

CURSO BIANUAL
SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

CICLO 2023-2024

TEMA: Aterogénesis y enfermedades autoinmunes.

Número de inscripción: 37

Año 2024

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 2. METODOLOGÍA..... | 4 |
| 3. DESARROLLO DE LA REVISIÓN..... | 5 |
| 3.1 El proceso de la aterogénesis. Bases moleculares..... | 5 |
| 3.2 Mecanismos de inflamación en la autoinmunidad..... | 9 |
| 3.2.1 Artritis reumatoide..... | 9 |
| 3.2.2 Lupus eritematoso sistémico..... | 11 |
| 3.2.4 Síndrome antifosfolipídico..... | 13 |
| 3.3 Factores de riesgo y estadificación de riesgo cardiovascular..... | 15 |
| 3.4 Prevención primaria de ECV en pacientes con enfermedades autoinmunes..... | 16 |
| 3.4.1 Estatinas, dislipemia y enfermedad aterosclerótica..... | 16 |
| 3.4.2 Estatinas e inflamación..... | 17 |
| 3.4.3 Otros target en la cascada inflamatoria..... | 20 |
| 4. DISCUSIÓN..... | 21 |
| 5. CONCLUSIÓN..... | 24 |
| 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 25 |
| 7. TABLAS | Y |
| FIGURAS..... | 29 |
| 8. AGRADECIMIENTOS..... | 33 |

1. Introducción.

La arteriosclerosis es una enfermedad cardiovascular crónica que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares y su característica es el engrosamiento de la capa íntima y media, y consecuentemente la pérdida de la elasticidad del vaso. Cuando la afectación se localiza en arterias de mediano y gran calibre se denomina aterosclerosis. Su lesión elemental es la placa de ateroma, la cual está compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias, y pasa por diferentes estadios (1).

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a arterias de diferentes localizaciones simultáneamente pero con diferente grado de progresión. Tiende a asentarse en las arterias que irrigan cerebro (vertebrales, carótidas y cerebrales), corazón (coronarias), aorta y las extremidades inferiores (ilíacas y femorales). La presencia de afectación vascular en una localización concreta se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla en otros lechos vasculares (2) dado que las condiciones que la causan son habitualmente sistémicas.

Es la principal causa de muerte en los países desarrollados, siendo responsable de enfermedades cardiovasculares como infartos, accidentes cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica; teniendo también implicancia sobre la calidad de vida (3).

Varios son los factores que median en el inicio y la perpetuación de la aterosclerosis. Uno de ellos es la inflamación y en los últimos años se estuvieron estudiando distintos eslabones de la cascada inflamatoria para intentar detener el avance de la enfermedad, así como también la implicancia de distintas enfermedades inflamatorias crónicas como lo son las autoinmunes, tanto por compartir mediadores inflamatorios como por generar lesión directa a los lechos vasculares. Dentro de las enfermedades autoinmunes que más fueron vinculadas a aterogénesis acelerada se encuentran en lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, y el síndrome antifosfolípido, aunque también en menor medida el síndrome de Sjogren, la enfermedad de Crohn y las vasculitis.

El conocimiento y detección de los factores de riesgo desempeña un importante papel para la valoración del riesgo cardiovascular, pieza clave para las estrategias de intervención y prevención del desarrollo de la aterosclerosis. Además de los factores de riesgo tradicionales, como el tabaquismo, la hipertensión arterial y la

hipercolesterolemia, las investigaciones revelan que las enfermedades autoinmunes también pueden actuar como factores de riesgo no convencionales

2. Metodología.

Para la realización de ésta monografía se utilizaron las recomendaciones del instructivo enviado por la Sociedad Argentina de Cardiología para realización de monografía 2022-2023.

Se realizó la lectura del tema en cuestión en textos de Medicina Cardiovascular (Braunwald: Tratado de Cardiología, décima edición) y lectura de artículos y guías en Sociedades de Cardiología. Para la búsqueda bibliográfica se recurrió a Pubmed, Google Scholar y Scielo, mediante palabras claves: “Aterosclerosis en enfermedades autoinmunes”, “Aterogénesis e inflamación”, “Factores de riesgo para aterogénesis acelerada”, “Autoinmunidad”. Se seleccionaron revisiones, metaanálisis y ensayos clínicos realizados en humanos y tesis doctorales. Para aquellos temas que requirió desglosar mecanismos ya conocidos, se abordó la bibliografía desde su descripción original. Artículos en inglés y español. Finalmente luego de la selección inicial de artículos y su lectura, se realizó una búsqueda adicional en las citas bibliográficas de dichos artículos.

3 DESARROLLO DE LA REVISIÓN

3.1 El proceso de la aterogénesis. Bases moleculares.

La lesión ateromatosa está formada por dos componentes: una zona central compuesta por material lipídico desorganizado, restos celulares, fibrina y proteínas plasmáticas, y una capa fibrosa externa constituida por colágeno y fibras musculares lisas. En su formación intervienen distintos tipos celulares: células del endotelio vascular, monocitos, macrófagos, linfocitos, plaquetas y células musculares lisas (4).

Desde el punto de vista práctico, el proceso aterogénico puede dividirse en cuatro etapas bien diferenciadas (Fig. 1.):

1. Oxidación de las lipoproteínas plasmáticas en el ambiente subendotelial: el evento crítico en el inicio del proceso aterogénico es el depósito de lípidos en la pared vascular a partir de las lipoproteínas plasmáticas, especialmente las LDL (lipoproteínas de baja densidad) pequeñas y densas, las cuales son oxidadas por radicales libres en el espacio subendotelial. Estas LDL oxidadas (LDLox) disparan el mecanismo de formación de la placa ateromatosa a través de su acción sobre las distintas células que intervienen en su desarrollo (4-6).

La capacidad aterogénica de las LDL pequeñas y densas radica en que al ser partículas más pequeñas, con menor contenido lipídico, presentan una distribución espacial diferente de las LDL normales, hecho que dificulta su normal reconocimiento por los receptores B:E, prolongado su tiempo en circulación y aumentando su probabilidad de ingresar a la pared vascular y ser oxidadas; además, por su menor tamaño, se produce una aproximación en las cargas positivas de los aminoácidos arginina y lisina en la cadena peptídica de la Apo B (apolipoproteína B) aumentando la afinidad por los proteoglicanos de la pared vascular; finalmente, al ser más pequeñas atraviesan cómodamente la íntima llegando al subendotelio, donde la oxidación se ve favorecida por su menor contenido de alfa-tocoferol, un antioxidante lipofílico (7).

Como consecuencia de la oxidación se producen cambios importantes en la estructura de la lipoproteína; a nivel lipídico, los ácidos grasos poliinsaturados que esterifican al colesterol, triglicéridos y fosfolípidos dan origen a hidroxiácidos, peroxiácidos y aldehídos; a nivel proteico, los aldehídos formados actúan sobre los grupos amino de la lisina presente en la Apo B, neutralizando las cargas positivas de la cadena

peptídica, de manera que ésta se torna más frágil y finalmente es fragmenta. A partir de ese momento la LDL deja de ser reconocida por los receptores B:E y pasa a ser catabolizada por los macrófagos a través de los receptores barredores o scavenger.

2. Activación de las células del endotelio vascular: probablemente la lisofosfatidilcolina, un componente mayoritario de las LDLox que se forma por oxidación de la fosfatidilcolina presente en las LDL, sea quien produzca la activación de las células del endotelio vascular, desencadenando una secuencia de eventos en la que intervienen distintos tipos de células que se relacionan entre sí por medio de citoquinas, y que conducen a la formación de la placa ateromatosa (8). Recientemente se ha descrito un receptor de superficie en las células del endotelio vascular capaz de unir las LDLox denominado LOX-1 (Lectin-like Oxidized LDL receptor-1) el cual juega un importante papel en el proceso de activación endotelial.

Las células endoteliales activadas expresan una variedad de citoquinas que tienen distintas acciones sobre los monocitos circulantes, así el aumento en la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1) favorece la fijación de los monocitos a la pared arterial, al ser atraídos por la secreción de la proteína-1 quimiotáctica de los monocitos (MCP-1), posteriormente penetran al espacio subendotelial, donde el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) estimula su proliferación y diferenciación de los macrófagos y su supervivencia (9)

El endotelio activado también tiene acción sobre los linfocitos T, permitiendo su fijación a la pared vascular mediante las moléculas de adhesión ICAM-1 y Selectina E, y su posterior penetración a la íntima por la secreción de factores quimiotácticos. Los linfocitos T en el ambiente subendotelial producen citoquinas como M-CSF, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y fundamentalmente interferón gamma (IFN-gamma) que desempeñan importantes funciones en el proceso de formación de la placa aterogénica (11).

Producida la activación endotelial, las plaquetas se fijan a las células endoteliales segregando distintas citoquinas entre las que se destaca el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que juega un papel importante en la proliferación y migración de las células musculares lisas hacia la íntima.

La activación del endotelio vascular produce, además, una serie de cambios funcionales a nivel del vaso: se pierde la regulación del tono vascular mediado por

relajantes como el óxido nítrico, se incrementa el efecto constrictor de la endotelina-1 por aumento de su síntesis, se inicia la coagulación por la vía extrínseca por la expresión de un factor tisular, y se frena la fibrinólisis por un aumento en la producción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) (12-13).

3. Acumulación de lípidos en la pared vascular: los macrófagos en el ambiente subendotelial expresan distintos receptores de membrana capaces de unir lipoproteínas modificadas. Entre ellos se destacan los receptores scavenger, cuyo número aumenta por acción del M-CSF. A diferencia de lo que ocurre con los receptores B:E su síntesis no depende del nivel de colesterol presente dentro de la célula, de manera que el macrófago incorpora grandes cantidades de lípidos formando inclusiones citoplasmáticas que le dan un aspecto espumoso cuando se observan al microscopio electrónico (células espumosas) (14). Cuando estas células mueren su alto contenido de lípidos pasa a formar el núcleo o core lipídico del ateroma.

Por otro lado, los macrófagos activados son capaces de sintetizar lipoproteinlipasa (LPL) y Apo E; la LPL se une a los proteoglicanos del endotelio transformando lipoproteínas ricas en triglicéridos en formas aterogénicas que son incorporadas a la placa ateromatosa en crecimiento; la Apo E, por su parte, interviene en el eflujo del colesterol presente en la pared vascular en combinación con la lipoproteína de alta densidad (HDL), produciéndose un balance de colesterol dentro de la pared arterial.

4. Proliferación y migración hacia la íntima de las células musculares lisas: los macrófagos presentes en la lesión ateromatosa segregan una variedad de enzimas hidrolíticas (colagenasas, gelatinasas, elastasas, etc.) que remodelan la matriz extracelular. Al producirse la degradación de los proteoglicanos heparán sulfato de dicha matriz, las células musculares lisas inician la diferenciación hacia un estado activado caracterizado por la síntesis elevada de colágeno tipo 1, elastina y proteoglicanos que se acumulan en la matriz durante el desarrollo de la placa; también expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, citoquinas y factores de crecimiento; y presentan receptores scavenger en su membrana en respuesta al TNF-alfa e IFN-gamma producidos por los macrófagos y los linfocitos T, transformándose en células espumosas (15).

La proliferación de las células musculares lisas y su migración desde la capa media arterial a la íntima está regulada por un complejo sistema de citoquinas producidas por

otros tipos celulares (regulación paracrina), por citoquinas producidas por las mismas células musculares (regulación autocrina) y por la presencia de las LDLox (16). En la regulación paracrina participan los macrófagos a través de la secreción de interleuquina-1 (IL-1) que interviene en la activación celular, de factor de crecimiento fibroblástico (FGF) que induce la síntesis proteica y la división celular, y de PDGF y el factor de crecimiento epidérmico (EPG) que estimulan la proliferación y migración celular; los linfocitos T, por su parte, inducen la expresión de receptores para PDGF en las células musculares lisas mediante la acción del IFN-gamma y estimulan a los macrófagos a producir IL-1 y PDGF; y las plaquetas, por su parte, intervienen como importantes productores de PDGF. En la regulación autocrina, las células musculares lisas producen FGF, IL-1, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor transformador del crecimiento tipo alfa (TGF-alfa) y TNF-alfa, como citoquinas que activan la proliferación y migración de las células hacia la íntima vascular (17).

La placa ateromatosa aumenta de tamaño a medida que ocurren estos eventos, llegando a provocar la estenosis vascular; su inestabilidad depende del aumento en la actividad de las enzimas hidrolíticas producidas por los macrófagos que van degradando la matriz celular, y de la inhibición en la producción de colágeno por parte de las células musculares lisas inducida por IFN-gamma o de la inducción de su muerte celular por apoptosis, ya que estos acontecimientos pueden debilitar la capa fibrosa del ateroma, haciéndola más frágil y propensa a una ruptura, de manera que cualquier fuerza mecánica puede fragmentarla con la consiguiente formación de un trombo (18).

3.2 Mecanismos de inflamación en la autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes están dadas por una respuesta inflamatoria inadecuada frente a componentes moleculares propios, generada por un inadecuado desarrollo de tolerancia durante la ontogenia del sistema inmune. Debido a la progresión acelerada de la aterosclerosis en pacientes con enfermedades autoinmunes con compromiso sistémico, a continuación se describirán someramente los mecanismos relacionados con la patogénesis de aquellas enfermedades en las cuales se reportó mayor incidencia de aterosclerosis.

3.2.1 Artritis reumatoide

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad sistémica que presenta manifestaciones articulares y extraarticulares; se caracteriza por un proceso inflamatorio no supurativo crónico, con tendencia a la simetría y que conduce a la erosión progresiva del cartílago y del hueso, fundamentalmente a nivel de las articulaciones pequeñas (manos y pies). Sus presentaciones y formas clínicas son muy variadas, desde formas muy agresivas y mutilantes, a casos leves o poco aparentes (19). Afecta al 1% de la población mundial, principalmente al sexo femenino (relación mujer: hombre, 3:1) y con mayor prevalencia entre los 40 y los 60 años de edad (20). La enfermedad comienza, desde el punto de vista histológico, como una inflamación inespecífica que origina un engrosamiento edematoso de la sinovial (pannus) y al progresar se caracteriza por la estratificación de los sinoviocitos y una infiltración de macrófagos, células dendríticas, polimorfonucleares, linfocitos T y B (LT y LB) (21). La interfase entre este tejido inflamatorio y el cartílago se ve, entonces, ocupada por macrófagos y sinoviocitos capaces de segregar proteasas como las metaloproteinasas de matriz (colagenasa, estromelisina, gelatinasa y elastasa) y las catepsinas (B, D, G y L), además de TNF-alfa e IL-1 (22). La invasión del cartílago por parte del tejido inflamatorio y la desmineralización ósea, resultantes de la acción de estos productos de secreción, determinan la deformación de la articulación con pérdida de su funcionalidad.

Si bien no se identificó específicamente cual es el sustrato molecular de la patología, se postula que la presencia de un componente artrotópico (péptidos citrulinados) en la articulación desencadena una respuesta inmunológica al ser tomado por los macrófagos o las células dendríticas y ser presentado antigénicamente a los LT, los

cuales luego de activarse liberan una variedad de citoquinas a través de las cuales se activan otros macrófagos y LT, LB productores de factor reumatoideo y células del endotelio vascular (23). Dentro de estas citoquinas se destaca el TNF-alfa por jugar un papel importante en la regulación de la producción de citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-8 y los factores MCP-1 y VEGF que estimulan el reclutamiento de células inflamatorias e inmunes en la articulación. La importancia del TNF-alfa se demuestra por el hecho de que mediante el tratamiento experimental con anticuerpos anti-TNF-alfa se logra mejorar, en forma marcada, la sintomatología de los pacientes (24). Desde hace largo tiempo se conoce que existe una relación estrecha entre esta patología y la aterosclerosis, habiéndose detectado la presencia de LDLox en la sinovial y el líquido intraarticular de pacientes con AR así como también células espumosas (25). En esta asociación se atribuye un importante papel al receptor LOX-1 que se encuentra localizado tanto a nivel endotelial como en condrocitos y sinoviocitos, y cuya expresión está inducida por citoquinas pro-inflamatorias como el TNF-alfa. El LOX-1 permite fijar LDLox, y éstas incrementan la expresión de moléculas de adhesión sobre el endotelio, a la vez que inducen la secreción de MCP-1, provocando la infiltración de la sinovial con leucocitos (26). El proceso inflamatorio incrementa el estrés oxidativo, elevándose la producción de LDLox que se acumulan en la lesión, fundamentalmente en los condrocitos, provocando su necrosis. Un hallazgo común en AR y aterosclerosis es la presencia de altas concentraciones de LT CD4 + CD2 –; esto determina un cambio en la respuesta inmune a Th1 con producción de altos niveles de IFN-gamma el cual inhibe la síntesis de colágeno en las células musculares lisas y activa a los macrófagos para liberar proteasas degradativas de la matriz, provocando, así, el daño articular y la inestabilidad de las placas ateromatosas (27).

Los factores que contribuyen a acelerar el proceso aterogénico en la AR están relacionados con:

- a. Un aumento de citoquinas pro-inflamatorias circulantes como son la IL-1, IL-6 y TNF-alfa, las cuales intervienen en el reclutamiento celular tanto a nivel sinovial como vascular, siendo posiblemente la IL-1, el punto común entre AR y aterosclerosis (28).
- b. Un incremento en la expresión de moléculas de adhesión como las ICAM-1, VCAM-1 y Selectina-E (29).
- c. La presencia de inmunocomplejos y la acción del complemento que pueden provocar la activación del endotelio vascular.

d. La presencia de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la sustancia amiloide A (SAA), ya que la PCR induce la expresión de moléculas de adhesión y media la activación de componentes del complemento; y la SAA, por su parte, tiene efectos aterogénicos sobre plaquetas, leucocitos y el metabolismo del colesterol (30).

e. Un estado protrombótico, caracterizado por trombocitosis y elevados niveles de fibrinógeno, factor von Willebrand y PAI-1, que lleva a un depósito persistente de fibrina sobre el endotelio vascular, que actúa como estímulo para su activación (31).

f. El tratamiento con esteroides que reciben estos pacientes favorece el desarrollo de un perfil lipídico aterogénico definido por el descenso de las HDL y aumento de LDL, lipoproteína (a) y homocisteína (32).

En contraste con esto, el adecuado control de enfermedad se asoció a disminución de los eventos cardiovasculares entre pacientes con AR (33)

3.2.2 Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por un proceso inflamatorio multisistémico crónico, con períodos de remisiones y recaídas, en la que se presentan erupciones cutáneas, artritis y glomerulonefritis, aunque también son frecuentes la anemia hemolítica, la trombocitopenia y la afección del sistema nervioso central. Afecta preferentemente a mujeres entre los 20 y los 60 años de edad, siendo la relación mujer:hombre, 10:1. La enfermedad se caracteriza por la producción de anticuerpos dirigidos contra una multiplicidad de antígenos.

El prematuro desarrollo de aterosclerosis en los enfermos con LES es una de las principales causas de muerte en estos pacientes, debido a que a los tradicionales factores de riesgo aterogénico se suman otros que son propios de la patología lúpica (34).

Dentro de los principales causas que contribuyen a acelerar la aterosclerosis en el LES se destacan:

a. Los largos tratamientos con esteroides son responsables de inducir un perfil lipídico aterogénico, caracterizado por niveles elevados de LDL y disminución de las HDL, a la

vez que se incrementan indirectamente tres factores de riesgo tradicionales como son la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la obesidad (35). La caída en las concentraciones de HDL tiene una gran incidencia en el progreso de la patología, ya que su Apo AI presenta propiedades antiinflamatorias al bloquear la activación de monocitos mediada por contacto con LT.

b. El desarrollo de un proceso inflamatorio crónico mediado por el depósito de inmunocomplejos constituye un importante factor pro-aterogénico ya que favorece la activación del endotelio vascular a través de la acción del complemento, y favorece la oxidación de las LDL en el ambiente subendotelial (36).

c. El daño renal provoca un aumento en la síntesis hepática de lipoproteínas en respuesta a la hipoalbuminemia que causa disminución de la presión oncótica del plasma, de manera que se origina una sobreproducción de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) tendiente a compensar esa disminución. Por su parte, las HDL, en especial las HDL3, se pierden por vía renal, contribuyendo a su disminución plasmática, si bien su rápida síntesis trata de compensar la pérdida.

d. La presencia de anticuerpos anti-lipoproteína lipasa (aLPL) determina una disminución en la vida media de la enzima o un efecto inhibitorio de su actividad que se traduce en el aumento sérico de lipoproteínas ricas en triglicéridos, las cuales al catabolizarse contribuyen a aumentar la proporción de LDL pequeñas y densas de alto poder aterogénico (37).

e. La aparición de anticuerpos anti-Apo AI (aApo AI) determina una disminución en la actividad de la paraoxonasa (PON), una enzima antioxidante que circula en el plasma atrapada dentro de las HDL. Esto ocurre como consecuencia de los cambios estructurales que sufren las HDL cuando el anticuerpo se une a la Apo AI. Por otra parte, los anticuerpos aApo AI interfieren en la incorporación de colesterol a las HDL durante el transporte reverso, afectan la interacción con los receptores hepáticos de HDL y/o modifican la actividad de la Apo AI como cofactor de la lecitincolesterol acil transferasa (LCAT) (38).

f. La presencia de anticuerpos anti-LDLox (aLDLox) es un buen marcador predictivo de aterogénesis acelerada en el LES y su efecto aterogénico radica en que la formación de complejos inmunes aLDLox-LDLox estimula la secreción de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento por parte de los macrófagos, y favorece la acumulación lipídica en las células musculares lisas y macrófagos. La incorporación de los inmunocomplejos a estas células ocurre vía receptor Fc y conduce a la formación

de células espumosas de manera similar al ingreso de las LDLox vía receptores scavenger (39).

g. La presencia de anticuerpos anti-lisofosfatidilcolina (aLPC) que reconocen como antígeno a la lisofosfatidilcolina presente en las LDLox agrava el proceso inflamatorio por la deposición de inmunocomplejos, la activación del complemento y el aumento en la captación de complejos inmunes por parte de los macrófagos. Además, el LES se caracteriza por una elevación en la expresión y la actividad de la fosfolipasa A2 debido a su inducción por citoquinas pro-inflamatorias como el TNF-alfa y la IL-1. Esto determina un aumento en la formación de lisofosfatidilcolina sobre la membrana de macrófagos, células endoteliales y plaquetas, agravando la reacción inflamatoria (40).

3.2.3 Síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad caracterizada por la asociación de trombosis venosas y/o arteriales, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) detectados en el laboratorio mediante pruebas de coagulación (anticoagulante lúpico) o por técnicas de ELISA (anticuerpos anticardiolipina: aCL) (41). Se lo denomina primario cuando no existe una enfermedad de base y secundario cuando está asociado a una enfermedad autoinmune. Si bien generalmente la presencia de aFL se ha detectado en pacientes con LES, aparecen también en la AR, esclerodermia, síndrome de Sjögren, enfermedad de Crohn, vasculitis y púrpura trombocitopénica autoinmune, entre otras. Estas asociaciones han sido reportadas desde los años 80 y se han ido sumando mecanismos e implicancias (42-43).

La presencia de anticuerpos aFL en los pacientes con SAF contribuye al desarrollo prematuro y/o acelerado de aterosclerosis, complicando, aún más, el curso de la patología (44). Los mecanismos por los cuales estos anticuerpos contribuyen al proceso aterogénico pueden dividirse en dos grupos:

a. Mecanismos indirectos: están relacionados con el efecto trombogénico de los anticuerpos aFL y la creación de un estado protrombótico caracterizado por el depósito persistente de fibrina sobre el endotelio, lo cual actúa como estímulo para producir su activación y dar inicio, así, a la formación de la placa ateromatosa (45). El efecto

trombogénico es consecuencia de la acción de los anticuerpos aFL a distintos niveles (46):

1. Sobre las células endoteliales inducen la trombosis por el aumento en los niveles de factor von Willebrand, factor tisular y moléculas de adhesión (47).
2. A nivel de las plaquetas inducen un aumento en la síntesis de tromboxano que no se compensa con un incremento de prostaciclina, de manera que se produce un desbalance que predispone a la trombosis. Además, promueven la agregación plaquetaria (48).
3. Alteran la actividad anticoagulante de la proteína C por el complejo trombomodulina-trombina, o la inhiben directamente o a través de su cofactor, la proteína S (49).
4. Inhiben las funciones antitrombóticas de la $\beta 2$ -glicoproteína I ($\beta 2$ - GPI), una proteína anticoagulante normal que inhibe la vía intrínseca de la coagulación, la agregación plaquetaria inducida por ADP y la actividad trombinasa de las plaquetas; ya que los aCL se asocian a distintas fracciones lipoproteicas del plasma donde la cardiolipina es un componente normal, reconociendo el complejo $\beta 2$ -GPI-cardiolipina (50).

b. Mecanismos directos: están relacionados con la participación directa de los anticuerpos aFL en el desarrollo del proceso aterogénico:

1. Estos anticuerpos son capaces de inducir, “per se”, la activación de las células del endotelio vascular, dando inicio a los eventos que conducen a la formación de la placa ateromatosa (51).
2. Promueven la incorporación de inmunocomplejos de las LDL a los macrófagos a través de los receptores Fc, dando lugar a la formación de células espumosas (52).
3. Favorecen la oxidación de las LDL, ya que la presencia de anticuerpos anti $\beta 2$ -GPI producen una alteración en la estructura de las HDL que origina una disminución en la actividad antioxidante de la PON incluida en ellas (53-54).

Los mecanismos arriba mencionados se resumen en la figura 2 (Fig. 2.).

3.3 Factores de riesgo y estratificación de riesgo cardiovascular

La forma habitual en la cual evaluamos y clasificamos a los pacientes con dislipemia se basa en sus factores de riesgo y en la probabilidad de desarrollar eventos cardiovasculares mayores a largo plazo, y en virtud de esas probabilidades se ajustan los objetivos metabólicos y la agresividad de los tratamientos a instaurar.

Los factores de riesgo fueron clasificados en no modificables (edad, sexo, factores genéticos/historia familiar) y modificables, precisamente los de mayor interés, ya que en ellos cabe actuar de forma preventiva: hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM) y sobrepeso/obesidad (particularmente la obesidad abdominal o visceral), frecuentemente unidos a la inactividad física. También se utiliza la PCR como predictor de eventos cardiovasculares.

La prevalencia de algunos factores de riesgo modificables es mayor en pacientes con enfermedades autoinmunes, tal es el caso de la dislipemia y la hipertensión arterial, y en menor medida y como consecuencia de los padecimientos crónicos de la enfermedad el sedentarismo y el sobrepeso y obesidad (55). Si bien esto enviste un riesgo aumentado para esta población, la mayor incidencia de estas enfermedades ronda la mediana edad y el sexo femenino, motivo por el cual suele estar infravalorado el riesgo por los scores convencionales.

Dentro de la evaluación de riesgo cardiovascular, lo más utilizado es el modelo de evaluación sistemática del riesgo coronario (SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation) y el score de riesgo cardiovascular Framingham. Algunos autores mencionan realizar el factor de multiplicación de 1,5 para estimar el riesgo por la calculadora SCORE para pacientes con artritis reumatoidea (56). Para pacientes con lupus, al multiplicar por 2 cada ítem del Framingham, se predeciría con una mayor precisión la enfermedad arterial coronaria (57); sin embargo ninguno de estos métodos está avalado por las sociedades tanto de lípidos como de enfermedades reumatológicas y se basan en el empirismo.

En este aspecto el estudio del lupus eritematoso sistémico ha llevado a las sociedades de reumatología al desarrollo de una herramienta para predecir de forma más certera el riesgo real de los pacientes de padecer eventos cardiovasculares (SLERISK) que suma tanto componentes de los factores de riesgo tradicionales como así también índices de actividad de la enfermedad. Comparado con las calculadores tradicionales estadifica a los pacientes con moderado o alto riesgo, con mayor frecuencia y así aumenta asertividad (58).

3.4 Prevención primaria de ECV en pacientes con enfermedades autoinmunes

3.4.1 Estatinas, dislipemia y enfermedad aterosclerótica.

La prevención de eventos cardiovasculares es un objetivo importante en la población general y en especial en pacientes con enfermedades autoinmunes, ya que, como quedó demostrado, presentan un riesgo cardiovascular aumentado por una compleja interacción entre diferentes factores. El uso de estatinas para el tratamiento de la dislipemia está ampliamente aceptado y recomendado en la población general. Constituyen uno de los pilares de la prevención cardiovascular, tanto primaria como secundaria. Su acción primordial se basa en su capacidad para reducir la concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), lo que se consigue con todas las estatinas disponibles, pero en diferente magnitud según su potencia hipolipemiente.

Además de su principal mecanismo de acción, también hay evidencia de que poseen otras propiedades, más allá de la reducción del cLDL, que podrían ser útiles tanto en la prevención y el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica, su diana fundamental, como en otras afecciones. Las acciones antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas o antiproliferativas, entre otras, se traducirían en una reducción de la morbimortalidad en diferentes escenarios clínicos cardiovasculares y no cardiovasculares, no justificables únicamente por la reducción de cLDL.

La eficacia hipolipemiente de las estatinas radica en su capacidad de reducir la biosíntesis intracelular hepática del colesterol y la concentración en plasma de cLDL. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol; al disminuir la producción de colesterol intracelular, los hepatocitos aumentan la expresión de receptores de las LDL, lo que causa un mayor aclaramiento del cLDL del plasma. Las estatinas también disminuyen el ensamblaje y la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con lo que se reducen los triglicéridos plasmáticos y, por un mecanismo poco conocido, producen un ligero aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

La evidencia sobre el rol de la estatinas está ampliamente estudiado y en los últimas décadas se publicaron grandes estudios sobre sus efectos sobre la mortalidad cardiovascular, tanto en aquellos con enfermedad cardiovascular establecida, como aquellos que no lo tenían, tales como el PROVE-IT (59), TNT (60), HPS (61), el descenso de colesterol viene aparejado con disminución de MACE.

3.4.2 Estatinas e inflamación.

Varios mecanismos son vinculados a la persistencia de la inflamación en pacientes, tanto por la inadecuada respuesta al tratamiento de algunos individuos, como las recaídas precipitadas por intercorrientes. La continua exposición a un estado pro inflamatorio se asocia con aterosclerosis incluso en individuos sin enfermedades autoinmunes, (pacientes infectados por HIV por ejemplo) y, en este sentido, los efectos beneficiosos de las estatinas sobre el proceso aterosclerótico no solo se limitan a la reducción de los niveles de LDL sino también a sus efectos antiinflamatorios.

La proteína C reactiva es una proteína de fase aguda, un marcador de inflamación y un predictor independiente de enfermedad cardiovascular; niveles elevados de la misma están asociados a mayor riesgo de muerte por cualquier causa e IAM. Esta proteína es producida por el hepatocito y las células del endotelio vascular en respuesta a diferentes estímulos y su expresión está regulada principalmente por IL-6 y en menor medida por interleuquina 1 (IL-1) y TNF α . Presenta estrecha correlación con la enfermedad aterosclerótica mediante numerosos blancos de acción: capacidad para activar la vía del complemento, disfunción endotelial, facilitar la endocitosis de LDL nativas y oxidadas por macrófagos en la íntima arterial y por su capacidad de inducir la actividad de metaloproteinasas de la matriz; puede además inducir la expresión de factor tisular por macrófagos activados, pudiendo de esta manera iniciar la cascada de la coagulación (62)

Dentro de los estudios más destacados se encuentra el JUPITER. Allí Ridker et al. analizaron a más de 17.000 individuos donde mostró que el tratamiento con rosuvastatina de 20 mg en pacientes con LDL < 130 mg/dl, pero con niveles de PCR de alta sensibilidad mayores o iguales a 2 mg/dl redujo no solo los niveles de LDL en un 50%, sino que también los niveles de PCR en un 37%, con reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares mayores del 44% (HR para rosuvastatina 0.56;

IC 95% 0.46 a 0.69; $p < 0.00001$) y de infarto de miocardio del 54% (HR 0.46; IC 95% 0.30 a 0.70; $p = 0.0002$) (63). Dentro de las limitaciones que encontramos para extrapolar estos resultados a la población con enfermedades autoinmunes, es que estos fueron excluidos del estudio, al igual que otras condiciones que causan inflamación de forma crónica como las infecciones (tuberculosis, HIV, fungemias)

La evidencia es sólida respecto al efecto de las estatinas y el control del perfil metabólico en la población general. En los estudios dirigidos a pacientes con autoinmunidad vemos efectos similares. McCarey et al. evaluaron en el estudio TARA (64) los efectos de la atorvastatina en pacientes con AR, demostrando disminución de la inflamación (descenso de PCR del 50% en grupo atorvastatina y 28% en grupo placebo; $p < 0.0001$, $p = 0.005$) y los niveles de colesterol LDL. Sin embargo, la duración acotada del estudio no permitió analizar la incidencia de MACE. Dentro de los ensayos clínicos sobre estatinas y artritis reumatoide, Bin xing et al. publicaron un metaanálisis sobre 11 estudios donde evaluaron la interacción entre las estatinas y el índice de actividad de la enfermedad. La diferencia estándar de la media en DAS28 (score de actividad de AR) en pacientes de grupo estatina vs grupo placebo fue de -0.55 (95% CI [-0.83, -0.26], $P = 0.0002$), con análisis de subgrupo donde pacientes con más actividad de enfermedad se beneficiaban más de la terapia. El resultado total fue disminución de la inflamación articular, eritrosedimentación y PCR. Entre los estudios donde se buscó analizar eventos cardiovasculares mayores, no se arribó a conclusiones por escasa cantidad de eventos (TRACE-RA) (65).

Respecto al lupus eritematoso sistémico, el estudio APPLE realizado en pacientes femeninas jóvenes con LES demostró menor progresión de aterosclerosis subclínica a nivel de carótidas en pacientes tratadas con atorvastatina vs placebo. Los ensayos clínicos en los que se buscó descenso de eventos cardiovasculares no dieron resultados significativos, sin embargo todos ellos tenían una media de seguimiento menor a 4 años (66).

Si bien la baja prevalencia de las enfermedades autoinmunes limita el desarrollo de estudios clínicos, se pueden sacar conclusiones de estudios realizados sobre HIV. Los mecanismos fisiopatológicos desencadenantes son distintos, pero ambos generan a nivel inmune una activación TH1 y por lo tanto misma liberación de citoquinas. Tales

efectos han sido estudiados en pacientes HIV y se ha demostrado su contribución sobre marcadores inflamatorios y de activación inmune. Se plantean así varios puntos de acción que podrían corresponder a mecanismos mediante los cuales las estatinas podrían modular el riesgo cardiovascular.

Entre los estudios relevantes al respecto encontramos al SATURN-HIV; donde encontramos que Nicholas T Funderburg et al. demostraron la capacidad de la rosuvastatina para disminuir de forma significativa las concentraciones de LDL oxidadas y Lp-LPA2, aunque la reducción en los niveles plasmáticos de la Lp- LPA2 en éste estudio no predijeron cambios en el EIM carotídea, por lo que en conjunto con otros hallazgos en la población general, los efectos cardiovasculares del descenso en las concentraciones de Lp- LPA2 todavía siguen sin conocerse (67, 68). Un ensayo prospectivo realizado con atorvastatina 40 mg también demostró al año de seguimiento reducción significativa en las partículas de LDL oxidadas del 22.7% [IC 95% -28.7 a -16.7] y en los niveles de Lp- LPA2 ($p= 0.005$); tales cambios se correlacionaron de manera significativa con la mejoría en las características de alto riesgo en placas ateroscleróticas coronarias evidenciadas por tomografía coronaria, incluso después de ajustar por el riesgo de Framingham estimado a 10 años, el recuento de linfocitos CD4, la carga viral y el LDL (69). Pese a estos hallazgos, no se encontraron claras las implicancias cardiovasculares de la reducción de dichos marcadores en pacientes con HIV en este estudio.

Recientemente el estudio REPRIEVE (70) logró finalmente demostrar el impacto de la prevención primaria. Consistió en un estudio randomizado donde se incluyeron 7769 pacientes con infección por HIV con bajo a moderado riesgo cardiovascular y que se encontraban en tratamiento antirretroviral donde se les asignó a pitavastatina 4 mg o placebo. El endpoint primario fue la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, internación por angina inestable, ACV, AIT, isquemia arterial periférica, revascularización o muerte de causa indeterminada). La incidencia del primer evento cardiovascular mayor fue de 4,81 por 1.000 personas-año en la rama pitavastatina y 7,32 por 1.000 personas-año en la rama placebo (hazard ratio [HR] 0,65; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,48-0,90; $p = 0,002$). Se calculó una disminución del riesgo del 35%, con un número de personas a tratar para disminuir un evento (NNT) a los 5 años de 106. Hubo una tendencia a una menor incidencia de todos los componentes del endpoint combinado, aunque el mayor

impacto fue en la incidencia de infarto de miocardio (HR 0,56; [0,34-0,90]) y de revascularización arterial periférica (HR 0 [0-0,66]). La conclusión fue que a pesar de tener un riesgo bajo o medio, el tratamiento con estatinas logró una disminución significativa de eventos.

Desafortunadamente, por la baja prevalencia de las enfermedades autoinmunes aún no contamos con estudios equivalentes que demuestren los efectos de las estatinas sobre eventos duros cardiovasculares.

3.4.3 Otros target en la cascada inflamatoria

La primera evidencia de atacar la cascada inflamatoria para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular fue el estudio CANTOS. En él, se dirige la terapia de anticuerpos monoclonales para disminuir la inflamación de la placa aterosclerótica. Previo a la publicación del estudio CANTOS, el canakinumab (anticuerpo monoclonal dirigido a inhibir la IL-1 β) solamente era utilizado en pacientes con enfermedades reumatológicas y resultó en una importante disminución en la concentración de IL-1. A su vez, bajos niveles de IL-1 fueron acompañados de un descenso en los niveles de IL-6 y PCR (71). Este estudio, aleatorizado y multicéntrico se basó en el análisis de pacientes con antecedentes de infarto y PCR elevada, excluyendo a pacientes con insuficiencia cardíaca, embarazadas, requisito de CRM o angioplastia, neoplasias, enfermedad renal o hepatopatía crónica, expectativa de vida corta, infecciones crónicas y inmunosupresión. Del total de 10.061 pacientes el 25,7 % fueron mujeres y el 40,0 % tienen diabetes. La edad media de los participantes es de 61 años. El 66,7 % de los pacientes se les sometió a una intervención coronaria percutánea y el 14,0 % a cirugía de revascularización miocárdica, durante el periodo del ensayo. El mismo comparó tres dosis de canakinumab (50 mg, 150 mg y 300 mg, administradas por vía subcutánea cada 3 meses) contra placebo (72). Los resultados de análisis por grupos evidencian reducción del 39 % en el valor de PCR ultrasensible para los grupos que reciben 150/300 mg subcutáneos cada 3 meses. Además, una reducción del punto final primario MACE de 15% ($p = 0,007$), de MACE de 17% ($p = 0,0006$) y de 30% en la necesidad de revascularización ($p < 0,001$). Los pacientes del grupo canakinumab presentan mayor tasa de neutropenia, plaquetopenia e infecciones. Siendo significativamente mayores las muertes por infección y sepsis comparado con el grupo placebo. Estos efectos adversos se relacionan directamente con la

disminución en la concentración de IL-1 y se atribuyen a disminución de la inmunidad celular y humoral.

En vigor de los resultados del CANTOS sobre la inhibición de la IL-1, se continuó la búsqueda de targets de la cascada inflamatoria. Basándose en su efecto sobre la inhibición de la polimerización de la tubulina y por tanto mecanismos implicados en la adhesión celular, la liberación de quimiocinas y la liberación de los inflamomas (73), en 2019 se realizó el ensayo clínico COLCOT (74), donde se aleatorizó a pacientes dentro de los 30 días posteriores a un infarto agudo de miocardio a recibir dosis bajas de colchicina (0.5 mg) o placebo. Se incluyeron 4745 pacientes con un seguimiento medio de 22.6 meses. El endpoint primario estaba compuesto por muerte de causas cardiovasculares, paro cardíaco resucitado, infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular o internación de urgencia por angina inestable que llevará a revascularización miocárdica. El endpoint primario ocurrió en 5.5% de los pacientes del grupo colchicina, en comparación del 7.1% del grupo placebo (hazard ratio, 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.61 to 0.96; P=0.02).

Posteriormente el estudio LoDoCo2 hizo un análisis sobre el efecto de la colchicina en dosis bajas en pacientes con enfermedad coronaria crónica (75), demostrando también reducción de muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o síndromes coronarios agudos que requieran revascularización.

Actualmente se encuentran en curso estudios para analizar otros posibles objetivos terapéuticos. Entre ellos está como objeto la hidroxiclороquina, dosis bajas de IL-2, metotrexato asociado a partículas de LDL, anticuerpos monoclonales anti IL-6, plaquitaxel, anticuerpos anti receptor LOX1 y colchicina. Dichos estudios se resumen en la Tabla 1.

4. DISCUSIÓN.

A lo largo de los años se fue aprendiendo cada vez más sobre los distintos factores intervinientes en la aterosclerosis. Podemos ver una línea temporal de esos sucesos en la figura 3 (Fig. 3). Su estudio permitió identificar distintos puntos clave para su prevención y tratamiento. Luego de la gran bisagra que generó la llegada de los stent metálicos en el tratamiento de la enfermedad coronaria, se añadieron distintos fármacos que apuntan a disminuir la activación endotelial y por tanto la tasa de

eventos trombóticos/reestenosis de stent, si bien esto se asoció a tiempos más prolongados de reepitelización de los mismos. Los más utilizados son el everolimus (inhibidor de la calcineurina, disminuye activación de linfocitos T), zotarolimus (inhibe la migración y proliferación de células musculares lisas y por consiguiente reducción de la neoíntima) y paclitaxel (inhibe las células de músculo liso vascular y la migración de células endoteliales). La terapia dirigida a la activación endotelial cambió el paradigma de la revascularización.

El aumento de la expectativa de vida de toda la población, sumado a los tratamientos dirigidos para patologías como las autoinmunes se vio aparejado de un incremento de la morbimortalidad cardiovascular en toda la población. El subgrupo de personas con enfermedades autoinmunes e infecciones crónicas llevan además de la senescencia cardiovascular habitual, la carga de inflamación crónica que acompaña sus patologías. La inflamación habla en un idioma con pocas palabras, donde se ve una franca superposición entre las distintas patologías que la median. Tanto la aterogénesis convencional mediada por lípidos, como la causada por inflamación crónica, utilizan vías comunes de señalización por lo que la actividad de una enfermedad autoinmune va a estar acompañada inevitablemente del entorno que activa el endotelio y favorece los mecanismos previamente mencionados. Esto ha llevado a autores como Matsuura a pensar en la enfermedad aterosclerótica como una enfermedad autoinmune (76).

Teniendo en cuenta el efecto antiinflamatorio ejercido por las estatinas, son una pieza fundamental en la prevención de la progresión de la enfermedad cardiovascular. Las enfermedades autoinmunes tienen una incidencia mayor de eventos cardiovasculares, sin embargo estos eventos no son adecuadamente detectados por las calculadoras de riesgo convencionales ya que muchas veces los pacientes con autoinmunidad quedan infravalorados por ser predominantemente mujeres de mediana edad. Es así que, pese a que la prevalencia de dislipemia y otras comorbilidades es frecuente, no siempre se encuentran bajo tratamiento farmacológico ni tampoco tienen objetivos metabólicos tan ambiciosos como deberían.

Ante esta realidad, nuevos estudios de alta calidad de evidencia deben llevarse a cabo para que podamos desarrollar las calculadoras que nos permitan predecir con mayor certeza los eventos, y así realizar la prevención primaria adecuada.

Las estatinas mejoran el perfil inflamatorio, la disfunción endotelial, las características de vulnerabilidad de placas ateroscleróticas y la progresión de las mismas mediante su

accionar en varios otros blancos relacionados con la fisiopatología aterosclerótica; la activación de monocitos hacia un perfil pro inflamatorio puede contribuir en estos pacientes a generar placas inestables, por otro lado las LDL pequeñas y oxidadas están implicadas en la disfunción endotelial. La Lp-LPA2 como se ha explicado anteriormente conduce al reclutamiento de monocitos, tiene efectos pro inflamatorios y es un marcador de enfermedad cardiovascular; donde las estatinas lograron reducir sus concentraciones plasmáticas.

Con respecto al efecto sobre las placas ateroscleróticas en pacientes bajo prevención primaria, el tratamiento con 40 mg de atorvastatina demostró reducir casi en un 20% el volumen de placas vulnerables, con regresión de placas ateroscleróticas en un 67.4% de los pacientes. La rosuvastatina de 10 mg ralentizó la progresión del EIM carotídeo y del score de calcio de arterias coronarias. Los efectos antiinflamatorios de las estatinas son especialmente importantes en esta población donde la inflamación crónica por activación del sistema inmune prolongada juega un rol crucial en el desarrollo de placas ateroscleróticas. La PCR es un marcador de inflamación y un predictor de mortalidad, la reducción de sus niveles plasmáticos mediante la utilización de estatinas redujo los eventos cardiovasculares mayores y la tasa de IAM en población general y en aquellos portadores en enfermedades autoinmunes.

A pesar de que todos estos datos son prometedores y apoyan el probable beneficio de las estatinas en la reducción del RCV en individuos con autoinmunidad, todavía no se disponen de estudios que demuestran que los resultados anteriormente descritos se traducen en una disminución de eventos cardiovasculares u otros puntos duros. El estudio REPRIEVE aproximó las hipótesis a la evidencia en el aspecto de la infectología, sin embargo las preguntas en el área de la autoinmunidad aún están sin responder. Actualmente no hay consenso de que algoritmo debe utilizarse en esta población, y el screening de enfermedad aterosclerótica asintomática tampoco está estandarizado.

Podría considerarse que más allá del algoritmo que utilicemos, deberíamos en principio conocer las deficiencias de los scores en la predicción de riesgo cardiovascular al subestimar, en su mayoría, el riesgo en esta población por lo que varios autores plantean suponer que nuestros pacientes tendrán un riesgo mayor al calculado lo que debería pesar en nuestras decisiones en cuanto a la estrategia a elegir para prevención primaria. De los modelos de predicción de riesgo, en base a lo expuesto el más adecuado es el Score SLECRISK para LES ya que fue creado en y para esta población y tiene en cuenta factores específicos implicados en la

fisiopatología de la aterosclerosis. Como en el resto de los individuos, la estrategia debe iniciar por los cambios en los hábitos diarios y un estilo de vida saludable. Las diferencias de estratificación de riesgo entre los distintos sectores se ilustra en la figura 4 (ver Fig. N° 4). Respecto a otras enfermedades autoinmunes se asocio el índice de actividad de enfermedad aumentado con mayor progresión de ateromatosis, sin embargo no hay calculadoras o algoritmos aprobados para su estudio.

Ante la complejidad de todo lo anteriormente expuesto el trabajo interdisciplinario con el médico Reumatólogo o Clínico de cabecera resulta de vital importancia en el seguimiento y tratamiento de ésta población.

5. Conclusión.

La falta de ensayos clínicos de largo seguimiento, sumado a la baja prevalencia de estas enfermedades hacen que generalizar la utilización de estatinas como terapia basal en todos los pacientes sea controvertida. Nuevos scores son necesarios para ajustar los riesgos relativos.

Basados en el impacto sobre los parámetros inflamatorios y magnitud de enfermedad aterosclerótica, es al menos considerable la utilización de estas terapias en pacientes con alto índice de actividad de enfermedad.

¿Cuál es el horizonte en la prevención primaria de aterogénesis en este grupo de pacientes? Hasta tener los resultados de los estudios en curso, debemos utilizar las herramientas que tenemos disponibles. Las estatinas serán una pieza fundamental en ese engranaje, sin embargo hay que pulir las indicaciones de las mismas en estos pacientes; determinar cuando les corresponde screening, ajustar calculadoras de riesgo que valoren realmente el riesgo al que están expuestos, establecer los objetivos metabólicos adecuados para cada uno.

Mientras tanto, solo nos queda el seguimiento periódico de los pacientes y el control de la enfermedad de base para garantizar la menor tasa de progresión de enfermedad vascular y lograr al fin, la prevención primaria de eventos.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Stary H, Chandler A, Dinsmore R, Fuster V, Glagov S, Insull W et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92: 1355–1374.
2. Viles-Gonzalez J, Fuster V, Badimon J. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *European heart journal*. 2004; 25: 1197–1207.
3. Sierra Y. Metabolismo de los lípidos y su importancia clínica. *Instituto Materno Infantil*. 1995; 51-105.
4. Dominaitene R, Lindgreen S, Janciauskiene S. Effects of differently oxidized LDL on the expression of pro-inflammatory molecules in human monocytes in vitro. *In Vitro Mol Toxicol*. 2001; 14: 83-97.
5. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Atudy). *Arterioscler Thromb* 2002; 22: 1162-7
6. Witztum J, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92
7. Chait A, Brazg R, Tribble D, Krauss R. Susceptibility of small dense low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype pattern B. *Am J Med*. 1993; 94: 350-6.
8. Luscher M, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis*. 1995; 118: 81-90.
9. Libby P, Clinton S. The role of macrophages in atherogenesis. *Curr Opin in Lipidol*. 1993; 4: 355-63.
10. Hamilton J, Myers D, Jessup W, Cochrane F, Byrne R, Whitty R, et al. Oxidized LDL can induce macrophage survival, DNA synthesis, and enhanced proliferative response to CSF-1 and GM-CSF. *Arterioscler Thromb*. 1999; 19: 98-105.
11. Yokota T, Hansoon G. Immunological mechanisms in atherosclerosis. *J Int Med*. 1995; 238: 479-89
12. Di Coletto P, Soyombo A. The role of the endothelium in atherogenesis. *Curr Opin in Lipidol*. 1993; 4: 364-72.
13. Chin J, Azhar S, Hoffman B. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest*. 1992; 89: 10-8.
14. Sugano R, Yamamura T, Harada-Shiba M, Miyake Y, Yamamoto A. Uptake of oxidized low-density lipoprotein in a THP-1 cell line lacking scavenger receptor A. *Atherosclerosis*. 2001; 158: 351-7
15. Campbell J, Campbell G. The role of smooth muscle cells in atherogenesis. *Curr Opin in Lipidol*. 1994; 5: 323-30.
16. Li Z, Liu B, Wei Y. Effect of Ox-LDL on cell cycling phase and PCNA, P53, P27 and c-erbB-2 expression in cultured human arterial smooth muscle cells. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1998; 29: 394-8.
17. Stein O, Stein Y. Smooth muscle cells and atherosclerosis. *Curr Opin in Lipidol*. 1995; 8: 269-74.
18. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995; 91: 2844-50.
19. Domínguez F, Alban P, Carvajal G, Simbaña F. Artritis reumatoide: una visión general. *Rev Cuba Reumatol*. 2022; 24: 1020.
20. Terapias dirigidas a Janus quinasa en las diferentes enfermedades reumatológicas autoinmunes un enfoque basado en mecanismos. 2023; *Anatomía Digital* 6(1.1):19-37
21. Harris E. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1277-89.

22. Arend W, Dayer J. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alfa in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 151-60.
23. Gomez E, Rodriguez Valverde V, Carbonel Abello J, Gomez-Reino Carnota J. *Tratado de Reumatología.* 1998; 1: 421-36.
24. Feldmann M, Maini R. Anti-TNFalpha in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 2001; 19: 163-96.
25. Winyard P, Tatzber F, Esterbauer H, Kus M, Blake D, Morris C. Presence of foam cells containing oxidized low density lipoprotein in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52: 677-80.
26. Li D, Mehta L. Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells. *Circulation.* 2000; 101: 2889-95.
27. Vincenzo P, Yeh E. A tale of two diseases. *Atherosclerosis and Rheumatoid arthritis.* *Circulation.* 1999; 100: 2124-6.
28. Feldmann M, Maini S. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev.* 2008; 223: 7-19
29. Nicita G. Moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). *Salus.* 2014; 18 (1): 18-24.
30. Pasceri V, Willerson J, Yeh. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102: 2165-8.
31. Wallberg-Johnson S, Cederfelt M, Rantapaa Dahlqvist S. Hemostatic factors and cardiovascular disease in active rheumatoid arthritis: an 8 year followup study. *J Rheumatol.* 2000; 27: 71-5.
32. Lee Y, Choi S, Ji J, Seo H, Song G. Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2000; 19: 324-5.
33. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, Van Riel P, Popa CD. La baja actividad de la enfermedad (DAS28 \leq 3.2) reduce el riesgo de un primer evento cardiovascular en la artritis reumatoide: un análisis de regresión de Cox dependiente del tiempo en un gran estudio de cohorte. *Ana. Reuma. Dis.* 2017; 76 : 1693-1699.
34. Ward M. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 338-46.
35. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus.* 2000; 9: 170-5.
36. Ross R. Atherogenesis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-26.
37. Kastelein J, Jukema J, Zwinderman A, Van Boven A, Jansen A. Lipoprotein lipase activity is associated with increased progression of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2000; 102: 1629-33.
38. Sorenson R, Bisgaier C, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du B. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2214-25.
39. Pperumal T. Atherosclerosis, autoimmunity and systemic lupus erythematosus. *Circulation.* 2001; 104: 1876-81.
40. Wu R, Svenungsson E, Gunnarsson Y, Andersson B, Lundberg Y, Schafer-Elinder L et al. Antibodies against lysophosphatidylcholine and oxidized LDL in patients with SLE. *Lupus.* 1999; 8: 142-50.
41. Carreras L. Síndrome antifosfolípido. Criterios clínicos y patogenia del síndrome antifosfolípido. *Bioq Pat Clín.* 2000; 64: 57-9.
42. Raschi E, Borghi MO, Tedesco F, Meroni PL. Antiphospholipid syndrome pathogenesis in 2023: an update of new mechanisms or just a reconsideration of the old ones? *Rheumatology (Oxford).* 2024; 63: 4-13.
43. Rodriguez Casa V. Manifestaciones clínicas "no criterio" del Síndrome Antifosfolípido. Presentación de una cohorte nacional. *Rev. Urug. Med. Int.* 2023; 8 (2): 26-37.
44. Urbanus R, Siegerink B, Roest M, Rosendaal, G de Groot P , Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neural.* 2009; 8(11):998-1005.
45. Smith E, Thomson W. Fibrin as a factor in atherogenesis. *Thromb Res.* 1994; 73: 1-19.
46. Lockshim M. Pathogenesis of the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus.* 1996; 5: 404-8.

47. Lindsey N, Dawson R, Henderson F, Greaves M, Hughes P. Stimulation of von Willebrand factor antigen release by immunoglobulins from thrombosis prone patients with systemic lupus erythematosus and the primary antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 123-6.
48. Kaplanski G, Cacoub P, Farnarier C. Increased soluble vascular cell adhesion molecule 1 concentrations in patients with primary or systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: correlation with the severity of thrombosis. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 55-64.
49. Groot P, Derkesen R. Protein C pathway, antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lupus*. 1994; 3: 229-33.
50. Deguchi H, Fernandez J, Hackeng T, Banka C, Griffin J. Cardiolipin is a normal component of human plasma lipoproteins. *Med Sci*. 2000; 97: 1743-8.
51. Nityanand S, Bergmark C, De Faire U, Swedenborg J, Holm G, Lefvert A. Antibodies against endothelial cells and cardiolipin in young patients with peripheral atherosclerotic disease. *J Intern Med*. 1995; 238: 437-43.
52. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, Nishi S, Koike T. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol*. 1997; 107: 569-73.
53. Lin K, Pan J, Yang D, Huang K, Chang M, Ding P. Evidence for inhibition of low density lipoprotein oxidation and cholesterol accumulation by apolipoprotein H (beta 2-glycoprotein I). *Life Sci*. 2001; 6: 707-19.
54. Cinoku II, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Atherosclerosis: Beyond the lipid storage hypothesis. The role of autoimmunity. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50(2): e13195
55. Montiel de Jarolín D, Holtzberger S, Gill C. Frecuencia de dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. *Revista del Nacional (Itauguá)*. 2018; 10(2): 93-104.
56. Semb AG, Ikdahl E, Wibetoe G, Crowson C, Rollefstad S. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(7): 361-379.
57. Urowitz MB, Ibáñez D, Su J, Gladman DD. Modified Framingham risk factor score for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2016; 43(5): 875-9.
58. Choi M, Guan H, Yoshida K, Kargere B, Ellrodt J, Stevens E et al. Personalizing Cardiovascular Risk Prediction for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75: 22-23.
59. Giraldez RR, Giugliano RP, Mohanavelu S, Murphy SA, McCabe CH, Cannon CP et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol is an important predictor of the benefit of intensive lipid-lowering therapy: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52: 914–920.
60. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1425-1435
61. Heart Protection Study Collaborative Group. "Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions." *Journal of vascular surgery*. 2007; 45 (4): 645-654.
62. Manzur F, Alvear C, Alayán AN. Papel de la proteína C reactiva en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Colomb Cardiol*. 2011; 18: 273-278.
63. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195–2207
64. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakova O, Ford I et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 363: 2015-21.
65. Xing B, Yin YF, Zhao LD, Wang L, Zheng WJ, Chen H et al. Effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor on disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(8): e572.
66. Ardoin SP, Schanberg LE, Sandborg CI, Barnhart HX, Evans GW, Yow E et al; APPLE investigators. Secondary analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(3): 557-66.

67. Savès M, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(2): 292-298.
68. Nou E, Lu MT, Looby SE, Fitch KV, Kim EA, Lee H et al. Serum oxidized low-density lipoprotein decreases in response to statin therapy and relates independently to reductions in coronary plaque in patients with HIV. *AIDS*. 2016; 30(4): 583-590.
69. Eckard AR, Meissner EG, Singh I, McComsey GA. Cardiovascular Disease, Statins, and HIV. *J Infect Dis*. 2016; 214(2): 83-92.
70. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA et al; REPRIEVE Investigators. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med*. 2023; 389: 687–699.
71. Ridker P, Everett BM, Thuren T. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119-31.
72. Ridker P, Howard CP, Walter V. CANTOS Pilot Investigative Group. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012; 126: 2739-48.
73. Pope RM, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3183-3188.
74. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT) *Eur Heart J*. 2020; 41: 4092-4099.
75. Nidorf SM, Aernoud TL, Arend M, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383: 1838–1847.
76. Matsuura E, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Turiel M, Lopez LR, Nurmohamed MT. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Med*. 2014; 12: 47.

7. TABLAS Y FIGURAS.

Tabla 1. Estudios clínicos en curso.

| Nombre del ensayo | Droga | Objetivo terapeutico | Diseño | Cohorte | Endpoint primario |
|-----------------------------|--|--|-------------|--|--|
| OXI (NCT02648464) | Hidroxiclороquina | Inmunosupresion | Fase IV | 125 pacientes con infarto de miocardio | Tasa de eventos cardiovasculares mayores (Infarto agudo de miocardio, muerte, hospitalización por angina inestable e insuficiencia cardiaca. |
| CHANGAN (NCT02874287) | Hidroxiclороquina | Inmunosupresion | Fase IV | 35 pacientes con EC y PCRus >1mg/l | Cambio en los niveles de PCR en ayunas. |
| LILACS (NCT03113773) | Dosis bajas de IL-2 | Inducir expansion de Celulas T reguladoras | Fase I-II | 41 pacientes con EC o SCA | Seguridad, tolerancia, niveles circulantes de linfocitos T reguladores |
| IVORY (NCT04241601) | Dosis bajas de IL-2 | Inducir expansion de Celulas T reguladoras | Fase II | 60 pacientes con SCA y PCRus >2mg/l | Cambios en inflamacion fascular medido por FDG PET-TC |
| NCT04762472 | Montelukast | Receptor de leukotrienos | Fase IV | 200 adultos asintomaticos para enfermedad aterosclerotica expuestos a polucion ambiental | Aterosclerosis subclinica (medicion de intima media y marcadores inflamatorios sanguineos) |
| NCT04616872 | Metotrexato distribuido en moleculas similares a LDL | Inmunosupresion | Fase II-III | 40 pacientes con EC multivaso y PCRus >2mg/l | Reduccion de volumen de placa medido por TCA |
| SARIPET (NCT04350216) | Sarilumab | Anticuerpo monoclonal anti receptor IL-6 | Fase IV | 20 pacientes con AR activa y PCR mayor a 1 mg/dl | Cambios en placa de ateroma en carotida por ecodoppler. |
| PAC-MAN (NCT04148833) | Paclitaxel | Proliferacion | Fase II-III | 40 pacientes con EC multivaso y PCRus >2mg/l | Atenuacion del volumen de placa medido por TCA |
| GOLDILOX (NCT04610892) | MEDI6570 | Anticuerpo anti receptor LOX1 | Fase Iib | 792 pacientes con antecedentes de IM | Volumen de placa no calcificada medida por TCA |
| CLEAR-Synergy (NCT03048825) | Colchicina | Inmunosupresion | Fase III | 7000 pacientes con IM | MACE |
| CONVINCE (NCT02898610) | Colchicina | Inmunosupresion | Fase III | 2623 pacientes con ACV isquemico o alto riesgo de AIT | Recurrencia de ACV no fatal o MACE no fatal, o muerte de causa vascular |
| ZEUS (NCT05021835) | Ziltivekimab | Anticuerpo monoclonal anti IL-6 | Fase III | 6200 pacientes con ERC y PCR >2mg/l | Tiempo hasta primer MACE |

Referencias: PCR = Proteina C reactiva, PCRus = Proteina C reactiva de alta sensibilidad, EC = Enfermedad coronaria, SCA = síndrome coronario agudo, FDG = Fluorodeoxiglucosa, TCA = angiotomografía, IM = infarto de miocardio, ACV = accidente cerebrovascular, MACE = Evento adverso cardiovascular mayor, ERC = enfermedad renal crónica

Fuente: Elaboración propia en base a Engelen SE, Robinson AJB, Zurke YX, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? Nat Rev Cardiol. 2022; 19(8): 522-542.

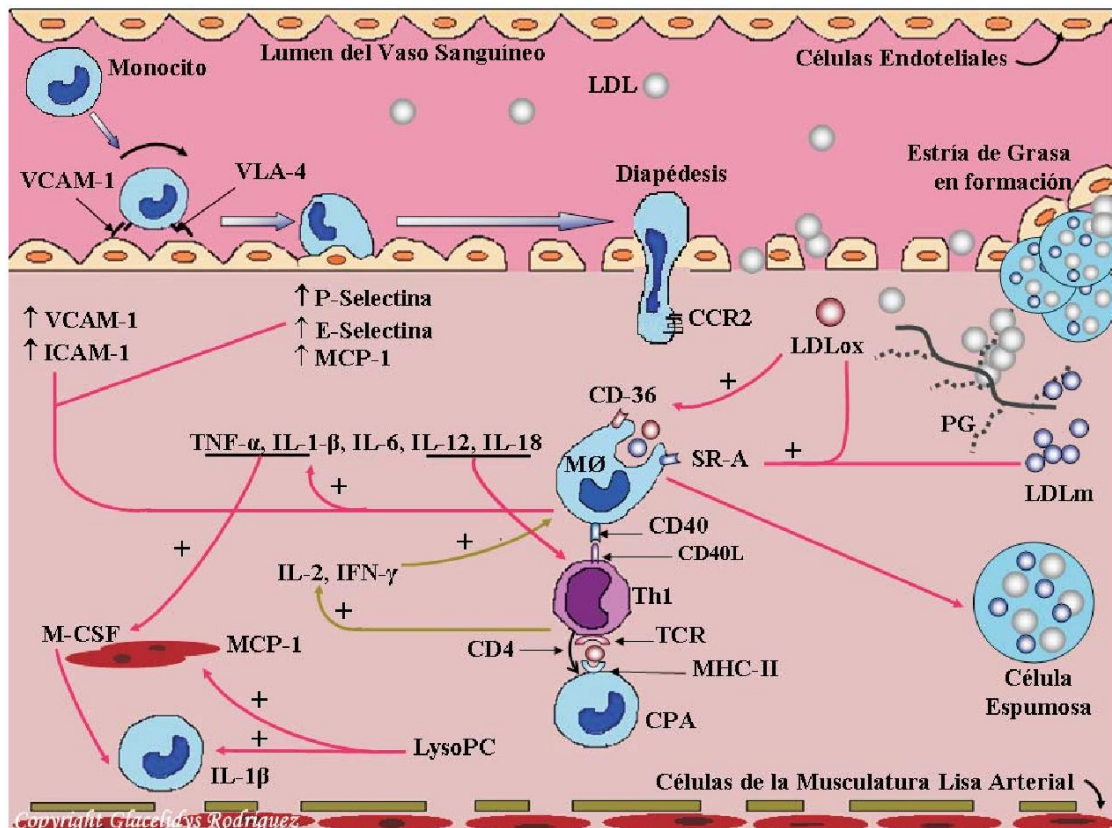


Fig. 1. Disfunción endotelial y formación de la estría de grasa. Las LDL al entrar en la íntima arterial establecen asociaciones con los proteoglicanos (PG) y sufren modificaciones (LDLm) que promueven su fagocitosis por macrofagos (MO), quienes ingresan por diapedesis, en respuesta a estas lipoproteínas, gracias a la asociación de la integrina de su superficie celular (VLA-4) y la molécula 1 de adhesión vascular (VCAM-1). La internalización de LDLm en MO se realiza a través del receptor Scavenger clase A (SR-A) y clase B (CD36) en el caso de las LDL oxidadas (LDLox), promoviendo la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleuquina 1 β (IL-1 β), que actúan sinérgicamente en la secreción de IL-6 y en la activación de células musculares lisas, quien a su vez son capaces de producir el Factor Estimulador de Colonias de Macrófagos (M-CSF) y promover la diferenciación en monocitos dentro de la íntima vascular, estas células también son activadas por la Lisofosfatidil colina (LysoPC) en cuanto a la producción de la proteína 1 quimioatrayente para monocitos (MCP-1). Los MO también producen IL-12 e IL-18, inductores sinérgicos del interferón gamma (INF- γ), el principal promotor de la activación de linfocitos T.

Fuente: Rodríguez, G, Mago N, Rosa F. El papel de la inflamación en la aterogénesis. Investigación Clínica. 2009; 50(1): 109-129.

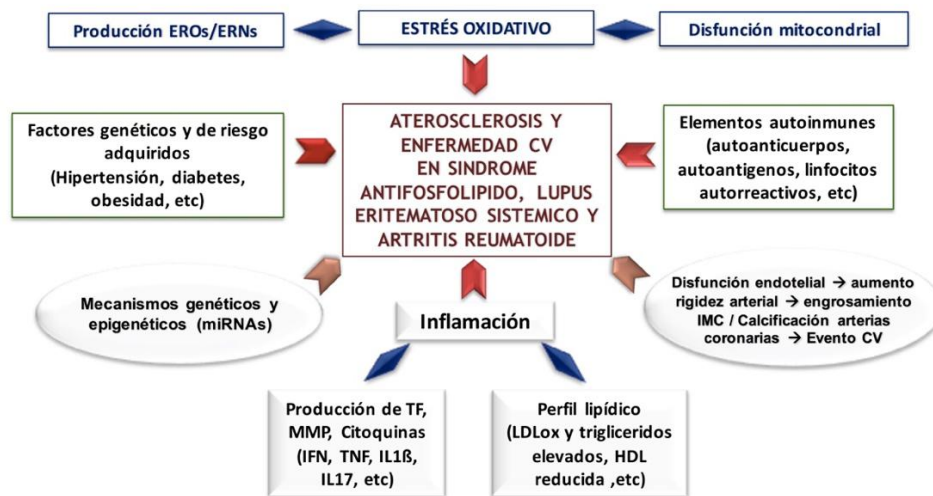


Fig. 2. Mecanismos de Aterotrombosis en Síndrome Antifosfolípido, Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide. Abreviaturas: EROs, especies reactivas de oxígeno; ERNs, especies reactivas de nitrógeno; IMC, íntima media carotídea; CV, cardiovascular; miRNAs, microRNAs; TF, factor tisular; MMP, metaloproteinasas; LDLox, lipoproteínas de baja densidad oxidadas; HDL, lipoproteínas de alta densidad.

Fuente: Perez C. Mecanismos de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en enfermedades autoinmunes sistémicas: Integración de análisis inmunológicos, moleculares y epigenéticos. Tesis doctoral (2017). Instituto maimónides de investigación biomédica de Córdoba.



Fig. 3. Línea temporal de hitos en la historia del rol de la inflamación en la patogénesis de la aterosclerosis.

Fuente: Traducción al español propia con base en: Engelen SE, Robinson AJB, Zurke YX, Mónaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? Nat Rev Cardiol. 2022 Aug;19(8):522-542.

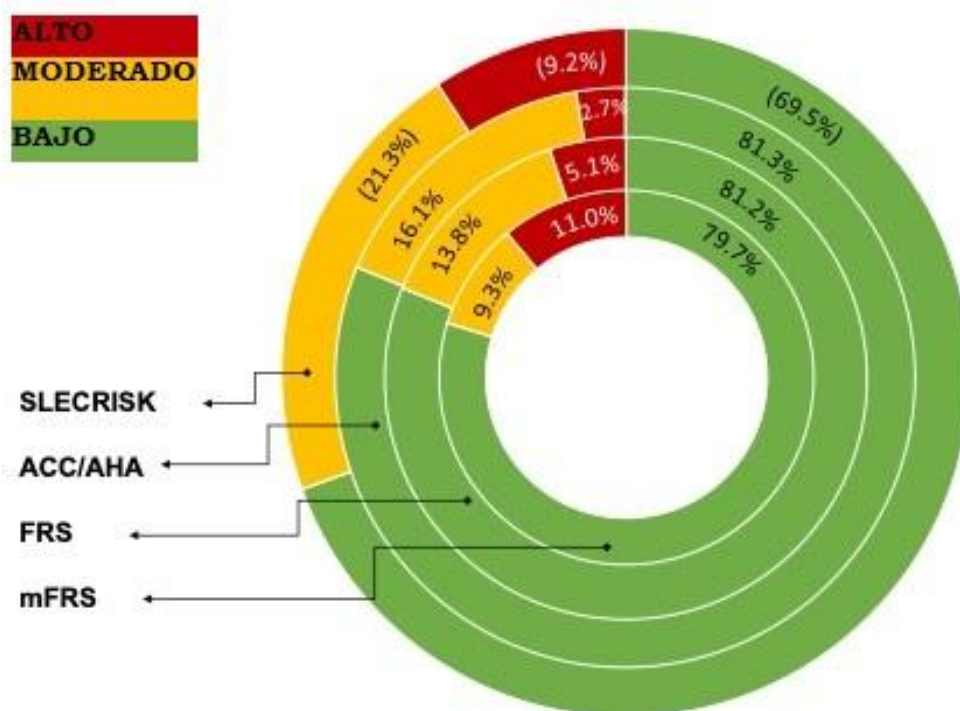


Fig. 4. Diferencias de estadificación de riesgo entre SLECRISK, Riesgo ACC/AHHH, Framingham y Framingham modificado para presentar evento cardiovascular (bajo <10%, moderado 10-20%, alto >20%) en una cohorte de 1243 pacientes con LES.

Fuente: Choi M, Guan H, Yoshida K, Kargere B, Ellrodt J, Stevens E, Cai T, Everett B, Weber B, Costenbader K. Personalizing Cardiovascular Risk Prediction for Patients with Systemic Lupus Erythematosus [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2023; 75 (suppl 9).

9. AGRADECIMIENTOS

Aprovecho este espacio para brindar mi agradecimiento al hospital que me vio crecer desde mis inicios donde sigo aprendiendo todos los días con el ejercicio de mi profesión; a todos aquellos docentes empezando por el jefe de nuestro servicio, jefes de residentes actual y pasado hasta mis residentes superiores. A mi tutora una mención especial, ya que desde el comienzo siempre fue aliento para mi formación, y que influencia tanto con su presencia en las actividades cotidianas del servicio así como silenciosamente desde sus contribuciones a la sociedad científica donde más de una vez me encontré su trabajo siendo ejemplo e inspiración para intentar ser un poco mejor. A mis compañeros, que se convirtieron en amigos y que hacen que el trabajo diario sea mucho más ameno y por último y más importante a mi familia, sin su apoyo no estaría donde quiero estar.

