. The effect of TNF inhibitors on cardiovascular events in psoriasis and psoriatic arthritis: an updated meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:240-7.
71. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed* 2005;4:363-8.
72. Pariser DM, Leonardi CL, Gordon K, Gottlieb AB, Tying S, Papp KA, et al. Integrated safety analysis: Short- and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:245-56.
73. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Lopes LC, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [Consultado el 5 de Agosto de 2018]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008794>
74. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2017;176:890-901.
75. Gordon KB, Langley RG, Gottlieb AB, Papp KA, Krueger GG, Strober BE, et al. A phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23 mAb Briakinumab in moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012;132:304-14.
76. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007;356:580-92.

## V. ENFERMEDADES DIGESTIVAS

### A) ENFERMEDAD POR VIRUS HEPATITIS C

#### INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa causada por un virus denominado igual que la enfermedad. Se estima que el 1 al 3% de la población mundial está infectado con el virus de la hepatitis C (VHC), que correspondería a 170 millones de individuos (1). En la Argentina se estima una prevalencia de 340.000 infectados. En los Estados Unidos, el 30% de los pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) están infectados con VHC, lo cual aumenta su riesgo de mortalidad. En su mayoría son asintomáticos por décadas hasta la aparición de astenia como síntoma de comienzo, con un aumento, habitualmente leve, de las enzimas hepáticas (doble del valor normal). Es una enfermedad silente por largo tiempo con una evolución natural que lleva a la cirrosis o al desarrollo de carcinoma hepatocelular.

### RIESGO CARDIOVASCULAR, FACTORES DE RIESGO Y ESTRATIFICACIÓN

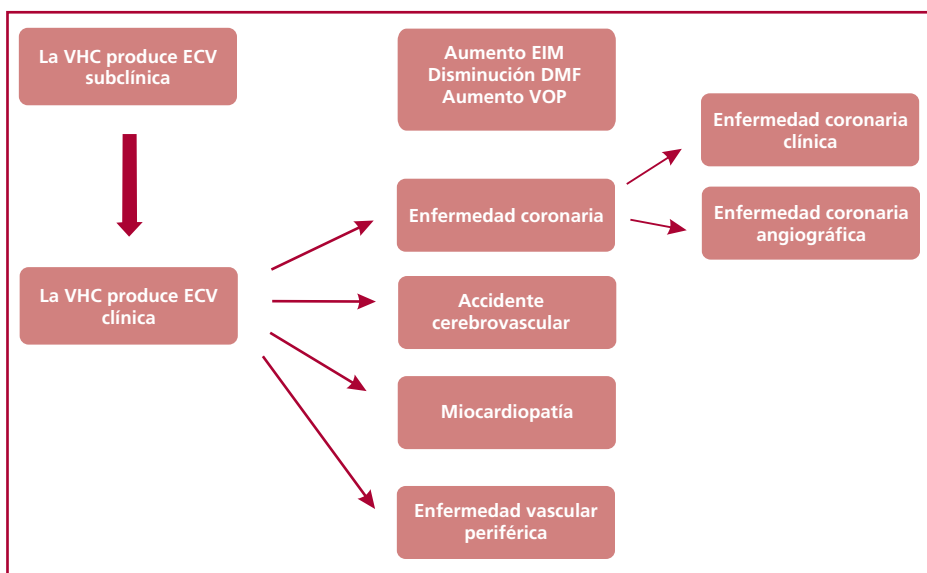
En este escenario es muy común la presencia de síndrome dismetabólico asociado a esteatosis, fibrosis, diabetes, hiperlipidemia y obesidad. Los pacientes con VHC se caracterizan por una elevada prevalencia de alteraciones metabólicas y cardiovasculares, con aparición temprana y/o acelerada de aterosclerosis. Los mecanismos fisiopatológicos que explicarían dicha asociación pueden observarse en la Figura 2. Un reciente metaanálisis demostró que el VHC se asoció a una mayor mortalidad cardiovascular (OR 1,65; IC 95% 1,07-2,56,  $p < 0,02$ ), una mayor probabilidad de presentar placas ateroscleróticas carotídeas (OR 2,27; IC 95% 1,76-2,94,  $p < 0,001$ ) y un aumento en los eventos cerebrovasculares (OR 1,30; IC 95% 1,10-1,55;  $p = 0,002$ ) (2). Otro estudio informó un mayor espesor medio-intimal en los infectados en comparación con un grupo control y demostró que la fibrosis hepática severa se asoció independientemente con la presencia de placa carotídea (3). En igual sentido, Lee y col. demostraron una mayor incidencia de muerte por enfermedad cerebrovascular en pacientes VHC (+) en comparación con los sujetos sin la infección (riesgo acumulado anual del 2,7% vs. 1%, respectivamente) (4).

Un reciente estudio observacional con 82.000 pacientes VHC (+) y 90.000 pacientes VHC (-) ha logrado establecer al VHC como un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria (HR 1,25; IC 95% 1,20-1,30) (5). En un estudio angiográfico, Alyan y col. (6) demostraron en pacientes VHC (+) una prevalencia de lesiones mayores del 50% en dos vasos coronarios en comparación con los no infectados (57% vs. 15,9 %).

Finalmente, la infección por VHC se asoció con miocarditis y cardiomiopatía con disfunción ventricular (7).

Es frecuente la presencia de autoanticuerpos en los pacientes con VHC. La evidencia demuestra que esa presencia puede ayudar a estratificar el riesgo cardiovascular. Los anticuerpos contra apoA-1 (anti-apoA-1 IgG) son un marcador independiente para el desarrollo de aterosclerosis. La apo A-1 es la proteína estructural más importante de la lipoproteína HDL e interactúa con receptores a nivel hepático. Estos receptores son los mismos que utiliza el VHC para ingresar en el hepatocito. Los autoanticuerpos se correlacionan inversamente con los niveles de apoA-1 y C-HDL y pueden hacer que estas partículas sean disfuncionantes al perder la capacidad antiaterogénica (1).

El puntaje de Framingham es una de las herramientas más usadas a nivel global en pacientes sin VHC para la estratificación del riesgo cardiovascular. En la población infectada, los valores de colesterol y de presión arterial son ligeramente menores que en los no infectados. Consecuentemente, dicho puntaje tiende a subestimar el riesgo en la población con VHC (8). Como sucede en otras enfermedades inflamatorias crónicas, el mayor catabolismo del colesterol generado por el proceso inflamatorio explicaría dichos hallazgos. Además, otros factores de riesgo frecuentemente asociados al VHC, como los relacionados con las drogas y el alcohol, no son considerados por dicho puntaje.



EIM: Espesor íntima media – DMF: dilatación mediada por flujo – VOP: Velocidad onda del pulso. Tomada y modificada de Babiker A, et al. Risk of cardiovascular disease due to chronic hepatitis C infection: a review.

**Fig. 2.** Mecanismos fisiopatológicos que explican la elevada prevalencia de alteraciones metabólicas y cardiovasculares en pacientes con VHC.



## Recomendaciones

- 1) En la evaluación de estos pacientes se debe realizar un completo interrogatorio y examen físico (control de la presión arterial, medición de la cintura abdominal) y solicitar análisis de laboratorio con el objetivo de detectar factores de riesgo cardiovascular (colesterol total, C-no HDL, C-HDL, C-LDL, triglicéridos y glucemia).
- 2) Teniendo en cuenta las limitaciones anteriormente comentadas recomendamos utilizar los puntajes de riesgo para la estratificación inicial del riesgo cardiovascular en los pacientes con VHC mayores de 40 años. **Nivel de recomendación: I C**
- 3) Sería razonable considerar la búsqueda de ateromatosis subcínica carotídea por ultrasonido o el cálculo del puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada como parte de la estratificación del riesgo cardiovascular especialmente en los pacientes de riesgo moderado. **Nivel de recomendación: IIa C**
- 4) En pacientes estratificados como de bajo riesgo recomendamos una evaluación cardiovascular al menos cada 3 años. En riesgo intermedio, la evaluación debería ser anual. Los pacientes catalogados como de alto riesgo requieren medidas preventivas intensivas, sin necesidad de una nueva evaluación. **Nivel de recomendación: I C**

## IMPACTO DE LAS MEDIDAS EFICACES EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

**Tabaquismo:** la edad de presentación del carcinoma hepatocelular es menor en fumadores independientemente del estado de infección viral. El hábito tabáquico se correlacionó significativamente con las causas de mortalidad generales y específicas de la enfermedad de los pacientes con hepatocarcinoma por VHC. Por el contrario, los pacientes con virus hepatitis B mostraron una asociación débil entre el tabaquismo y los resultados quirúrgicos (9). Se continúa estudiando el papel potencial del tabaco como cofactor. Una hipótesis se centra en la interacción directa del humo del tabaco y la activación del virus, e invoca una teoría que se basa en un mecanismo molecular para la carcinogénesis, inducida por el VHC (regulación positiva) (10).

**Nutrición y actividad física:** un estudio mostró que los pacientes con fibrosis hepática en comparación con los pacientes sin fibrosis presentan un consumo total de grasas y energía diario elevado, una mayor carga glucémica de las comidas y un peor perfil metabólico, con mayores tasas de insulinoresistencia y mayores niveles de presión arterial. Estas alteraciones metabólicas asociadas a la infección crónica por el VHC tienden a empeorar el pronóstico de la enfermedad hepática, lo que refuerza la necesidad de un diagnóstico y tratamiento tempranos, incluido el manejo dietético (11). En cuanto a la actividad física, no hay informes acerca de esta población de pacientes, por lo que los beneficios y las recomendaciones se homologan a los de la población general (12).

**Aspirina:** la aspirina se asocia con riesgo de enfermedad renal, sangrado gastrointestinal y anemia (13). Este riesgo es mayor en los pacientes con más posibilidades de presentar trombocitopenia y trastornos en la coagulación, tal como sucede en los sujetos con VHC (14,15). En el año 2008 se evaluó el efecto del ácido acetil-salicílico sobre la replicación viral y la expresión de proteínas. Se evidenció un efecto supresor sobre los niveles de ARN y proteína del virus de hepatitis C (alrededor del 58%). Estos hallazgos sugieren que el AAS podría ser un buen coadyuvante en el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C (16). Recientemente, Patel y col. mostraron que el uso de aspirina en bajas dosis no se asoció con un mayor riesgo de sangrado intestinal, várices hemorrágicas o fallo renal, con una ligera disminución del recuento de plaquetas, sin relevancia clínica (17).

**Medicación antihipertensiva:** dado que la angiotensina II estimula la neovascularización y podría actuar como un factor de crecimiento para el cáncer, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA II) reducirían el riesgo de cáncer (18). Sin embargo, un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados sugiere que los ARA II se asocian con un riesgo modestamente aumentado de nuevos casos de cáncer (19). Asimismo, en una cohorte de virus de hepatitis C, el uso de IECA o ARA II se asoció con mayor riesgo de carcinoma hepatocelular en el subgrupo de pacientes sin cirrosis, diabetes e hiperlipidemia (20).

Ante algunos contradictorios datos publicados y las limitaciones metodológicas de los estudios informados, la asociación entre estos fármacos y la incidencia de hepatocarcinoma debe seguir investigándose.

**Hipoglucemiantes:** el tratamiento de la diabetes tipo II con metformina parece reducir la incidencia del carcinoma hepatocelular. La metformina activa la señalización del interferón tipo I e inhibe la replicación del VHC a través de la activación de AMPK. Por el contrario, la insulina se asoció con mayor riesgo de carcinoma hepatocelular (21,22). Además ha despertado interés como agente protector, dado el aumento del riesgo de cáncer de hígado en pacientes diabéticos. Sin embargo, aún se necesita más evidencia clínica aleatorizada para verificar los resultados (23). Un estudio reciente comparó la metformina y la pioglitazona con interferón estándar y ribavirina, evidenciando que la metformina logró una respuesta virológica más sostenida en pacientes con hepatitis C crónica (24).

**Estatinas:** anteriormente se las consideraba fármacos hepatotóxicos y no se administraban a esta población. Sin embargo, varios estudios recientes han demostrado que pueden tener beneficios clínicos en lo que respecta a la progresión de la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Más importante aún: se demostró que las estatinas

mejoran la histología hepática (en imágenes y biopsia) y la funcionalidad en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Por su parte, dos grandes estudios han demostrado una reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares con el uso de estatinas en pacientes con niveles elevados de transaminasas al inicio del estudio (25-28). Sin embargo, a la fecha, la mayoría de los datos obtenidos provienen de estudios observacionales. Las guías para el manejo de enfermedad crónica hepática alcohólica y no alcohólica solo las recomienda como opción de tratamiento en pacientes con alteraciones del perfil lipídico. Recientemente, un panel de expertos fomentó su uso debido a los beneficios encontrados en diferentes estudios observacionales (29). El impacto de las estatinas sobre las enfermedades hepáticas puede observarse en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Efectos de las estatinas en las enfermedades hepáticas

Enfermedad hepática	Efecto de la estatina
Esteatosis hepática	Reduce C-LDL Reduce inflamación Reduce fibrosis Actividad antiinflamatoria
Hepatitis C	Reduce la reproducción del virus hepatitis Reduce la producción de colágeno
Hipertensión portal	Inhibe la activación de células estrelladas
Carcinoma hepatocelular	Inhibe la proliferación Aumenta la apoptosis
Cirrosis	Reduce la hipertensión portal Reduce la producción de colágeno – Reduce la inflamación

### Recomendaciones

- 1) Recomendamos en todos los casos promover con todas las herramientas disponibles la cesación tabáquica en esta población. **Nivel de recomendación: I C**
- 2) Como es una enfermedad silente y de aparición tardía, con una alta prevalencia de esteatosis hepática o cirrosis o ambas entidades, se recomienda una dieta protectora hepática. **Nivel de recomendación: I C**
- 3) Se aconseja realizar actividad física como prevención cardiovascular, trabajo aeróbico de 45 minutos 3 a 4 veces por semana con una intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima) asociado a ejercicios isométricos 2 veces por semana. **Nivel de recomendación I C.**
- 4) La información sobre el uso diferencial de fármacos útiles para la prevención en esta población es escasa y no concluyente. Consecuentemente, el uso de aspirina, estatinas, hipoglucemiantes o medicación antihipertensiva debería indicarse siguiendo las recomendaciones para la población general. **Nivel de recomendación: I C**

### IMPACTO DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA SOBRE LAS MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

El devenir de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) en el tratamiento del VHC es, sin lugar a dudas, uno de los mayores avances médicos de los últimos 50 años. Las altas tasas de respuesta viral sostenida ( $\approx 95\%$ ), es decir la erradicación viral, han determinado un alto impacto enmarcado en una significativa reducción de la mortalidad, la necesidad de trasplante hepático y la incidencia de carcinoma hepatocelular (30-33).

En igual sentido, la respuesta viral sostenida ha demostrado impactar de forma favorable sobre las manifestaciones extrahepáticas que suelen acompañar al VHC, incluida la enfermedad cardiovascular (34-37). En este último punto, la evidencia actual es más limitada. Varios estudios retrospectivos en la era del interferón (3113 pacientes con VHC), demostraron que la respuesta viral sostenida se asoció con una reducción significativa de los eventos cerebrovasculares (HR 0,39; IC 95% 0,16-0,95,  $p = 0,039$ ) tras haber ajustado por otros factores pronósticos conocidos (38). De igual manera, en una cohorte de pacientes con VHC (+) de Escocia, la erradicación viral se asoció a una disminución de las enfermedades cardiovasculares (HR ajustado 0,70;  $p = 0,001$ ) (39). En la misma línea, un reciente estudio francés sobre 1323 pacientes con cirrosis compensada por VHC que alcanzaron respuesta viral sostenida, con una mediana de seguimiento de 58 meses, presentaron un menor riesgo de eventos

cardiovasculares (HR 0,42; IC 95% 0,35-0,69,  $p = 0,001$ ) (40). Por último, en otro reciente estudio prospectivo realizado por Petta y col., se observó que aquellos pacientes tratados y curados con nuevos AAD presentaron regresión del espesor medio-intimal carotídeo al año de haber completado el tratamiento antiviral (41).

### Recomendación

Según la evidencia actual y las altas tasas de erradicación viral en el contexto de los nuevos AAD, la principal estrategia preventiva cardiovascular en los pacientes con infección crónica por el VHC es, sin duda, la erradicación viral. **Nivel de recomendación I A**

## B) ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### INTRODUCCIÓN

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba principalmente dos enfermedades: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambas entidades tienen en común un estado inflamatorio crónico del tracto gastrointestinal. La etiología se desconoce, aunque la evidencia actual sugiere que se debe a una respuesta inflamatoria inapropiada a ciertos microbios intestinales en huéspedes genéticamente susceptibles. El pico de aparición se da entre la segunda y la tercera década de la vida, aunque algunas publicaciones hablan de una distribución bimodal, con un segundo pico entre los 50 y 80 años (42). Existen también diferencias por género y raza, siendo mayor la prevalencia de EC en el sexo femenino y de CU en los hombres. En lo que respecta a su prevalencia anual es más frecuente la CU que la EC (43) y presentan variabilidad geográfica (44). La CU se caracteriza por presentar un proceso inflamatorio crónico e intermitente limitado a la mucosa del colon con afección casi permanente del recto y se extiende típicamente en forma continua hacia proximal. A diferencia de la CU, la inflamación en la EC es transmural con una distribución parcheada a nivel de todo el tubo digestivo (de la boca al ano), predispone a la formación de fibrosis y constricciones, microperforaciones y fistulas.

Los pacientes con CU habitualmente presentan diarrea que puede ser sanguinolenta, aunque también pueden manifestar episodios de constipación. Puede acompañarse de tenesmo o incontinencia y a menudo de dolor abdominal tipo cólico. Por lo general, la aparición de síntomas es gradual y variable: puede dar lugar a escasas deposiciones diarias o incluso ser invalidante (45). Los pacientes también pueden presentar síntomas sistémicos como fiebre, astenia, pérdida de peso, disnea y palpitaciones. Por otro lado, la enfermedad produciría afección de otros órganos en casi un 25% de los pacientes. Las más importantes se manifiestan a nivel esquelético (artritis), ocular (uveítis), de piel (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), hepatobiliar (colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune), estados de hipercoagulabilidad (tromboembolismo arterial y venosos), anemia hemolítica y, más raramente, complicaciones pulmonares (46).

En el caso de la EC, al estar involucrados distintos segmentos del tubo digestivo, los síntomas pueden ser más variados y suelen preceder con más tiempo al diagnóstico que la CU. Diarrea prolongada, dolor abdominal, fatiga, pérdida de peso y fiebre suelen ser el sello de la EC (47). Otras formas frecuentes de presentación son la aparición de fistulas (33-50%), flemones o abscesos, enfermedad perianal o malabsorción, úlceras orales, odinofagia y disfagia y litiasis vesicular. Al igual que la CU produce manifestaciones extraintestinales similares a las mencionadas previamente. El objetivo del tratamiento no es la curación sino mejorar la calidad de vida, minimizar los síntomas y disminuir las complicaciones. Entre el 40 y 90% de estos pacientes suelen requerir algún tratamiento quirúrgico en algún momento de su vida.

### RIESGO CARDIOVASCULAR, FACTORES DE RIESGO Y ESTRATIFICACIÓN

Como se mencionó previamente, la enfermedad inflamatoria intestinal se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (48). Un estudio italiano que pesquisó ateromatosis subclínica mediante ultrasonido carotídeo no evidenció una mayor prevalencia de placas ateroscleróticas, pero sí un mayor índice medio-intimal en los pacientes con EII en comparación con el grupo control (49). El perfil lipídico de estos pacientes muestra frecuentemente alteraciones cuantitativas (menores valores de colesterol total y C-HDL y un mayor nivel de C-LDL) y cualitativas (HDL disfuncionante) (50). Un estudio publicado por Sappati Biyyani y col., que analizó la presencia de factores de riesgo cardiovascular y estimó el puntaje de Framingham, evidenció que los pacientes que tenían concomitantemente EII presentaban un menor puntaje que los pacientes sin EII (8 vs. 10 puntos,  $p = 0,001$ ) (51). Otro estudio que evaluó pacientes con enfermedad coronaria definida por angiografía evidenció que los pacientes con EII eran más jóvenes, presentaban un menor índice de masa corporal y una menor proporción de fumadores (52).

En lo que respecta a la asociación de las EII con los eventos cardiovasculares, una revisión sistemática de estudios observacionales que incluyó más de 90.000 pacientes con EII evidenció un leve aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular (OR 1,13 IC 95% 1,05-1,23) y de enfermedad coronaria (OR 1,14; IC95% 1,03-1,25) tanto en pacientes con EC como CU, siendo mayor en mujeres y en pacientes jóvenes (53).



### Recomendaciones

- 1) En la evaluación de estos pacientes se debe realizar un completo interrogatorio y examen físico (control de la presión arterial, medición de la cintura abdominal) y solicitar análisis de laboratorio que incluya un perfil lipídico y glucemia. **Nivel de recomendación: I C**
- 2) Teniendo en cuenta las limitaciones anteriormente comentadas, recomendamos utilizar los puntajes de riesgo para la estratificación inicial del riesgo cardiovascular en los pacientes con EII mayores de 40 años. **Nivel de recomendación: I C**
- 3) La búsqueda de ateromatosis subclínica carotídea por ultrasonido o el cálculo del puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada podrían utilizarse como parte de la estratificación del riesgo cardiovascular, fundamentalmente en el grupo de riesgo intermedio. **Nivel de recomendación: IIa C**
- 4) En pacientes estratificados como de bajo riesgo recomendamos una evaluación cardiovascular al menos cada 3 años. En riesgo intermedio, la evaluación debería ser anual. Los pacientes catalogados como de alto riesgo requieren medidas preventivas intensivas, sin necesidad de una nueva evaluación. **Nivel de recomendación: I C**

### IMPACTO DE LAS MEDIDAS EFICACES EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

**Estatinas:** dadas las alteraciones lipídicas descritas y el aumento del riesgo cardiovascular, este grupo farmacológico ocuparía, al igual que en otros escenarios, un lugar importante en el manejo del riesgo cardiovascular. Sin embargo, no existen a la fecha estudios que evalúen reducción de eventos cardiovasculares con estas drogas en esta población. Por otro lado, entre los efectos pleiotrópicos de las estatinas se describen acciones antiinflamatorias y se han evaluado sus efectos inmunomoduladores en las EII con buenos resultados (54).

**Aspirina:** al igual que con las estatinas, no se encuentra evidencia en la bibliografía actual sobre la utilidad de este fármaco para prevención de eventos vasculares.

### Recomendaciones

- 1) La información sobre el uso diferencial de fármacos útiles en prevención en esta población es escasa y no concluyente. Consecuentemente, el uso de estatinas, hipoglucemiantes o medicación antihipertensiva debería indicarse siguiendo las recomendaciones para la población general. **Nivel de recomendación: I C**
- 2) Dado que el uso de aspirina puede ser un factor desencadenante de crisis y aumentar el riesgo de sangrado, no se recomienda en forma sistemática en el marco de la prevención cardiovascular. **Nivel de recomendación: III B**

### IMPACTO CARDIOVASCULAR DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LAS EII

#### Antiinflamatorios

- Aminosalicilatos: es extremadamente raro el desarrollo de efectos adversos de origen cardiovascular ante la ingesta de aminosalicilatos, aunque existen informes aislados de casos de pericarditis o miopericarditis o de ambas entidades en pacientes bajo tratamiento prolongado con estos fármacos (especialmente con la olsalazina).
- Corticoesteroides sistémicos: el desarrollo de efectos adversos depende tanto del tiempo como de las dosis utilizadas en cada paciente (55,56). El impacto metabólico (sobre los lípidos y la glucemia) y sobre la presión arterial y el peso corporal deben tenerse en cuenta en los pacientes que reciben este tipo de fármacos (57-58).

#### Inmunosupresores

- Anti-TNF (adalimumab, infliximab, golimumab): el uso de anticuerpos monoclonales se ha asociado al empeoramiento de insuficiencia cardíaca e incluso al desarrollo de insuficiencia cardíaca *de novo*. Por otro lado, se ha descrito un aumento en la incidencia de trombosis a nivel venoso (enfermedad tromboembólica) o arterial (infarto agudo de miocardio) (59-63).
- Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus): el uso de este grupo farmacológico puede producir hipertensión arterial y trastornos metabólicos: hiperglucemia, insulinoresistencia y dislipidemia (50,64).

**Inmunomoduladores (azatioprina, 6 mercaptopurina):** los efectos adversos descritos en la literatura se asocian en su mayoría con la utilización de azatioprina, principalmente relacionados con fenómenos de hipersensibilidad (taquicardia/palpitaciones, disnea, hipotensión arterial). En menos del 0,01%, la hipotensión no responde a fluidos dando lugar al de shock cardiogénico (65). Hay informes de casos aislados de fibrilación auricular en pacientes sin antecedentes arrítmicos (51).

**Antiintegrina (vedolizumab, natalizumab):** se han informado efectos adversos cardiovasculares tras la infusión del fármaco, principalmente relacionados con fenómenos de hipersensibilidad (taquicardia/palpitaciones, dolor torácico, disnea, hipotensión/hipertensión).

**Antimetabolito (metotrexato):** la aparición de eventos adversos vasculares es infrecuente. Los más comúnmente descriptos son: vasculitis (0,1-1%), serositis (pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco, menos del 0,01%) (67), hipotensión, eventos trombóticos (trombosis arterial, TVP, TEP) o cardiopatía isquémica (menos del 0,01%) (54).

**Inhibidores de la interleuquina (ustekinumab):** no se han informado al momento efectos adversos cardiovasculares.

### Recomendaciones

- 1) Se recomienda controlar el perfil lipídico y glucémico dentro de los primeros tres meses luego de iniciar un tratamiento con impacto metabólico y, después, cada 6-12 meses. **Nivel de recomendación: I C**
- 2) Se recomienda el control de la presión arterial y el peso corporal en cada visita luego de comenzar con el tratamiento, principalmente en los sujetos que reciben glucocorticoides. **Nivel de recomendación: I C**
- 3) Los anti-TNF están contraindicados en pacientes con ICC severa (grados 3 y 4). **Nivel de recomendación: III B**

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bridge S, Pagano S, Jones M, Foster G, Neely D, Vuilleumier N, et al. Autoantibody to Apolipoprotein A-1 in Hepatitis C Virus Infection: a role in atherosclerosis? *Hepatology* 2018;12:17-25.
2. Petta S, Maida M, Macaluso F, Barbara M, Licata A, Craxi A, et al. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology* 2016;150:145-55.
3. Petta S, Torres D, Fazio G, Camma C, Cabibi D, Di Marco V, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology* 2012;55:1317-23.
4. Lee M, Yang H, Wang C, Jen C, Yeh S, Liu C, et al. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke* 2010;41:2894-900.
5. Butt A, Xiaoqiang W, Budoff M, Leaf D, Kuller LH, Justice A. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin Infect Dis* 2009;49:225-32.
6. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Deveci B, Astan R, Celebi A, et al. Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified reardon severity score system. *Circ J* 2008;72:1960-5.
7. Matsumori A, Shimada T, Chapman N, Tracy S, Mason J. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail* 2006;12:293-8.
8. Chew K, Bhattacharya D, McGinnis K, Horwich T, Tseng C, Currier J, et al. Short Communication: Coronary heart disease risk by Framingham risk score in hepatitis C and HIV/hepatitis C-coinfected persons. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2015;31:718-22.
9. Kai K, Komukai S, Koga H, Yamaji K, Ide T, Kawaguchi A, et al. Correlation between smoking habit and surgical outcomes on viral-associated hepatocellular carcinomas. *World J Gastroenterol* 2018;24:58-68.
10. Zhao L, Li F, Taylor E. Can tobacco use promote HCV-induced miR-122 hijacking and hepatocarcinogenesis? *Med Hypotheses* 2013;80:131-3.
11. Bertani J, Alves B, Azevedo L, Álvares da Silva M, Dall'Alba V. Is dietary glycemic load associated with liver fibrosis in hepatitis C?. *Nutr Hosp* 2018;35:140-7.
12. Mosca L, Benjamin E, Berra K, Bezanson J, Dolor R, Lloyd-Jones D, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women -2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll of Cardiol* 2011;57:1404-23.
13. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills E. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2011;9:762-8.
14. Segal R, Lubart E, Leibovitz A, Berkovitch M, Habet B, Yaron M, et al. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am J Med* 2003;115:462-6.
15. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, De Franchis R, et al. An imbalance of pro-vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137:2105-11.
16. Trujillo-Murillo K, Rincón-Sánchez A, Martínez-Rodríguez H, Bosques-Padilla F, Ramos-Jiménez J, Barrera-Saldaña H, et al. Acetylsalicylic acid inhibits hepatitis C virus RNA and protein expression through cyclooxygenase 2 signaling pathways. *Hepatology* 2008;47:1462-72.
17. Patel S, Guzman L, Lin F, Pence T, Reichman T, John B, et al. Utilization of aspirin and statin in management of coronary artery disease in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *Liver Transpl* 2018;24:872-80.
18. Mann SJ, Christos PJ. ACE inhibitors and ARBs: do they reduce the risk of cancer? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:6-7.
19. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010;11:627-36.
20. Ho C, Lee C, Lee M, Zhang J, Wang J, Hu R, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in chemoprevention of hepatocellular carcinoma: a nationwide high-risk cohort study. *BMC Cancer* 2018;18(1):401.
21. Kasmari A, Welch A, Liu G, Leslie D, McGarrity T, Riley T. Independent of cirrhosis, hepatocellular carcinoma risk is increased with diabetes and metabolic syndrome. *Am J Med* 2017;130(6):746.e1-746.e7.
22. Tsai W, Chang T, Sun W, Chan H, Wu C, Hsu P, et al. Metformin activates type I interferon signaling against HCV via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Oncotarget* 2017;8:91928-37.
23. Ma S, Zheng Y, Xiao Y, Zhou P, Tan H. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine* 2017;96(19):e6888.
24. Khan I, Malik B, Randhawa F, Butt N, Malik U, Hamid S. Comparison of metformin and pioglitazone in achieving sustained virological response in chronic hepatitis C patients with insulin resistance: A quasi-experimental study. *J Pak Med Assoc* 2017;67:1848-52.
25. McKibben R, Haberlen S, Post W, Brown T, Budoff M, Witt M, et al. A cross-sectional study of the association between chronic hepatitis C virus infection and subclinical coronary atherosclerosis among participants in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 2016;213: 257-65.

26. Kamal S, Khan M, Seth A, Cholankeril G, Gupta D, Singh U, et al. Beneficial effects of statins on the rates of hepatic fibrosis, hepatic decompensation, and mortality in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1495-505.
27. Kishta S, Reem E, Kishta S. Statin (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor)-based therapy for hepatitis C virus (HCV) infection-related diseases in the era of direct-acting antiviral agents. *F1000Res*. [Internet] 2016 Feb [consultado el 26 de febrero de 2018] Disponible en: <https://f1000research.com/articles/5-223/v3>
28. Imprialos K, Stavropoulos K, Doumas M, Skalkou A, Zografou I, Athyros V. The potential role of statins in treating liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:331-9.
29. Athyros V, Alexandrides T, Bilianou H, Cholongitas E, Doumas M, Ganotakis E, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. *Metabolism* 2017;71:17-32.
30. Pascasio J, Vinaixa C, Ferrer M, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2017;67:1168-76.
31. Crespo G, Trota N, Londoño M, Mauro E, Baliellas C, Castells L, et al. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatology* 2018;69:11-17.
32. Belli L, Berenguer M, Cortesi P, Strazzabosco M, Rockenschaub S, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016;65:524-31.
33. van der Meer A, Veldt B, Feld J, Wedemeyer H, Dufour J, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.
34. Bonacci M, Lens S, Londoño M, Mariño Z, Cid M, Ramos-Casals M, et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:575-83.
35. Pavone P, Tieghi T, d'Ettorre G, Lichtner M, Marocco R, Mezzaroma I, et al. HCV and diabetes: towards a 'Sustained' glycaemic improvement after treatment with DAAs?—Authors' reply. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:344.
36. Goossens N, Negro F. Cardiovascular manifestations of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* 2017;21:465-73.
37. Gastaldi G, Goossens N, Clément S, Negro F. Current level of evidence on causal association between hepatitis C virus and type 2 diabetes: A review. *J Adv Res* 2017;8:149-59.
38. Hsu C, Kao J, Chao Y, Lin H, Fan Y, Huang C, et al. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:415-23.
39. Innes H, McDonald S, Dillon J, Allen S, Hayes P, Goldberg D, et al. Toward a more complete understanding of the association between a hepatitis C sustained viral response and cause-specific outcomes. *Hepatology* 2015;62:355-64.
40. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017;152:142-56.
41. Petta S, Adinolfi L, Fracanzani A, Rini F, Caldarella R, Calvaruso V, et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatology* 2018;69:18-24.
42. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami H. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100:350-58.
43. Abraham C, Cho J. Inflammatory Bowel Disease. *N Eng J Med* 2009;361:2066-78.
44. Molodecky N, Soon S, Rabi D, Ghali W, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.
45. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein C, Brant S, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5A-36A.
46. Mosen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990;85:711-6.
47. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77:898-906.
48. Murthy S, Nguyen G.. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *American J Gastroenterol* 2011;106:713-8.
49. Papa A, Santoliquido A, Danese S, Covino M, Campi C, Urgesi R, et al. Increased carotid intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:839-46.
50. Schicho R, Marsche G, Storr M. Cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets* 2015;16:181-8.
51. Sappati Biyyani RSR, Fahmy N, Baum E, Nelson K, King J. Inflammatory bowel disease and coronary artery disease. *Indian Journal of Gastroenterology* 2009;28:28-30.
52. Aggarwal A, Atreja A, Kapadia S, López R, Achkar J. Conventional risk factors and cardiovascular outcomes of patients with inflammatory bowel disease with confirmed coronary artery disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;20:1593-601.
53. Singh S, Singh A, Loftus Jr E, Pardi D. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:382-93.
54. Côté-Daigneault J, Mehandru S, Ungaro R, Atreja A, Colombel J. Potential immunomodulatory effects of statins in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:724-32.
55. Ng M, Celermajer D. Glucocorticoid treatment and cardiovascular disease. *Heart* 2004;90:829-30.
56. Sholter D, Armstrong P. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 2000;16:505-11.
57. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn E, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
58. Malcolm J, Halperin I, Miller D, Moore S, Nerenberg K, Woo V, et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. In-Hospital Management of Diabetes. *Can J Diabetes* 2018;42:S115-S123.
59. Petitpain N, Bornert-Keller N, Peyrin-Biroulet L. Acute coronary syndrome in a Crohn's disease patient treated with adalimumab. *J Crohns Colitis* 2013;7:e396.
60. Hansel T, Kropshofer H, Singer T, Mitchell J, George A. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:325-38.

61. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat* 2004;15:280-94.
62. Mann D, McMurray J, Packer M, Swedberg K, Borer J, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-602.
63. Panteris V, Perdiou A, Tsirimpis V, Karamanolis D. Acute coronary syndrome after infliximab therapy in a patient with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:6235-8.
64. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant* 2002;2:807-18.
65. Zaltzman S, Kallenbach J, Shapiro T, Lewis M, Fritz V, Reef H, et al. Life-threatening hypotension associated with azathioprine therapy—a case report. *S Afr Med J* 1984;65(8):306.

## VI. VIRUS DE LA INMUEFICIENCIA HUMANA

### INTRODUCCIÓN

La primera descripción clínica del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se publicó en los Estados Unidos en 1981, a partir de la descripción de un brote de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* entre hombres que tenían sexo con hombres (1). La rápida disponibilidad de pruebas de diagnóstico permitió vigilar la distribución geográfica de la epidemia, que ha sido heterogénea, tanto por factores geopolíticos como por condiciones individuales de vulnerabilidad.

Hasta la fecha, más de 35 millones de personas fallecieron por esta enfermedad y las cifras oficiales de personas con infección por VIH ascienden a 36,7 millones, lo que representa aproximadamente el 0,8% de quienes tienen entre 15 y 49 años. Sin embargo, la prevalencia varía en diferentes países y en el África subsahariana, donde 1 de cada 20 adultos es VIH positivo, se concentra el 71% de los casos mundiales. El número de nuevos casos de infección sigue siendo alto (1.800.000 personas), aunque ya empezamos a ver una reducción secundaria a los programas de prevención y al efecto del tratamiento antirretroviral (2).

En la Argentina se estima que hay 122.000 personas viviendo con el virus, de las cuales solo el 70% conoce que tiene la infección. La prevalencia entre jóvenes y adultos es del 0,4% pero resulta mucho mayor entre hombres que tienen sexo con hombres (12 a 15%), mujeres transgénero (personas a las que se les asignó el sexo masculino al nacer pero que actualmente se identifican con personas del sexo femenino) con cifras tan altas como el 34%, trabajadores sexuales (2 a 5%) y en usuarios de drogas inyectables (4 a 7%) (3).

El VIH es un retrovirus del género *Lentivirus* que pertenece a la familia *Retroviridae*. Se caracteriza por poseer un genoma viral formado por ARN y una enzima catalizadora, la transcriptasa inversa, que lo transcribe a ADN de doble cadena, el cual —durante el proceso de replicación— se integra como provirus al cromosoma celular. El virus VIH se transmite fundamentalmente por tres vías: a) sexual a través de semen y secreciones cervicovaginales infectadas; b) sangre o productos sanguíneos infectados (por transfusiones, por compartir agujas entre usuarios de drogas inyectables, o también por contacto con algún elemento punzocortante contaminado); c) transmisión perinatal, de la madre infectada al hijo.

Los principales blancos virales son las células que expresan el receptor CD4 positivo, la mayoría de las cuales son los linfocitos CD4+, pero también los macrófagos. La infección de las células diana va a determinar activación celular y muerte celular por diferentes mecanismos, lo que es responsable de las manifestaciones clínicas en las personas no tratadas, secundarias a la inmunodepresión de tipo celular, que facilita la mayor predisposición a infecciones o reactivación de infecciones oportunistas y el desarrollo de neoplasias (4).

En la historia de la infección por VIH no tratada se pueden diferenciar tres estadios: la infección primaria, la fase asintomática (latencia clínica) y la fase clínica de sida. La infección primaria se produce inmediatamente después de la penetración del virus en el organismo. Dentro del ganglio se produce una explosión de replicación viral que produce altos niveles de carga viral y diseminación del virus a todos los reservorios (mucosa gastrointestinal, sistema nervioso central, riñón, etc.). Este pico de viremia se asocia en el 80% de los casos con un síndrome denominado retroviral agudo, consistente en fiebre, faringitis, adenopatías, cefalea, diarrea y sudoración nocturna que suele durar entre 2 y 3 semanas. Los linfocitos CD4, que previamente a la infección suelen alcanzar entre 500 y 1500 células por mm<sup>3</sup>, disminuyen durante la fase aguda y se recuperan a niveles cercanos a los normales durante los primeros meses posinfección para disminuir en un promedio de 60 a 100 células/mm<sup>3</sup>/año, lo que constituirá el patrón patognomónico de la infección por VIH y la principal explicación de la patogenia de las infecciones asociadas. Después de 8 a 10 años de esta fase clínica estable, el número de CD4 es tan bajo que comienzan a aparecer infecciones oportunistas graves que inicialmente se denominaron enfermedades definitivas de sida (5). Si la persona no recibe tratamiento tanto para estas infecciones como para el VIH, el riesgo de muerte es extremadamente alto. Con tratamiento antirretroviral iniciado en forma temprana, una persona puede llevar una vida normal (6).

El diagnóstico de infección en el adulto se realiza por la detección de anticuerpos específicos en suero, que pueden ser negativos en las fases tempranas de infección (hasta los primeros 30 días) y ocasionalmente en enfermos extremadamente avanzados por pérdida de capacidad de generar anticuerpos. Las técnicas de ELISA de cuarta



generación permiten detectar simultáneamente en suero la presencia de antígeno p24 y de anticuerpos anti-VIH con lo que se mejora la sensibilidad, permitiendo reducir el período de ventana (etapa donde los anticuerpos son negativos), y son los preferidos para el tamizaje inicial en laboratorios. Las pruebas rápidas en el punto de atención (tiras reactivas) permiten la detección del VIH en 15 a 30 minutos con una sensibilidad comparable a las pruebas de ELISA. Durante el período de ventana, la detección del VIH solo puede realizarse con técnicas moleculares cualitativas (PCR) o cuantitativas (detección del ARN o carga viral) o mediante la detección del antígeno p24 del VIH.

La única forma de frenar la epidemia de VIH es reduciendo la transmisión y logrando que todos los nuevos pacientes inicien tratamiento. Para lograr esto, los modelos matemáticos requieren que se diagnostique al menos un 90% de los casos, de ellos que se trate al menos el 90% de los individuos y que finalmente, de estos, el 90% logre niveles de virus por debajo del límite de detección (7).

El tratamiento antirretroviral consiste en la administración de una combinación de fármacos que deben tomarse en forma consistente, con una adherencia superior al 90% por tiempo indefinido. La eficacia se mide con la supresión viral. Se debe favorecer el uso de combinaciones en dosis fija de administración de un solo comprimido por día.

El tratamiento ha transformado el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes infectados desde una enfermedad aguda a una enfermedad crónica (8,9). La clasificación de los fármacos disponibles pueden observarse en la Tabla 3.

La expectativa de vida entre las personas infectadas ha ido aumentando paulatinamente con la introducción de los tratamientos más modernos y actualmente se calcula que es prácticamente similar a la de la población general (10). La mortalidad asociada a VIH ha sido desplazada por la mortalidad por enfermedades crónicas con un aumento muy importante del cáncer (11) y las complicaciones cardiovasculares (12–14). La mayor inflamación de base, que no se resuelve totalmente con el tratamiento, puede estar implicada en una mayor frecuencia y prematuridad de algunos resultados clínicos como enfermedad cardiovascular o fracturas (15,16).

**Tabla 3.** Antirretrovirales, clasificación y principales efectos adversos.

Familia	Fármaco	Dosis	Toxicidad	Comentarios
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa	Abacavir	600 mg/d	Hipersensibilidad. Toxicidad cardiovascular (controvertido)	Solicitar test HLA B5701
	Lamivudina	300 mg/d	Bien tolerado	Combinado con TDF o ABC
	Tenofovir	300 mg/d	Disminución del filtrado glomerular y de la densidad ósea	Evitar en adultos mayores
	Emtricitabina	200 mg/d	Bien tolerado	Combinado con TDF
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa Reversa	Efavirenz	600 mg/d	Mareos y sueños vívidos que mejoran en las primeras semanas, rash	Resistencia en la Argentina 14%
	Rilpivirina <sup>#</sup>	25 mg/d	Rash	Tomar con comidas
Inhibidores de la proteasa	Atazanavir <sup>*</sup>	300 mg/d	Ictericia frecuente, trastornos gastrointestinales	Interacciones importantes
	Darunavir <sup>*</sup>	800 mg/d	Rash (raro), trastornos gastrointestinales, dislipidemia	Interacciones importantes
Inhibidor de la integrasa	Raltegravir	400 mg/12 h	Bien tolerado	Doble dosis si se usa rifampicina
	Dolutegravir	50 mg/d	Bien tolerado	Doble dosis si se usa rifampicina
	Elvitegravir <sup>^</sup>	150 mg/d	Trastornos gastrointestinales	Interacciones importantes

\*Siempre combinado con 100 mg de ritonavir o 150 mg de cobicistat.

# Solo presente en una formulación triple con tenofovir y emtricitabina.

^ Solo presente en formulaciones triples con cobicistat-tenofovir-emtricitabina o cobicistat-TAF-emtricitabina.



## RIESGO CARDIOVASCULAR, FACTORES DE RIESGO Y ESTRATIFICACIÓN

Gracias al avance en el diagnóstico temprano y del tratamiento antirretroviral intensivo hacia fines del siglo pasado, se ha observado una franca disminución en la incidencia del sida y un aumento de la supervivencia en los pacientes VIH+ (8,9). La mayor expectativa de vida se ve acompañada de una mayor prevalencia de comorbilidades, y las causas de mortalidad no asociadas a la infección tienen un papel cada vez más protagónico (17-19). La enfermedad cardiovascular forma parte de este grupo de entidades y es causante de aproximadamente el 6% de los fallecimientos (18,20).

La prevalencia de la enfermedad cardiovascular como causa de morbimortalidad no radica solamente en este aumento de la expectativa de vida. Diversos estudios han demostrado que los pacientes VIH positivos poseen un riesgo superior al de la población general, con un RR que oscila entre 1,5 y 2 (21-24). A su vez, quienes reciben fármacos antirretrovirales tienen más riesgo que quienes no los reciben, dependiendo del tipo de droga administrada y la duración del tratamiento (24-26). Las mujeres y los pacientes jóvenes constituyen otros subgrupos con mayor riesgo (27). Este aumento del riesgo es de causa multifactorial e incluye la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares, los efectos adversos del tratamiento antirretroviral y la infección viral en sí misma.

Distintos estudios observacionales concuerdan en que esta población presenta mayores factores de riesgo que la población general (28,29). En primera instancia hay que recordar que esta infección afecta en mayor medida al sexo masculino. De los factores de riesgo modificables, el tabaquismo constituye uno de los más frecuentes, con una prevalencia superior al 50%.

Los pacientes infectados por el VIH poseen una predisposición particular a padecer trastornos lipídicos como resultado de dos factores fundamentales: la infección *per se* y, en segundo lugar, el tratamiento antirretroviral. La presencia del síndrome de lipodistrofia contribuye a la dislipidemia observada y al mayor riesgo cardiovascular (30). Se informa que la prevalencia de dislipidemia llega al 70-80% en este grupo de pacientes.

La descripción inicial de la dislipidemia asociada a la infección por VIH incluye el aumento de los triglicéridos y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) así como la disminución de los niveles de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de baja densidad (LDL) (31); asociado a esto se genera un estado de insulinoresistencia y lipodistrofia (redistribución de la grasa con incremento de la grasa visceral abdominal). El fenómeno inflamatorio desempeña un papel central en la exacerbación de todos los efectos anteriormente descritos, produciendo un estado de real aumento en el riesgo cardiometabólico. Una vez iniciado el tratamiento, los niveles lipídicos regresan a valores basales o tienden a modificarse, empeorando el perfil, según el tratamiento antirretroviral (32). Se resalta la utilidad del cálculo del C-no HDL, ya que los pacientes con infección por VIH suelen padecer de riesgo lipídico remanente y de esta forma se puede caracterizar de mejor manera el riesgo asociado al aumento de triglicéridos y C-VLDL.

La diabetes y la hipertensión arterial también son más prevalentes, aunque en menor medida que los factores mencionados. Finalmente, y aunque no se disponga de una explicación que la sustente, algunas series describen una mayor prevalencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

El VIH genera un estado procoagulante y disfunción vascular, aumentando el riesgo de aterogénesis (33). Por otro lado, desencadena un estado proinflamatorio sistémico, aumentando aún más el riesgo cardiovascular. Múltiples vías han sido propuestas, entre ellas la replicación viral, la activación de células endoteliales, la presencia de coinfecciones y la translocación bacteriana intestinal (16).

El tratamiento antirretroviral también desempeña un papel destacado en la génesis de la enfermedad cardiovascular. Los inhibidores de la proteasa han sido asociados a lipodistrofia, hiperlipidemia e insulinoresistencia (30). Se ha propuesto que estos efectos adversos son resultado de una similitud estructural del sector blanco del VIH (donde actúan estas drogas) y proteínas humanas asociadas al metabolismo lipídico (CRAB-1 y LRP). Entre los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido, los dos análogos de la timidina –la estavudina y la zidovudina– también están asociados a dislipidemia y resistencia a la insulina. Finalmente, el abacavir y la didanosina están asociados en algunos estudios a mayor enfermedad cardiovascular, aunque estos resultados no son concluyentes (34).

En un abordaje inicial es aconsejable realizar una estimación de riesgo cardiovascular global para optimizar el tratamiento preventivo. Sin embargo, ningún estudio ha evaluado en forma prospectiva la sensibilidad y especificidad de los puntajes clásicos para la evaluación del riesgo cardiovascular. Distintas guías nacionales e internacionales proponen la utilización del puntaje de Framingham (35-37). De acuerdo con los resultados de algunos estudios observacionales, tanto el puntaje de Framingham como el ACC/AHA 2013 y el SCORE (ESC/EAS) subestiman el riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular (38,39) teniendo una pobre asociación con la presencia de ateromatosis subclínica (40).

Diversos estudios han demostrado una baja o moderada concordancia con otros puntajes clásicos como el SCORE europeo y el PROCAM (41-43). A pesar de la subestimación mencionada anteriormente a partir del empleo del puntaje de Framingham, la proporción de pacientes con riesgo moderado y alto es aún menor con la

utilización de los otros puntajes. Esto se observa incluso con el PROCAM, que tiene en cuenta la diabetes y los triglicéridos, factores de riesgo prevalentes en la población VIH no considerados en el cálculo del Framingham.

Esta población presenta factores de riesgo adicionales, asociados tanto a la infección en sí misma como al tratamiento retroviral, pero dichas variables no son tenidas en cuenta por ninguno de los puntajes tradicionales; por tal motivo se han desarrollado puntajes de riesgo específicos para pacientes VIH+. En el estudio de cohorte D.A.D se diseñó un modelo que lleva su nombre, el cual incluye el tratamiento retroviral con lopinavir, indinavir o abacavir, además de factores de riesgo tradicionales (44). Este mostró un área bajo la curva similar al puntaje de Framingham, pero también una mayor precisión a la hora de estratificar a los pacientes en subgrupos de riesgo. Sin embargo, no ha sido validado en otras poblaciones y se requiere más evidencia para recomendarlo como cálculo de riesgo de primera línea. Finalmente, al compararlo con los puntajes clásicos, se observó nuevamente una pobre concordancia (45).

Otro puntaje específico desarrollado es el índice VACS (*Veterans Aging Cohort Study*), el cual considera variables clínicas asociadas a la infección como el recuento de células CD4 y la carga de ARN viral (46). Si bien ha mostrado ser un considerable marcador de riesgo y es ampliamente utilizado, predice mortalidad global y no de causa cardiovascular.

Múltiples marcadores séricos de inflamación y otros asociados al grado de replicación viral han sido evaluados para una estratificación de riesgo más precisa. Sin embargo, no contamos hasta la actualidad con evidencia suficiente que sustente su utilización en la práctica clínica, debido a que los pacientes con VIH padecen eventos cardiovasculares a más temprana edad y las características angiográficas de las lesiones coronarias muestran placas inestables con mayor tendencia a la ruptura y complicaciones (47).

Por lo expuesto anteriormente es fácil comprender el exceso de riesgo cardiovascular que podrían tener estos pacientes, el cual no es reflejado por las funciones de evaluación del riesgo cardiovascular más utilizadas.

En 2012, Islam y col. publican un metaanálisis de 20 estudios (observacionales y aleatorizados) que evaluaron el riesgo cardiovascular en sujetos con VIH y sin él. Comparados con sujetos no infectados, los pacientes VIH+ (tratados y no tratados) tienen un incremento en el riesgo de sufrir un evento cardiovascular (RR = 1,61; IC 95% 1,43-1,83 para los no tratados y RR = 2,00; IC 95% 1,70-2,37 para los tratados) (24). Entre los pacientes tratados, el riesgo de eventos cardiovasculares fue mayor en los sujetos que recibían inhibidores de la proteasa (11% de riesgo por cada año de exposición) e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (5% de riesgo por cada año de exposición).

En 2017, Gutiérrez y col. publican otro metaanálisis de 44 cohortes de estudios observacionales. Este informe que, comparados con los sujetos sin VIH, los pacientes con VIH tienen un 60% más riesgo de IAM, un 20% más riesgo de enfermedad coronaria y un 82% más de riesgo de ACV (48).

Ya que el mayor riesgo de estos pacientes no suele estar reflejado en la estimación del riesgo cardiovascular global, se podrían considerar las siguientes recomendaciones.

### Recomendaciones

1) En la evaluación de estos pacientes se debe realizar un completo interrogatorio y examen físico (control de la presión arterial, medición de la cintura abdominal) y solicitar análisis de laboratorio con el objetivo de detectar factores de riesgo cardiovascular (colesterol total, C-no HDL, C-HDL, C-LDL, triglicéridos y glucemia).

#### Nivel de recomendación: I C

2) Teniendo en cuenta las limitaciones anteriormente comentadas recomendamos utilizar los puntajes de riesgo para la estratificación inicial del riesgo cardiovascular en los pacientes con VIH mayores de 40 años ajustando el resultado por un factor multiplicador de 1,6. **Nivel de recomendación: I B**

3) Sería razonable considerar la búsqueda de ateromatosis subclínica carotídea por ultrasonido o calcular el puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada como parte de la estratificación del riesgo cardiovascular, particularmente en los sujetos caracterizados con riesgo intermedio. **Nivel de recomendación: IIa B**

4) En pacientes con VIH estratificados como de bajo riesgo recomendamos una evaluación cardiovascular al menos cada 3 años. En riesgo intermedio, la evaluación debería ser anual. Los pacientes catalogados como de alto riesgo requieren medidas preventivas intensivas, sin necesidad de una nueva evaluación. **Nivel de recomendación: I C**

### IMPACTO DE LAS MEDIDAS EFICACES EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

**Dieta y ejercicio:** en la población general, el ejercicio regular disminuye el riesgo cardiovascular, pues actúa sobre factores como la hipertensión arterial, la dislipidemia, el sobrepeso y la diabetes, y tiene impacto en la salud física y mental (49,50). Por consiguiente, se recomienda como parte de los cambios en el estilo de vida para la prevención cardiovascular en adultos sanos de cualquier edad (51,52).

Los pacientes con VIH presentan lipodistrofia como consecuencia del tratamiento antirretroviral (inhibidores de la proteasa) y de la infección misma (53-58), asociándose a dislipidemia, resistencia insulínica e hipertensión

arterial (59). La alteración en la relación masa magra/masa corporal total (emaciación) vista en estos pacientes es un indicador de mal pronóstico, ya que la pérdida de un 45% de la masa magra es un predictor de muerte más fuerte que el recuento de CD4 (60). Esta situación no se revierte con el tratamiento nutricional o el apoyo hormonal, aunque un programa de ejercicio adecuado, con apoyo nutricional y hormonal, podría recuperar la masa magra y la fuerza muscular (61).

Si bien es motivo de controversia, se ha informado un potencial efecto negativo sobre el sistema inmunológico del ejercicio de alta intensidad al aumentar la susceptibilidad a infecciones oportunistas (62).

Finalmente, el ejercicio pareciera mejorar la calidad de vida, retrasar la enfermedad (sida), disminuir los síntomas y la mortalidad en estos pacientes (63).

**Tabaquismo:** el tabaquismo es un factor modificable de riesgo cardiovascular con alta prevalencia en los pacientes infectados por el VIH, que llega al 80% en la Argentina. Si bien se desconoce cuál es la estrategia más eficaz para dejar de fumar, existen algunos datos a nivel mundial. En Sudáfrica, las personas con VIH preferían grupos de ayuda, asesoramiento individualizado y terapia de reemplazo de nicotina (64,65). En España solo un 14% de los infectados con VIH concurría a un programa de cesación tabáquica y el éxito dependía de la motivación individual (66). En la Argentina, si bien en general se observó una alta indicación de cesación tabáquica en estos pacientes, el entrenamiento y/o el tiempo disponible por parte de los profesionales para aplicar correctamente las técnicas antitabáquicas fueron insuficientes (67).

**Aspirina:** contamos con extensa evidencia sobre el beneficio del AAS en prevención secundaria. Sin embargo, en prevención primaria, su uso es controvertido, debido a que el aumento del sangrado podría contrarrestar el efecto benéfico del fármaco. Dado que los pacientes infectados con VIH presentan mayor riesgo cardiovascular que la población general, algunas guías de práctica clínica recomiendan el uso de AAS para prevención primaria en pacientes mayores de 50 años con alto riesgo cardiovascular (> 20%) y bajo riesgo de sangrado, con control adecuado de los factores de riesgo que puedan aumentarlos (hipertensión arterial) (68). A pesar de estas indicaciones hay una subutilización en los pacientes con VIH. Ladapo y col. compararon la calidad de los cuidados cardiovasculares entre población infectada y no infectada con VIH. Entre los pacientes que tenían indicación de antiagregación, los pacientes infectados recibían un 47% menos de tratamiento que los no infectados (OR 0,53 IC 95% 0,30-0,94) (69). Asimismo, en un estudio retrospectivo realizado en Boston, sobre 4037 pacientes infectados que se compararon con 36.338 controles no infectados mapeados por zona demográfica, la tasa de uso de AAS entre los infectados y no infectados fue de 22,1% vs. 42,4% ( $p < 0,001$ ) y de 51,6% vs. 65,4% ( $p < 0,001$ ) en prevención primaria y secundaria, respectivamente.

**Hipolipemiantes:** la guía ESC/EAS específica y recomienda la utilización de estatinas en presencia de dislipidemia e infección por VIH (70). Diferentes recomendaciones sugieren alcanzar un valor de C-LDL en este grupo, similar a los pacientes establecidos como de alto riesgo cardiovascular.

Las estatinas, como para la población general, constituyen el pilar fundamental en el tratamiento de la dislipidemia en los pacientes con VIH. La asociación observada en la población general entre el descenso de C-LDL por las estatinas y el menor riesgo cardiovascular también se ha descrito en estudios con pacientes VIH+, incluso con evidencia de regresión de aterosclerosis coronaria (71). El estudio REPRIEVE, actualmente en curso, investigará el efecto cardiovascular de la pitavastatina vs. placebo en pacientes con VIH en prevención primaria (72).

En cuanto a las interacciones farmacológicas con los antirretrovirales, las estatinas al compartir el metabolismo a través del sistema del citocromo pueden alterar el catabolismo de los antirretrovirales. Los inhibidores de la proteasa y otros compuestos como el efavirenz interactúan con las estatinas a través del CYP3A4; en este caso, la elección de la estatina es fundamental para evitar efectos adversos e interacciones potencialmente peligrosas. La simvastatina y la lovastatina deberían evitarse en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa; en cambio rosuvastatina y pravastatina son las estatinas consideradas más seguras al no utilizar el CYP3A4 como vía metabólica (73). Más detalles sobre la interacción de las estatinas con los fármacos utilizados en el tratamiento del VIH se describen en la tercera sección.

El ezetimibe se puede utilizar en forma segura ya que no utiliza el sistema CYP para su metabolismo, potencia el efecto de las estatinas en cuanto al impacto sobre el C-LDL y existe cierta evidencia de su eficacia en pacientes con VIH (74).

El empleo de fibratos para el manejo de hipertrigliceridemia en el contexto de VIH ha sido previamente estudiado. Fenofibrato es el compuesto más utilizado y testeado, y el fibrato de elección para el manejo de los niveles elevados de triglicéridos y en combinación con las estatinas (75). Los compuestos de omega-3 también pueden emplearse para el manejo de la elevación de los triglicéridos en este contexto, con buen perfil de seguridad (76).

Los inhibidores de PCSK9 están siendo evaluados en el contexto de pacientes con VIH, sobre la base de los resultados positivos observados en la población general (77).

**Hipoglucemiantes:** si bien los pacientes infectados por VIH no tendrían mayor prevalencia de diabetes en las fases iniciales de la enfermedad, la aparición de los trastornos metabólicos con el correr del tiempo aumentarían la incidencia de diabetes (78,79). Aunque el tratamiento antirretroviral no es considerado causal de diabetes, un reciente metaanálisis ha demostrado una fuerte asociación entre su empleo y dicha enfermedad

(OR 3,85; IC 95% 2,93-5,07,  $I^2 = 0\%$ ) (80). Algunas recomendaciones han sugerido que, en pacientes infectados con antecedentes de trastornos del metabolismo de la glucosa o con familiares de primer grado de parentesco con diabetes, debería evitarse el uso de los inhibidores de la proteasa (81). Asimismo, otros medicamentos que suelen usarse en pacientes VIH y que podrían producir hiperglucemia son los corticoides, la pentamidina (para el tratamiento de algunas infecciones oportunistas), el megestrol (estimulante del apetito) y la didanosina (82).

Con evidencia limitada, no se han encontrado diferencias en el control glucémico con metformina, sulfonilureas o tiazolidinedionas en la población con VIH (83). Por lo tanto, no existen recomendaciones especiales para el tratamiento de las disglucemias o diabetes en esta población (84). Sin embargo, el tratamiento debe individualizarse teniendo en cuenta el tratamiento antirretroviral y sus potenciales interacciones con los fármacos hipoglucemiantes.

**Antihipertensivos:** la hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes, tanto en la población general como en los pacientes infectados con el VIH. En ese grupo, si bien la prevalencia es alta, se encuentran datos dispares entre los distintos informes: se indican prevalencias que van desde el 4,7 al 54,4% en los países desarrollados, y del 8,7 al 45,9% en los países de bajos y medianos ingresos (85). La relación entre la hipertensión arterial y el tratamiento antirretroviral de alta intensidad tampoco está clara, ya que hay estudios a favor y en contra de tal asociación (86).

Si bien no existe evidencia sobre un tratamiento específico en este grupo de pacientes, debe individualizarse teniendo en cuenta el tratamiento antirretroviral y sus potenciales interacciones con los fármacos antihipertensivos, siguiendo las guías para la población general (87). Dentro de la amplia gama de drogas antihipertensivas, los IECA y los ARA II podrían tener un papel importante por sus efectos beneficiosos en el metabolismo y la baja probabilidad de interacciones potencialmente peligrosas con los retrovirales (88).

**Seguridad de medicamentos utilizados en medicina cardiovascular en pacientes que reciben antirretrovirales:** más allá de las estatinas que se han comentado previamente, otros fármacos utilizados con frecuencia en cardiología podrían desarrollar interacciones con las drogas utilizadas en el VIH (89).

Uno de los problemas derivados del tratamiento crónico antirretroviral de los pacientes con VIH es la posibilidad de interacciones droga-droga, tal como se ha mencionado en el caso de las estatinas (90). Sin embargo, pese a que en términos teóricos dos fármacos puedan interactuar, ello no es sinónimo de significancia clínica. Es por ello que las guías resaltan aquellas interacciones en las que la relación de causalidad está bien establecida (91).

La Guía de uso de antirretrovirales del NIH (92) sugiere las siguientes precauciones respecto del uso de antirretrovirales y medicaciones cardíacas:

**Antiarrítmicos:** algunos fármacos (por ejemplo efavirenz) pueden prolongar el QTc. Por lo tanto, todos aquellos que puedan prolongarlo también deben ser utilizados con precaución y control electrocardiográfico. El uso de quinidina y amiodarona está contraindicado con tripanavir y ritonavir. Los antiarrítmicos del grupo Ib y Ic pueden interactuar con los inhibidores de la proteasa y se desaconseja su uso concomitante.

**Betabloqueantes:** todos los inhibidores de la proteasa pueden incrementar los niveles plasmáticos de betabloqueantes y potenciar sus efectos y se sugiere precaución en la titulación y control del ECG. Sin embargo, esto sucede menos con aquellos con menor o nula metabolización por CYP450 (atenolol y labetalol), por lo cual se sugiere utilizarlos preferentemente a aquellos que usan esa vía más extensivamente (por ejemplo, carvedilol).

**Calcioantagonistas:** con todos los fármacos de este grupo podría haber incremento en sus concentraciones plasmáticas cuando se las asocia con inhibidores de la proteasa. Se sugiere precaución en la titulación y control de ECG.

**Hipoglucemiantes:** todos los inhibidores de la proteasa pueden reducir la concentración plasmática de canaglifozina, por lo que requeriría incremento en la concentración. En el caso de la saxagliptina podría haber incremento en la biodisponibilidad y se sugiere limitar las dosis de esta última. En el caso de la metformina, la asociación con dolutegravir puede incrementar su biodisponibilidad y la recomendación es titular la dosis de metformina y vigilar si aparecen efectos adversos.

**Fármacos utilizados en el manejo del tabaquismo:** tripanavir, ritonavir y lopinavir pueden incrementar la biodisponibilidad del bupropion y no hay una recomendación específica.

## Recomendaciones

- 1) Recomendamos en todos los casos promover con todas las herramientas disponibles la cesación tabáquica en esta población. **Nivel de recomendación: I B**
- 2) El consejo dietético debe enfocarse en el consumo correcto de calorías, así como en el bajo consumo de sal y grasas saturadas y en el aumento de la ingesta de vegetales, frutas, legumbres, cereales y pescado. **Nivel de recomendación: I C**
- 3) Se aconseja realizar actividad física como prevención cardiovascular, trabajo aeróbico de intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima) durante 150 minutos semanales repartidos en 5 días. **Nivel de recomendación I C.**



- 4) La información sobre el uso diferencial de fármacos útiles para la prevención en esta población es escasa y no concluyente. Por consiguiente, el uso de aspirina, hipoglucemiantes o medicación antihipertensiva debería indicarse siguiendo las recomendaciones para la población general, considerando las interacciones farmacológicas. **Nivel de recomendación: I C**

Los pacientes con prescripción de metformina deben tener un control estricto, para evitar el síndrome de acidosis láctica. **Nivel de recomendación: IIa B**

- 5) Dadas las interacciones farmacológicas debería evitarse la simvastatina. Los pacientes que tienen enfermedad aterosclerótica cardiovascular o diabetes deben recibir estatinas de alta potencia (atorvastatina 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día). **Nivel de recomendación: I A**

En pacientes en prevención primaria, los subgrupos de individuos con C-LDL > 190 mg/dL, hipercolesterolemia familiar, riesgo cardiovascular intermedio con al menos un factor de riesgo adicional, insuficiencia renal crónica no dialítica, riesgo cardiovascular elevado, o ante la presencia de ateromatosis subclínica, deberían indicarse estatinas de alta o moderada potencia, según el caso, siguiendo las mismas recomendaciones que para la población sin VIH. **Nivel de recomendación: I B**

### IMPACTO SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LAS INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS ESPECÍFICAS UTILIZADAS EN EL VIH

Como contrapartida al efecto beneficioso desde el punto de vista infectológico, estos fármacos pueden producir efectos adversos desde el punto de vista metabólico. En la Tabla 3 se detallan los principales efectos adversos metabólicos de las drogas antirretrovirales. En particular, el uso del esquema HAART, que implica, al menos, el uso de 3 drogas que inhiban la replicación viral, se ha asociado a dislipidemia (incremento en colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos), insulinoresistencia y cambios en la distribución del tejido adiposo. (89)

Esto nos lleva al primer punto de discusión que es la eficacia del tratamiento con estatinas en el contexto de uso de fármacos que producen un efecto opuesto. Hasta el momento, la principal fuente de información es la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Gili y cols (90). Incluyeron 746 pacientes VIH+ tratados con terapia antirretroviral de 18 ensayos controlados aleatorizados que evaluaron eficacia y seguridad de estatinas en prevención primaria. Todos los pacientes recibían inhibidores de la proteasa y un 16,7% inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Las estatinas evaluadas fueron pravastatina (estudios con 10, 20 y 40 mg), rosuvastatina (10 mg), atorvastatina (estudios con 10, 20, 40 y 80 mg), simvastatina (20 mg) y fluvastatina (estudios con 20 y 40 mg). Las mayores reducciones de colesterol total se observaron con rosuvastatina 10 mg (reducción del 24,6%) y con atorvastatina 10 mg (21,2%). En el caso del C-LDL, la mayor eficacia se registró con atorvastatina 80 mg (reducción del 50%) y con simvastatina 20 mg (37,4% de reducción). Respecto del efecto sobre los triglicéridos, las reducciones más importantes se observaron con rosuvastatina 10 mg (18,7%) y con atorvastatina 80 mg (20%).

El otro punto relevante es el de la seguridad del tratamiento combinado de estatinas y antirretrovirales. Uno de los principales puntos de interacciones droga-droga de las estatinas está en la potencial modulación de las vías de biotransformación usadas por las estatinas, a nivel del sistema del citocromo P450 (CYP450). Esto puede redundar en un incremento en la concentración de estatinas en el organismo y, por lo tanto, derivar en efectos adversos musculares. No todas las estatinas utilizan este sistema. En concreto, atorvastatina y simvastatina se biotransforman, predominantemente, por el CYP450 3A4 y 5; la rosuvastatina utiliza minoritariamente el sistema CYP450 2C mientras que la pravastatina no usa ninguno de estos sistemas. Debido a que el CYP450 metaboliza más del 60% de los medicamentos de uso frecuente, es en este punto donde se concentran las mayores interacciones droga-droga de las estatinas (54). Algunos antirretrovirales pueden inhibir el proceso de biotransformación de las estatinas; sin embargo, el impacto clínico de esta interacción es variable y depende del grado de incremento de la biodisponibilidad (es decir, la concentración de la droga en biofase) de la estatina. Se considera que la interacción puede revestir significancia clínica si hay un incremento de 2 o más veces en la biodisponibilidad. En la Tabla 4 se consignan los fármacos antivirales que presentan interacciones potencialmente de relevancia clínica con las estatinas.

La interrupción del tratamiento debido a efectos adversos atribuibles a las estatinas fue del 3% con una incidencia de 0,12 por 100 personas/año (90). La mayor tasa de discontinuación se informó para atorvastatina 10 mg (26,5 por cada 100 personas/año). En resumen, la tolerancia a las estatinas en esta población parece ser aceptable.

El cambio del tratamiento antirretroviral (*Switching Regimen*) se ha planteado ante la situación donde estos compuestos generen marcadas alteraciones lipídicas en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular o en pacientes en prevención secundaria con imposibilidad del manejo de su dislipidemia. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la supresión virológica es la prioridad en los pacientes con VIH y cualquier planteo de este tipo debe consensuarse con el especialista en VIH y como última alternativa (58).



**Tabla 4.** Interacciones entre antirretrovirales y estatinas con potencial repercusión clínica

Estatinas y Dosis	Antirretroviral con el que existe interacción	Recomendación
<b>Simvastatina</b>	Cualquier fármaco combinado con Cobicistat	No utilizar. Riesgo de toxicidad grave (miopatía y rabdomiólisis)
	Cualquier fármaco combinado Ritonavir	No utilizar. Riesgo de toxicidad grave (miopatía y rabdomiólisis)
	Efavirenz	Puede disminuir la concentración de Simvastatina
	Otros fármacos	Sin interacción
<b>Lovastatina</b>	Cualquier fármaco combinado con Cobicistat	No utilizar. Riesgo de toxicidad grave (miopatía y rabdomiólisis)
	Cualquier fármaco combinado Ritonavir	No utilizar. Riesgo de toxicidad grave (miopatía y rabdomiólisis)
	Efavirenz	Puede disminuir la concentración de Lovastatina
	Otros fármacos	Sin interacción
<b>Atorvastatina</b>	Cualquier fármaco combinado con Cobicistat	Empezar con 10mg y no sobrepasar de 20mg por día. Riesgo de toxicidad grave con dosis mayores.
	Cualquier fármaco combinado Ritonavir	Empezar con 10mg y no sobrepasar de 20mg por día. Riesgo de toxicidad grave con dosis mayores.
	Efavirenz	Puede disminuir la concentración de Atorvastatina, por lo que debe aumentarse de forma gradual y con una cuidadosa monitorización de la toxicidad.
	Otros fármacos	Sin interacción
<b>Rosuvastatina</b>	Cualquier fármaco combinado con Cobicistat	No se espera interacción importante, empezar con 5 mg, dosis máxima 10 mg/d.
	Cualquier fármaco combinado Ritonavir	No se espera interacción importante, empezar con 5 mg, dosis máxima 10 mg/d.
	Efavirenz	No se espera interacción importante.
	Otros fármacos	Sin interacción

(Referencia: [www.interaccionesvih.com](http://www.interaccionesvih.com) , [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) , último acceso 19 de abril de 2019)

### Recomendaciones

- 1) Verificar siempre las interacciones droga-droga. **Nivel de recomendación: I C**
- 2) Se recomienda controlar el perfil lipídico y glucémico dentro de los primeros tres meses luego de iniciar un tratamiento antirretroviral, y, después, cada 6-12 meses. **Nivel de recomendación: I C**

### BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;30:250-2.
2. Fact sheet - Latest statistics on the status of the AIDS epidemic [Internet]. [consultado el15 de julio de 2018]. Disponible en <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
3. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Boletín sobre el VIH-sida en la Argentina. 2017.
4. Doitsh G, Greene WC. Dissecting How CD4 T Cells Are Lost During HIV Infection. Cell Host Microbe 2016;19:280-91.
5. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. Lancet 2006;368:489-504.
6. Ambrosioni J, Nicolas D, Sued O, Aguero F, Manzardo C, Miro JM, et al. Update on antiretroviral treatment during primary HIV infection. Expert Rev Anti Infect Ther 2014;12:793-807.
7. Harries AD, Suthar AB, Takarinda KC, Twewa H, Kyaw NTT, Tayler-Smith K, et al. Ending the HIV/AIDS epidemic in low- and middle-income countries by 2030: is it possible? F1000Research 2016;5:2328.
8. Mocroft A, Vella S, Benfield T, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. Lancet 1998;352:1725-30.
9. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, Monforte A d'Arminio, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Lancet 2003;362:22-9.

10. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med* 2017;18:256-66.
11. Brickman C, Palefsky JM. Cancer in the HIV-infected host: Epidemiology and pathogenesis in the antiretroviral era. *Curr HIV/AIDS Rep* 2015;12:388-96.
12. Boccara F. Cardiovascular health in an aging HIV population. *AIDS* 2017;31:S157-S163.
13. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, Cicalini S, D'Abbraccio M, D'Ettoire G, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis* 2017;17:551.
14. Ballocca F, D'Ascenzo F, Gili S, Grosso Marra W, Gaita F. Cardiovascular disease in patients with HIV. *Trends Cardiovasc Med* 2017;27:558-63.
15. Sokoya T, Steel HC, Nieuwoudt M, Rossouw TM. HIV as a cause of immune activation and immunosenescence. *Mediators Inflamm* 2017;(II):1-16.
16. Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2012;205(suppl\_3):S375-82.
17. Mocroft A, Brette R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin J, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002;16:1663-71.
18. Causes of Death in HIV-1-Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996-2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clin Infect Dis* 2010;50:1387-96.
19. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Friis-Møller N. Risk of Cardiovascular Disease in an Aging HIV Population: Where Are We Now? *Curr HIV/AIDS Rep* 2015;12:375-87.
20. López C, Masiá M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutiérrez F. Muertes por enfermedades no asociadas directamente con el sida en pacientes con infección por el VIH: un estudio de 14 años (1998-2011). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* 2016;34:222-7.
21. Klein D, Hurley LB, Quesenberry JC, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2002;30:471-77.
22. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-12.
23. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population: *AIDS* 2010;24:1228-30.
24. Islam F, Wu J, Jansson J, Wilson D. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis: Cardiovascular disease and HIV. *HIV Med* 2012;13:453-68.
25. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
26. Group DS. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.
27. Triant VA. Epidemiology of coronary heart disease in HIV patients. *Rev Cardiovasc Med* 2014;15(0 1):S1.
28. Glass T, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza P, Rickenbach M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2006;7:404-10.
29. Smith C, Levy I, Sabin C, Kaya E, Johnson M, Lipman M. Cardiovascular disease risk factors and antiretroviral therapy in an HIV-positive UK population. *HIV Med* 2004;5:88-92.
30. Galescu O, Bhangoo A, Ten S. Insulin resistance, lipodystrophy and cardiometabolic syndrome in HIV/AIDS. *Rev Endocr Metab Disord* 2013;14:133-40.
31. Riddler SA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;289:2978-82.
32. Chastain DB, Henderson H, Stover KR. Epidemiology and management of antiretroviral-associated cardiovascular disease. *Open AIDS J* 2015;9:23-37.
33. Raposeiras-Roubín S, Triant V. Cardiopatía isquémica en el VIH: profundizando en el conocimiento del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:1204-13.
34. Brothers CH, Hernández JE, Cutrell AG, Curtis L, Ait-Khaled M, Bowlin SJ, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: No increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:20-8.
35. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008;9:72-81.
36. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613-27.
37. Sociedad Argentina de Infectología. Consenso argentino de terapia antirretroviral 2014-2015. [http://www.siccordoba.com/2014-2015.SADI-Consenso\\_TARV.pdf](http://www.siccordoba.com/2014-2015.SADI-Consenso_TARV.pdf)
38. Law M, Friis-Møller N, El-Sadr W, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7:218-30.
39. Mateen FJ, Post WS, Sacktor N, Abraham AG, Becker JT, Smith BR, et al. Long-term predictive value of the Framingham Risk Score for Stroke in HIV-positive vs HIV-negative men. *Neurology* 2013;81:2094-102.
40. Parra S, Coll B, Aragonés G, Marsillach J, Beltrán R, Rull A, et al. Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV Med* 2010;11:225-31.
41. Moreira Guimarães MM, Bartolomeu Greco D, Ingles Garces AH, de Oliveira AR, Bastos Fóscolo R, de Campos Machado LJ. Coronary heart disease risk assessment in HIV-infected patients: a comparison of Framingham, PROCAM and SCORE risk assessment functions. *Int J Clin Pract* 2010;64:739-45.
42. Pino L-D, León-Amenero G, Leiva-Montejo A, Segura ER. Concordancia entre las escalas de riesgo cardiovascular Procym y Framingham en varones que reciben tratamiento antirretroviral en un Hospital Nacional de Lima, Perú 2013. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2015;32:731-8.
43. Barros ZM, de Alencar Ximenes RA, Miranda-Filho DB, de Albuquerque M de FPM, Melo HRL, Carvalho EH, et al. Comparison between the Framingham and prospective cardiovascular of Münster scores for risk assessment of coronary heart disease in human immunodeficiency virus-positive patients in Pernambuco, Brazil. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8:489-97.
44. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, D'Arminio Monforte A, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:491-501.
45. Nery MW, Martelli CMT, Aparecida Silveira E, de Sousa CA, Falco Mde O, de Castro Ade C, et al. Cardiovascular risk assessment: A comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons. *Sci World J* 2013;2013:1-9.

46. Tate JP, Justice AC, Hughes MD, Bonnet F, Reiss P, Mocroft A, et al. An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy: AIDS 2013;27:563-72.
47. D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A, Grossomarra W, Ballocca F, Omedè P, et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015;240:197-204.
48. Gutiérrez J, Albuquerque ALA, Falzon L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Lin Y-J, editor. PLoS ONE* 2017;12:e0176686–e0176686.
49. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee I-M. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Circulation* 2011;124:789-95.
50. Lee D, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:472-81.
51. Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Álvarez F, Elosua R, et al. Spanish adaptation of the 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Rev Esp Salud Pública* 2016;90:e1-24.
52. Eijsvogels TMH, Molossi S, Lee D, Emery MS, Thompson PD. Exercise at the Extremes. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:316-29.
53. Roubenoff R, Weiss L, McDermott A, Heflin T, Cloutier GJ, Wood M, et al. A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. *AIDS Lond Engl* 1999;13:1373-5.
54. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS Lond Engl* 1998;12:F51-58.
55. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifirò G, Santambrogio S, Norbiato G, Musicco M, et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl* 1999;13:465-71.
56. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998;351:871-5.
57. Giralt M, Domingo P, Guallar JP, Rodríguez de la Concepción ML, Alegre M, Domingo JC, et al. HIV-1 infection alters gene expression in adipose tissue, which contributes to HIV-1/HAART-associated lipodystrophy. *Antivir Ther* 2006;11:729-40.
58. Nixon S, O'Brien K, Glazier RH, Tynan AM. Aerobic exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;(2):CD001796.
59. Jones SP, Doran DA, Leatt PB, Maher B, Pirmohamed M. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS Lond Engl* 2001;15:2049-51.
60. Silva M, Skolnik PR, Gorbach SL, Spiegelman D, Wilson IB, Fernández-DiFranco MG, et al. The effect of protease inhibitors on weight and body composition in HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl* 1998;12:1645-51.
61. Roubenoff R. Acquired immunodeficiency syndrome wasting, functional performance, and quality of life. *Am J Manag Care* 2000;6:1003-16.
62. Roubenoff R, Skolnik PR, Shevitz A, Snyderman L, Wang A, Melanson S, et al. Effect of a single bout of acute exercise on plasma human immunodeficiency virus RNA levels. *J Appl Physiol* 1999;86:1197-201.
63. Bopp CM, Phillips KD, Fulk LJ, Hand GA. Clinical implications of therapeutic exercise in HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2003;14:73-8.
64. Shapiro AE, Tshabangu N, Golub JE, Martinson NA. Intention to quit smoking among human immunodeficiency virus infected adults in Johannesburg, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:140-2.
65. Collins RL, Kanouse DE, Gifford AL, Senterfitt JW, Schuster MA, McCaffrey DF, et al. Changes in health-promoting behavior following diagnosis with HIV: prevalence and correlates in a national probability sample. *Health Psychol* 2001;20:351-60.
66. Fuster M, Estrada V, Fernández-Pinilla M, Fuentes-Ferrer M, Tellez M, Vergas J, et al. Smoking cessation in HIV patients: rate of success and associated factors. *HIV Med* 2009 ;10:614-9.
67. Konfino J, Mejía R, Basombrió A. Estrategias para dejar de fumar provistas por infectólogos a personas con VIH en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Rev Argent Salud Pública* 2012;3:23-27.
68. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, Ambrosioni J, Pozniak A, Arribas J, et al. Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. *HIV Med* 2018;19:309-15.
69. Ladapo JA, Richards AK, DeWitt CM, Harawa NT, Shoptaw S, Cunningham WE, et al. Disparities in the quality of cardiovascular care between HIV-infected versus HIV-uninfected adults in the United States: A cross-sectional study. *J Am Heart Assoc* 2017;6(11):e007107.
70. Catapano AL, Chapman J, Wiklund O, Taskinen M-R. The new joint EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011;217(1):1.
71. Myerson M. Lipid management in human immunodeficiency virus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016;45:141-69.
72. REPRIEVE. Randomized trial to prevent atherosclerotic events in HIV. [Internet]. Reprieve Trial. [consultado el 21 de Julio de 2018]. Disponible en: <http://www.reprivetrial.org/>
73. Kellick KA, Bottorff M, Toth PP. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol* 2014;8:S30-46.
74. Chow D, Chen H, Glesby MJ, Busti A, Souza S, Andersen J, et al. Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat elevated LDL cholesterol in HIV-infected patients: AIDS 2009 ;23:2133-41.
75. Palacios R, Santos J, González M, Ruiz J, Valdivielso P, Márquez M, et al. Efficacy and safety of fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:251-3.
76. Peters BS, Wierzbicki AS, Moyle G, Nair D, Brockmeyer N. The effect of a 12-week course of omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipid parameters in hypertriglyceridemic adult HIV-infected patients undergoing HAART: A randomized, placebo-controlled pilot trial. *Clin Ther* 2012;34:67-76.
77. Boccaro F, Ghislain M, Meyer L, Goujard C, May CL, Vigouroux C, et al. Impact of protease inhibitors on circulating PCSK9 levels in HIV-infected antiretroviral-naive patients from an ongoing prospective cohort: AIDS 2017;31:2367-76.
78. Butt AA, McGinnis K, Rodríguez-Barradas MC, Crystal S, Simberloff M, Goetz MB, et al. HIV infection and the risk of diabetes mellitus: AIDS 2009;23:1227-34.
79. Butt AA, Fultz SL, Kwok CK, Kelley D, Skanderson M, Justice AC. Risk of diabetes in HIV infected veterans pre and post HAART and the role of HCV coinfection. *Hepatology* 2004;40:115-9.
80. Nduka CU, Stranges S, Kimani PK, Sarki AM, Uthman OA. Is there sufficient evidence for a causal association between antiretroviral therapy and diabetes in HIV-infected patients? A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(6):e2902.
81. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter C, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002;288:222-35.

82. Kilby JM, Tabereaux PB. Severe hyperglycemia in an HIV clinic: preexisting versus drug-associated diabetes mellitus. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 1998;17:46-50.
83. Han JH, Gordon K, Womack JA, Gibert CL, Leaf DA, Rimland D, et al. Comparative effectiveness of diabetic oral medications among HIV-infected and HIV-uninfected veterans. *Diabetes Care* 2017;40:218-25.
84. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23 (Suppl 1):S32-42.
85. Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengne AP. Burden, determinants, and pharmacological management of hypertension in HIV-positive patients and populations: A systematic narrative review. *AIDS Rev* 2015;17:83-95.
86. Bernardino de la Serna JI, Xavier Zamora F, Luisa Montes M, García-Puig J, Ramón Arribas J. Hipertensión arterial, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* 2010;28:32-7.
87. Hatleberg C, Ryom L, d'Arminio Monforte A, Fontas E, Reiss P, Kirk O, et al. Association between exposure to antiretroviral drugs and the incidence of hypertension in HIV-positive persons: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *HIV Med* [Internet] 2018 Jul 18 [consultado el 31 de Julio de 2018]; Disponible en <http://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12639>
88. Giner Galvañ V, Redón i Mas J, Galindo Puertoa MJ. Hipertensión arterial en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Hipertens Riesgo Vasc* 2003;20:63-73.
89. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS Lond Engl* 2010;24:1537-48.
90. Gili S, Grosso Marra W, D'Ascenzo F, Lonni E, Calcagno A, Cannillo M, et al. Comparative safety and efficacy of statins for primary prevention in human immunodeficiency virus-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:3600-9.
91. Waller P, Harrison-Woolrych M. An introduction to pharmacovigilance. Oxford: John Wiley & Sons; 2017.
92. Drug Interactions Between Protease Inhibitors and Other Drugs. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents [Internet]. *AIDSinfo*. [consultado el 13 de Agosto de 2018]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/284/pi-drug-interactions>.