



Revista Argentina de Cardiología

ISSN: 0034-7000

revista@sac.org.ar

Sociedad Argentina de Cardiología
Argentina

KAZELIAN, LUCÍA

Enfermedades autoinmunes que condicionan la enfermedad coronaria en la mujer

Revista Argentina de Cardiología, vol. 81, núm. 4, agosto, 2013, pp. 353-357

Sociedad Argentina de Cardiología

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305328736013>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Enfermedades autoinmunes que condicionan la enfermedad coronaria en la mujer

Autoimmune Diseases Promoting Coronary Disease in Women

LUCÍA KAZELIAN[†]

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes son trastornos inflamatorios sistémicos que afectan múltiples órganos, entre ellos el sistema cardiovascular. Son afecciones mucho más frecuentes en mujeres.

Estas enfermedades se asocian con aterosclerosis prematura con el desarrollo de cardiopatía isquémica a temprana edad. En estos casos, la coronariopatía puede ser la forma de presentación o aparecer en la evolución de la enfermedad autoinmune ya establecida. La causa de este proceso acelerado es multifactorial.

En las últimas guías de prevención cardiovascular en la mujer, las mujeres con enfermedades autoinmunes se consideran dentro de la categoría “en riesgo”. (1, 2) Esto implica que las mujeres que padecen este tipo de patologías tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV).

La prevalencia de la cardiopatía isquémica en este contexto se ha incrementado por el aumento en la expectativa de vida de estas pacientes en virtud de los avances terapéuticos. (3) A su vez, el tratamiento específico para las enfermedades autoinmunes incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular.

La enfermedad coronaria prematura es la primera causa de morbilidad en los pacientes con enfermedades del tejido conectivo. (4, 5)

Esta revisión tiene como objetivo actualizar el impacto de las enfermedades autoinmunes en la enfermedad coronaria de la mujer.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta al tejido conectivo y se caracteriza por inflamación crónica y daño de tejidos mediados por el sistema inmunitario, específicamente debido a la unión de anticuerpos a las células del organismo y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo. Es nueve veces más frecuente en mujeres.

A su vez, las mujeres con LES presentan un riesgo de eventos cardiovasculares 5-6 veces mayor (6) y si se encuentran entre los 35 y los 44 años de edad, este

riesgo se incrementa 50 veces. (4) Si bien el LES puede producir arteritis coronaria, es mucho más frecuente que la cardiopatía isquémica se deba a enfermedad aterosclerótica.

Los factores que predisponen la aparición de ECV son:

1. Factores de riesgo coronario tradicionales.
2. Estado de inflamación sistémica crónica.
3. Terapia con corticoides y sus dosis.

Los factores de riesgo coronario tradicionales se asocian con el desarrollo de ECV. Los de mayor prevalencia en las pacientes lúpicas son la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la diabetes. (7) En el LES, el perfil lipídico se encuentra alterado y el patrón que se presenta es el de niveles bajos de LDL y HDL con niveles altos de VLDL y triglicéridos. (8)

Si bien las pacientes con LES tienen mayor prevalencia de los factores de riesgo coronario, la presencia de estos por sí solos no alcanza para explicar el desarrollo de enfermedad coronaria. Se observan, además, cambios metabólicos frecuentes como menopausia precoz, insuficiencia renal, hipertrigliceridemia y aumento de la homocisteína plasmática. (5) Todas estas alteraciones también colaboran con la presencia de ECV.

Los otros factores que condicionan su aparición son, por un lado, el estado de inflamación sistémica crónica con aumento de las citocinas, mediadores inflamatorios y moléculas de adhesión con disfunción endotelial. (9)

Este proceso crónico, además, altera el perfil lipídico que favorece también la aparición de enfermedad coronaria.

Por otro lado, la terapia con corticoides y su dosis también están involucradas en el mecanismo de la aparición de enfermedad coronaria. Hace ya varias décadas que se sabe que el tratamiento con estas drogas por más de un año aumenta la prevalencia de aterosclerosis. (10)

Los corticoides, como la prednisona, generan alteraciones metabólicas, obesidad central, hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa y alteran el perfil lipídico, por lo que aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares.

También es importante tener en cuenta la dosis de los corticoides, ya que con dosis bajas (< 10 mg/día)

Recibido: 23/04/2013 Aceptado: 24/04/2013

Dirección para separatas: Dra. Lucía R. Kazelian, Av. Alte. Brown 240 - 2º Piso (C1155ADP), Buenos Aires, Argentina
Tel.-Fax (54 11) 4121-0875, e-mail: kazelian@gmail.com

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

REV ARGENT CARDIOL 2012;81:353-357. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i4.2890>

no se observan estos efectos adversos. En los últimos años se planteó una redefinición de "dosis altas" de prednisona con un cambio en el nivel de corte a > 6 mg/día, ya que el riesgo de eventos con dosis menores es similar a no tomar corticoides. (11)

Se observó que el tratamiento con drogas antimaláricas como la hidroxicloroquina tienen un efecto beneficioso, en especial sobre los lípidos, por lo que estas drogas no se vincularían con el desarrollo de enfermedad coronaria.

Es importante recordar que el LES se asocia con el síndrome antifosfolípido, que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos que están involucrados en la aparición de enfermedad cardiovascular (véase más adelante Síndrome antifosfolípido).

La evaluación de la ECV subclínica en estas pacientes se puede realizar a través de la calcificación arterial coronaria por tomografía computarizada (puntaje de calcio). En distintos estudios llevados a cabo con este método se observó que la prevalencia está aumentada en las mujeres con LES. (12, 13) Otra forma de evaluarla es mediante la presencia y el tamaño de la placa carotídea, que demuestran también mayor prevalencia en las mujeres con LES en el grupo de 45-55 años con diferencias estadísticamente significativas respecto de las mujeres sin LES (Figura 1). (14)

ARTRITIS REUMATOIDEA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria reumática que es más común en mujeres (prevalencia de 2 a 4 veces mayor) y mucho más frecuente que el LES, en especial entre los 30 y los 50 años.

La expectativa de vida está reducida por la aterosclerosis prematura que presentan. El riesgo de eventos

cardiovasculares se encuentra aumentado y varía, según distintos estudios, entre 2 y 4 veces. (15, 16)

Al igual que en el LES, la presencia de los factores de riesgo coronario (FRC) clásicos es importante para el desarrollo de ECV. Dentro de estos, el tabaquismo es el más prevalente. Además, está comprobado que el tabaquismo también es un factor de riesgo para el desarrollo de AR. (17)

En la patogénesis de la ECV, la inflamación sistémica tiene un papel importante a través de los mediadores inflamatorios. La proteína C reactiva es un predictor de mortalidad cardiovascular en estas pacientes. (18)

En cuanto al tratamiento, el control de la inflamación reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y al igual que en el LES es preferible evitar el tratamiento con corticoides, ya que aumenta la prevalencia de aterosclerosis.

Otra posibilidad terapéutica en la AR es la utilización de metotrexato, del que se comprobó que al controlar la inflamación de la enfermedad de base reduce la mortalidad cardiovascular. (19)

Los agentes biológicos para el tratamiento de la AR (antifactor de necrosis tumoral alfa), de los que actualmente se dispone de adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept, anakinra y rituximab, disminuyen la mortalidad en especial en aquellos que tienen buena respuesta al tratamiento para la artritis. (20)

VASCULITIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La vasculitis sistémica primaria comprende un grupo de condiciones mediadas por el sistema inmunitario que causan inflamación necrotizante de los vasos.

La inflamación sistémica y la isquemia relacionada generan oclusión y estenosis de los vasos. Dentro de

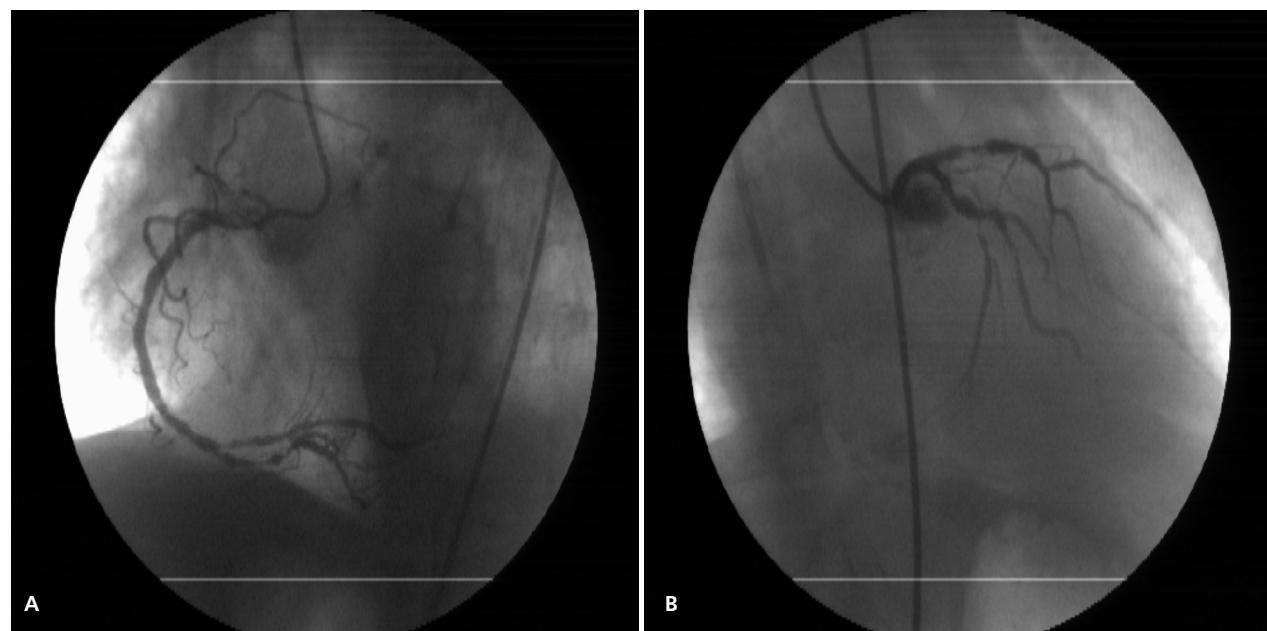


Fig. 1. Mujer, 42 años, con LES en hemodiálisis por insuficiencia renal crónica que presenta como complicación síndrome coronario agudo. La angiografía coronaria muestra lesión coronaria extensa. **A.** Arteria coronaria derecha (OAI) con cuerda. **B.** Arteria coronaria izquierda (OAI).

este grupo se encuentran la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, la poliarteritis nudosa, el síndrome de Churg-Strauss, la granulomatosis de Wegener, la arteritis de Kawasaki y la púrpura de Henoch-Schönlein.

El desarrollo de aterosclerosis también es multifactorial y deben considerarse especialmente:

1. Exceso de inflamación y remodelación vascular.
2. Acumulación de LDL oxidada
3. Tratamiento con corticoides en dosis altas y prolongado. (21)

Enfermedad de Takayasu

Es una vasculitis granulomatosa de vasos grandes, idiopática, que afecta a la aorta y sus ramas principales. Es muy poco frecuente, más común en Japón y prevalece en mujeres jóvenes (6-10 a 1).

Las pacientes pueden desarrollar estenosis arterial o aneurismas, aunque las estenosis son tres a cuatro veces más frecuentes que los aneurismas. La signosintomatología que se observa es: claudicación intermitente de las extremidades, soplos, asimetría de pulsos y de tensión arterial. La hipertensión arterial afecta al 40% a 90% de los casos y suele corresponderse con estenosis de la arteria renal. También suele observarse falta de correlación en el control de la tensión arterial registrada en los brazos y la aorta, ya que la mayoría presenta lesiones estenóticas en la arteria subclavia y el tronco innominado. (22)

La vasculitis de las arterias coronarias no es frecuente y, cuando ocurre, las localizaciones más frecuentes son en los *ostium* coronarios y los segmentos proximales.

Las complicaciones se relacionan con el aneurisma aórtico y con la hipertensión mal controlada.

Estas pacientes responden al tratamiento con corticoides y las recurrencias se pueden tratar con ciclofosfamida o metotrexato.

El tratamiento de las estenosis sintomáticas de arterias subclavias o carotídeas es quirúrgico con in-

jertos en la raíz de la aorta (ya que es raro que la aorta ascendente se estenose) (Figura 2).

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

El síndrome antifosfolípido (SAF), descripto en 1983, (23) se definió como una tríada compuesta por trombosis venosas o arteriales, morbilidad en los embarazos (fundamentalmente abortos, pérdidas fetales recurrentes y prematuros) y alteraciones hematológicas (trombocitopenia y anemia hemolítica), asociadas por un título elevado de anticuerpos antifosfolípido (AFL), anticoagulante tipo lupus y/o anticuerpos anticardiolipina.

El SAF es un trastorno autoinmunitario que se caracteriza por la asociación clínica de anticuerpos AFL con un estado de hipercoagulabilidad y un riesgo elevado tanto de trombosis venosa como de trombosis arterial. (24, 25)

Puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes (en cuyo caso se denomina SAF secundario) o no (SAF primario).

Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales, y la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores es la localización más frecuente. Los vasos cerebrales son los que se afectan con más frecuencia en el caso de las trombosis arteriales. Algunos autores han encontrado alguna relación entre el lugar donde se produce la trombosis y el tipo de anticuerpos AFL que se detecta. La TVP y la embolia pulmonar son más frecuentes en los pacientes con anticoagulante lúpico, mientras que el compromiso de las arterias coronarias, cerebrales y periféricas se vincula con más frecuencia a títulos altos de IgG o IgM de anticuerpos anticardiolipina. (26)

El síndrome de anticuerpos AFL se asocia con infarto de miocardio, trombosis intracardíaca e hipertensión pulmonar que causa una predisposición a la trombosis y, con menor frecuencia, valvulopatías cardíacas y aterosclerosis de arterias periféricas y



Fig. 2. Mujer de 22 años con enfermedad de Takayasu, hipertensión, obstrucción carotídea e insuficiencia aórtica. Se constata lesión de arteria renal que se somete a angioplastia exitosa. Lesión de arteria renal (A) con angioplastia con inflado de balón (B) con resultado exitoso (C).

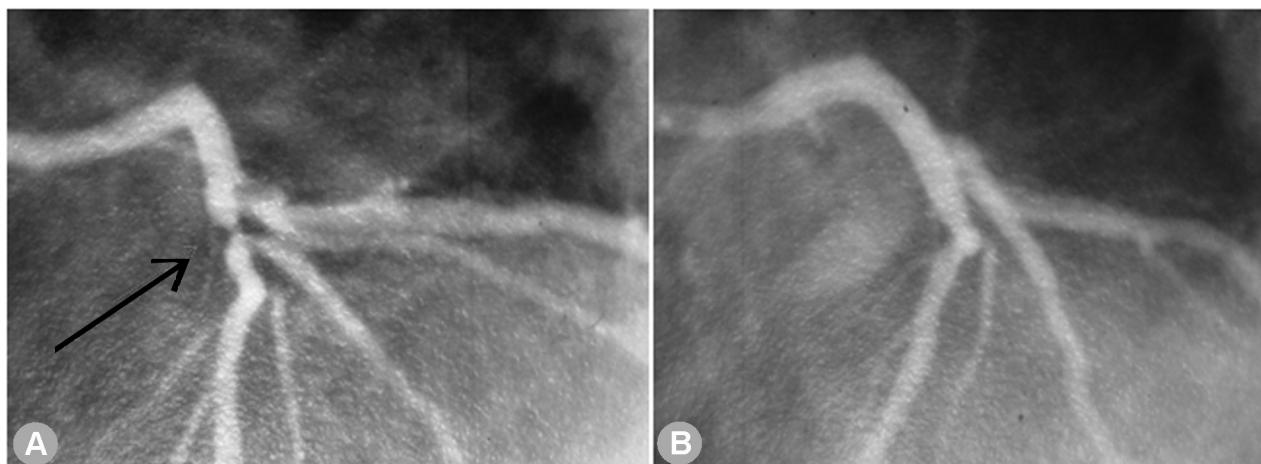


Fig. 3. Mujer de 38 años, tabaquista, consumo de anticonceptivos orales. Ingresa por angina posinfarto de infarto anterior de 3 semanas de evolución. Se realiza angioplastia exitosa. Evoluciona con trombosis venosa femoral en el sitio de punción. Se sospecha síndrome antifosfolípido y se solicita anticuerpos antifosfolípidos, que resultan positivos para anticardiolipina. Imágenes: arteria descendente anterior antes (A) y después (B) de la angioplastia.

coronarias. Esto último podría explicarse por los efectos proinflamatorios y procoagulantes mediados por anticuerpos que se ejercen directamente en las células endoteliales. (25)

Como mencionamos, el LES también se caracteriza por la producción de autoanticuerpos como el anticoagulante lúpico y el anticuerpo anticardiolipina, que a su vez se asocian con riesgo de trombosis. Es muy frecuente encontrar estos anticuerpos en el LES con un alto porcentaje de desarrollo de SAF.

Clásicamente, el infarto agudo de miocardio en el contexto del SAF se caracteriza por predominar en el sexo femenino, en pacientes con edad menor de 45 años, con evolución con otro evento trombótico, a lo que se agrega el efecto aditivo del tabaquismo (Figura 3). (27)

CONCLUSIONES

La enfermedad cardiovascular en la mujer ha tomado relevancia en los últimos años a través de la concientización de que esta patología no se limita solo a los hombres, sino que también afecta a las mujeres y lo hace de forma más agresiva.

Las enfermedades autoinmunes constituyen un capítulo especial de enfermedad cardiovascular en la mujer, ya que generan una aterosclerosis precoz que conlleva un peso muy importante porque termina siendo la primera causa de mortalidad en estas pacientes.

En este tipo de pacientes los médicos debemos estar alertas a la asociación con el riesgo de enfermedad cardiovascular y detectarlo precozmente para poder realizar el tratamiento adecuado y así evitar la elevada morbi-mortalidad cardiovascular que habitualmente presentan.

Declaración de conflicto de intereses

La autora declara que no posee conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mosca L, Benjamin E, Berra K, Bezzanzon 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. *Circulation* 2011;123:1243-62. <http://doi.org/b4w3rx>
2. Perk G, De Backer H, Gohlke I, Graham Z, Reiner WM, Verschuren C, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701. <http://doi.org/m5d>
3. Al Husain A, Bruce I. Risk factors for coronary heart disease in connective tissue diseases. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2010;2:145-53. <http://doi.org/m5f>
4. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15. <http://doi.org/m5f>
5. Bruce IN. 'Not only ... but also': Factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005;44:1492-502. <http://doi.org/bhr29w>
6. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, Berger RD, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331-7. <http://doi.org/chqggd>
7. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: The Toronto risk factor study. *Arthritis Rheum* 2003;48:3159-67. <http://doi.org/cn2bz4>
8. Borba EF, Bonfai E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: Influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997;6:533-9. <http://doi.org/cn2bz4>
9. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:1837-43. <http://doi.org/cwfwmz>

- 10.** Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. *Am J Med Sci* 1975;58:243-64. <http://doi.org/bqs3cj>
- 11.** Thamer M, Hernan M, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol* 2009;36:560-4.
- 12.** Asanuma Y, Oeser A, Shintani A. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407-15. <http://doi.org/crk36v>
- 13.** Kao A, Wasko MC, Krishnaswami Sh, Wagner J, Edmundowicz D, Shaw P, et al. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2008;102:755-60. <http://doi.org/bwrd2h>
- 14.** Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H, Lunt M, Patrick M, Teh L, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology* 2007;46:983-8. <http://doi.org/bg2jdt>
- 15.** Solomon D, Karlson E, Rimm E, Cannuscio C, Mandl J, Stampfer M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
- 16.** Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
- 17.** Silman AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996;39:732-5. <http://doi.org/bs5j4d>
- 18.** Villa Forte A, Mandell B. Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:809-17. <http://doi.org/c7zcjr>
- 19.** Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2004;110:1774-9. <http://doi.org/bdz2xz>
- 20.** Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12. <http://doi.org/d3zkx9>
- 21.** Mukhtyar C, Brogan P, Luqmani R. Cardiovascular involvement in primary systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:419-28. <http://doi.org/fms7gp>
- 22.** Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu's arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29. <http://doi.org/m5g>
- 23.** Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus 1 anticoagulant. *BMJ* 1983;287:1088-9. <http://doi.org/brsrgv>
- 24.** Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32. <http://doi.org/ccx92c>
- 25.** Alonso Santor J, Inglada Galiana L, Pérez Paredes G. Síndrome antifosfolípido, estado actual. *An Med Interna* 2007;24:242-8. <http://doi.org/c6x787>
- 26.** Soltesz P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegediet G. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: A retrospective study of 637 patients. *Lupus* 2003;12:302-7. <http://doi.org/czg6sk>
- 27.** Bick R, Baker W. Síndromes de antifosfolípido y de trombosis. *Clín Med N A* 1994;3:685-703.