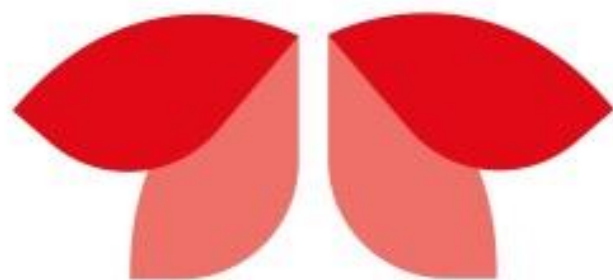


JORNADA **Actualización en LUPUS**

ALICANTE 16 y 17 NOV
2018



Autoinmunidad y Comorbilidades

PRESIDENTA:

Paloma Vela Casasempere

SEDE

Hotel Porta Maris, ALICANTE



SOLICITADO el reconocimiento de INTERÉS SANITARIO a la
CONSEJERÍA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA

SOLICITADO los CREDITOS DE FORMACIÓN a la
Comisión de Formación Continuada



Evaluación del riesgo cardiovascular en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Dra. Montse Robustillo Villarino
Hospital Universitari la Plana (Villarreal)
Alicante, 17 de noviembre 2018

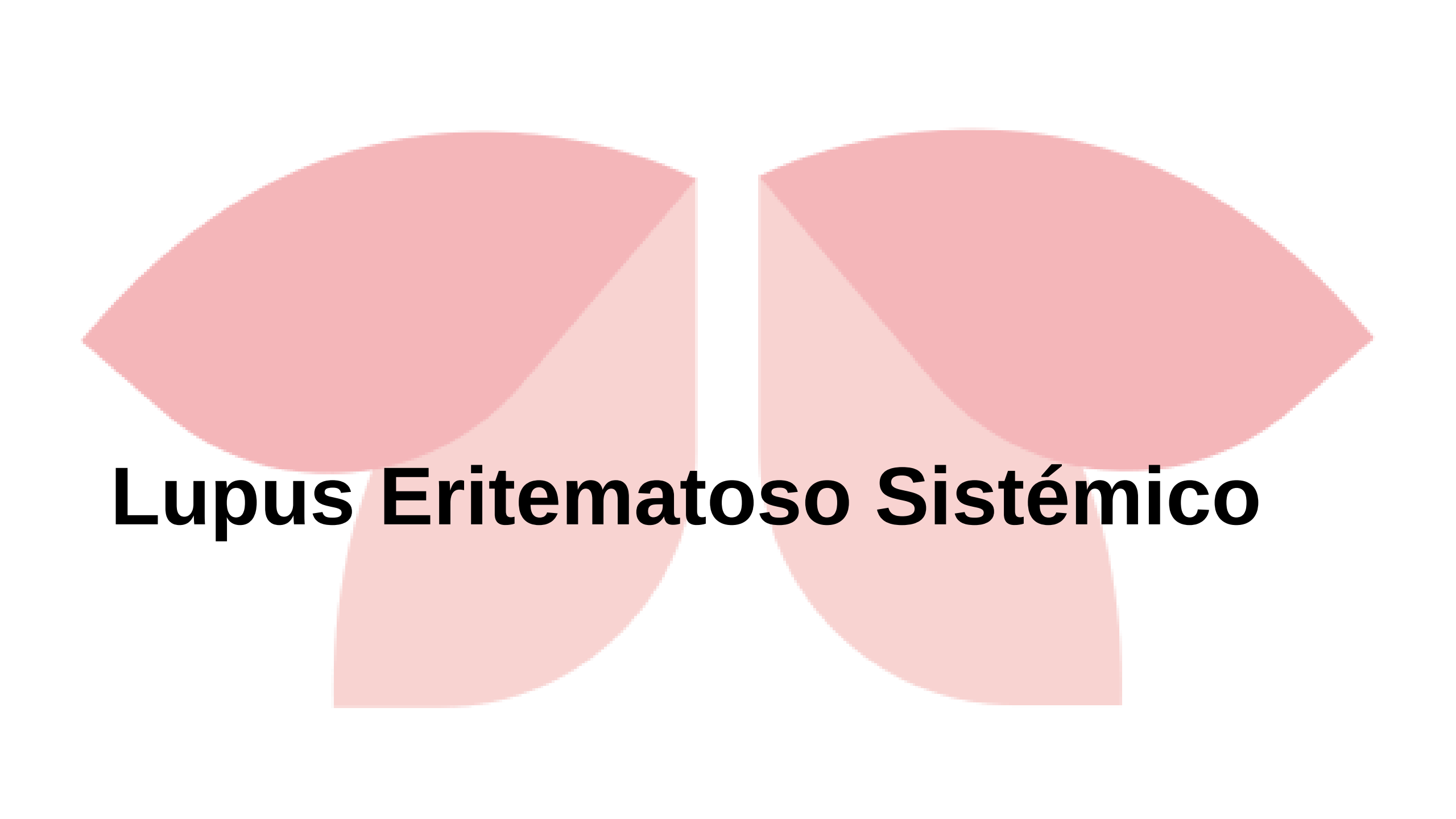
Introducción

Enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS):

- LES
- SAF
- Esclerodermia
- Sd Sjögren
- ACG
- Sarcoidosis

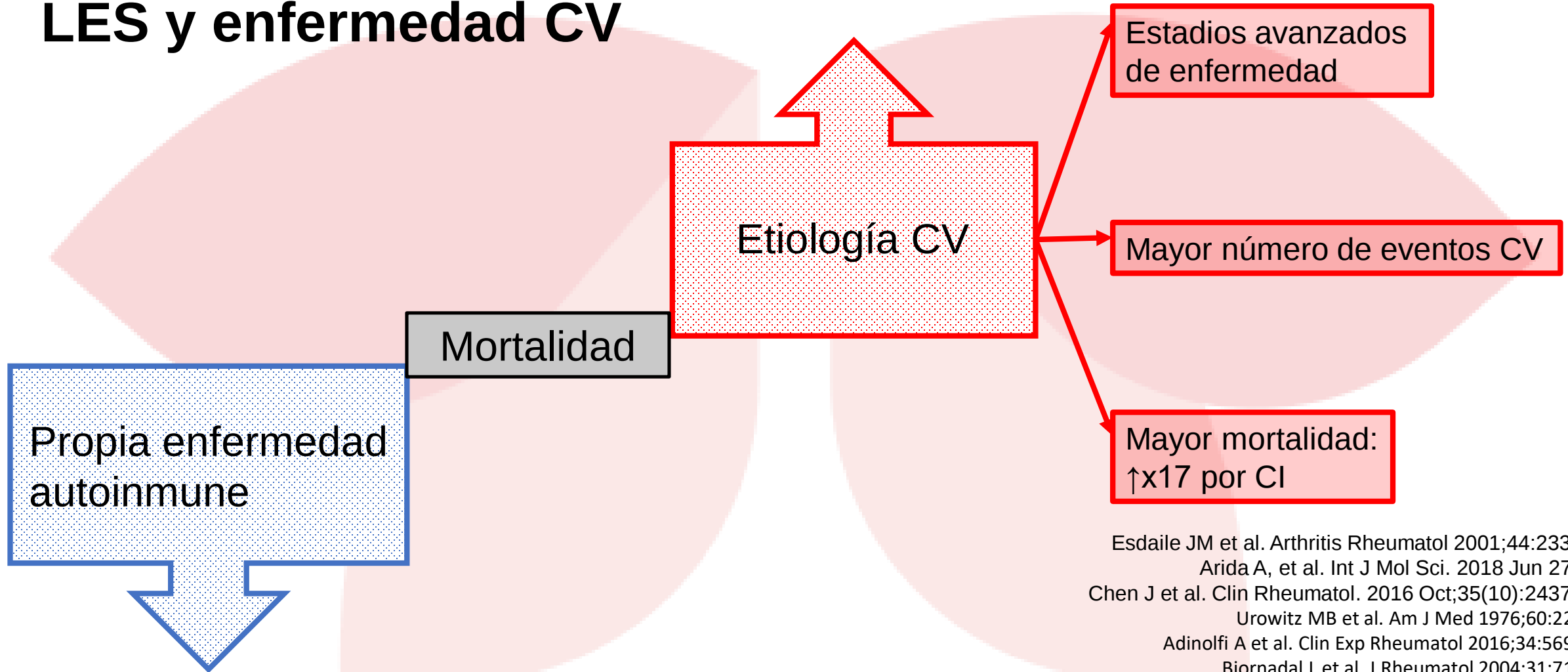
Mortalidad CV

Morbilidad CV



Lupus Eritematoso Sistémico

LES y enfermedad CV



Esdaile JM et al. Arthritis Rheumatol 2001;44:2331-7
Arida A, et al. Int J Mol Sci. 2018 Jun 27;19
Chen J et al. Clin Rheumatol. 2016 Oct;35(10):2437-48
Urowitz MB et al. Am J Med 1976;60:221-5
Adinolfi A et al. Clin Exp Rheumatol 2016;34:569-74
Bjornadal L et al. J Rheumatol 2004;31:713-9
Urowitz MB et al. J Rheumatol 2008;35:2152-8
Manzi S et al. Am J Epidemiol 1997;145:408-15
Yurrovich M et al. Arthritis Care Res 2014;66:608-16
Galindo M et al. Nat Clin Pract Rheumatol 2005;1:55-9

LES y enfermedad CV

- Riesgo y mortalidad CV **similar a DM I**
- RR de enfermedad CV mayor en **pacientes jóvenes < 45 años**
- Amplio espectro de afectación CV:

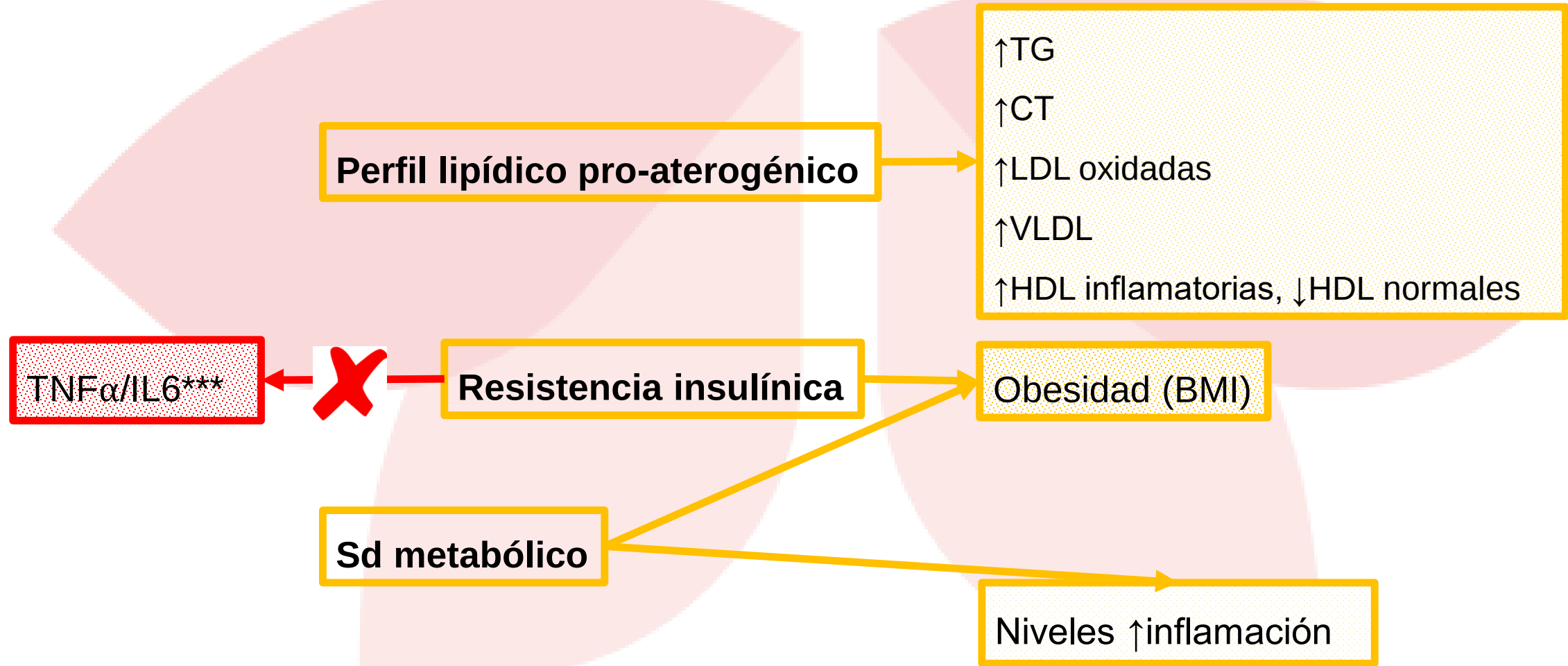
- ✓ AE
- ✓ Raynaud
- ✓ Tendencia pro-coagulante asociado a la presencia de Ab antifosfolípido

RCV $\uparrow$ x2-3

- $\uparrow$ prevalencia de **eventos cardiacos atípicos**
- **Falta de consenso** entre reumatólogos sobre el **manejo** del RCV en LES

Urowitz MB et al. Am J Med 1976;60:221-5
Adinolfi A et al. Clin Exp Rheumatol 2016;34:569-74
Bjornadal L et al. J Rheumatol 2004;31:713-9
Urowitz MB et al. J Rheumatol 2008;35:2152-8
Manzi S et al. Am J Epidemiol 1997;145:408-15
Yurrovich M et al. Arthritis Care Res 2014;66:608-16
Galindo M et al. Nat Clin Pract Rheumatol 2005;1:55-9

LES: alteraciones metabólicas



LES: Daño estructural

Renal



Cardiaco



Vascular



LES: Daño cardíaco

Anomalías ecocardiográficas

Pericarditis: Riesgo $\uparrow \times 30$

Miocardio:

- Estructurales: $\uparrow$ diámetro AI, $\uparrow$ diámetro interno VI en diástole, $\uparrow$ masa VI
- $\downarrow$ función sistólica VI, $\downarrow$ nivel E/A (dificultad llenado activo de VI), $\uparrow$ E/E' (función diastólica VI > alt distensibilidad VI)

Valvulopatía ($\uparrow$ insuficiencia, engrosamiento / $\downarrow$ estenosis, vegetaciones):

- Engrosamiento mitral/aorta; regurgitación/vegetaciones VM; regurgitación VT ($\uparrow \times 5$), VA
- Alteraciones combinadas ($\uparrow \times 9$)
- No asociación con Ab antifosfolípido

Koenig et al. Lupus 2015;24:58-65

Chen J et al. Clin Rheumatol. 2016 Oct;35:2437-48

LES: Daño cardíaco

Alteraciones estructurales (LAD, LVDd, LVMI) > duración y actividad de la enfermedad (SLEDAI, SLICC).



Asociación con miocarditis y enfermedad arterial coronaria

Enfermedad coronaria ($\uparrow \times 8$) > HTA, DL, afectación renal, tratamiento (GC), AE precoz, SAF, trombosis, daño endotelial.

LES: Daño cardiaco

- Ausencia de guías clínicas que sugieran un screening cardiaco diferente al de población general.
- Falta de herramientas para una correcta estratificación del riesgo cardiaco en pacientes con LES

Alteraciones cardiacas, frecuentes en LES

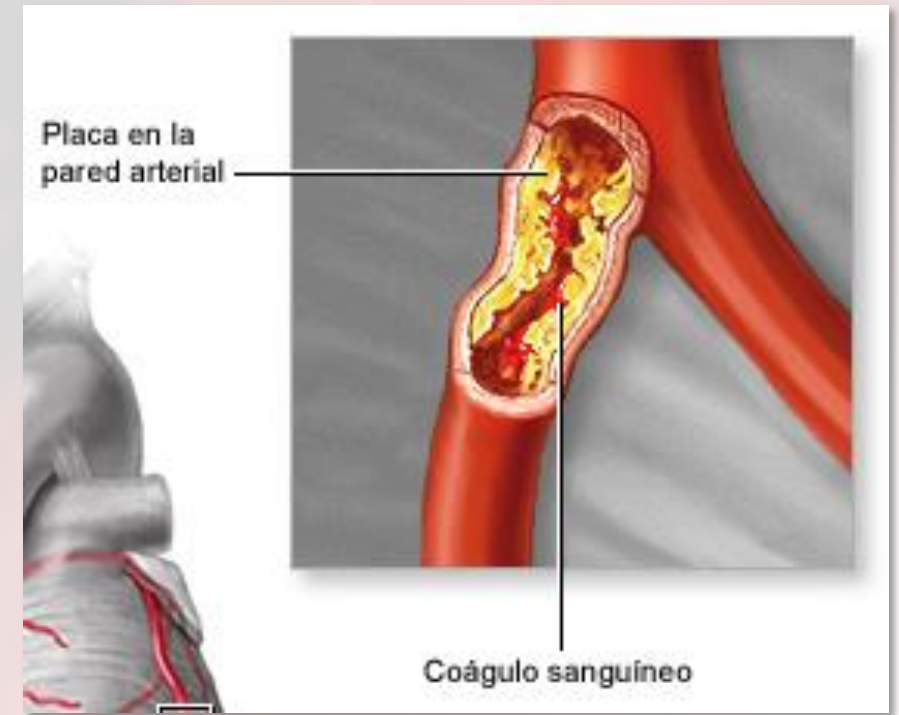
**Ecocardiografía:
ÚTIL PARA PACIENTES
ASINTOMÁTICOS**

LES y Daño vascular: AE subclínica

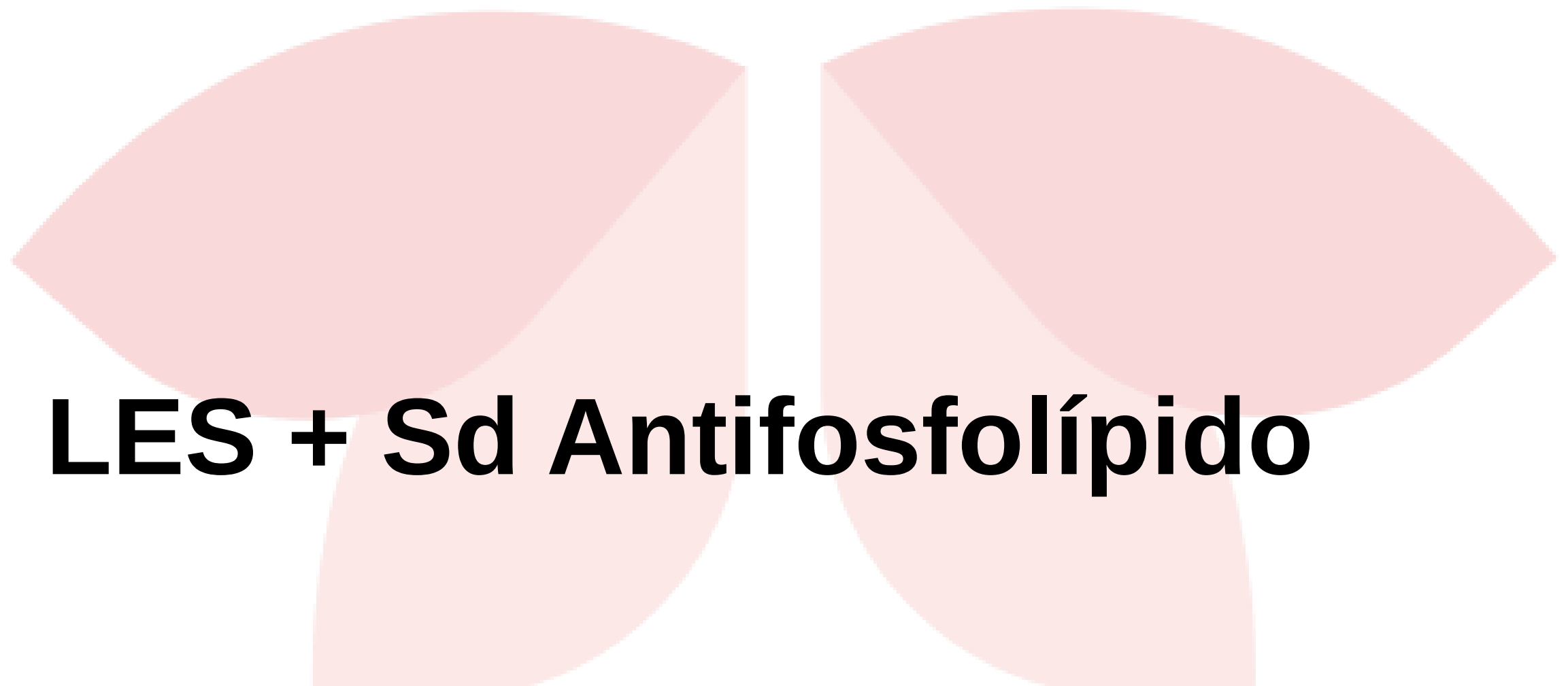
↑CIMT, presencia de placas de ateroma

↓VDE

↑ de Aix, PWV: Relacionado con los FRCV y factores relacionados con LES (SLEDAI, SLICC, ↓C3, ds-DNA, GC)



Esdaile JM et al. Arthritis Rheumatol 2001;44:2331-7
Arida A, et al. Int J Mol Sci. 2018 Jun 27;19
Chen J et al. Clin Rheumatol. 2016 Oct;35(10):2437-48

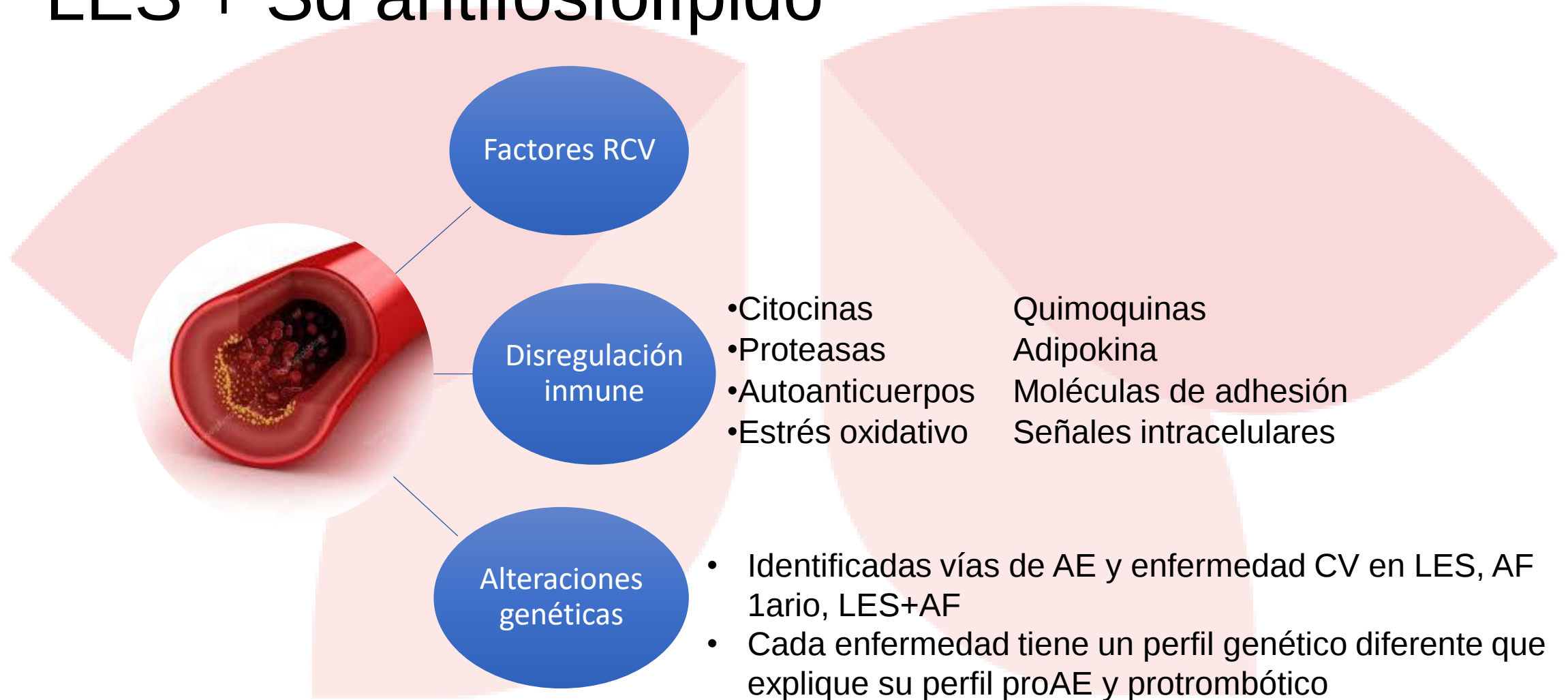


LES + Sd Antifosfolípido

LES + Sd antifosfolípido

- Principal causa de mortalidad > etiología CV:
 - 1aria
 - 2aria: exceso de AE acelerada > progreso más rápido respecto población gral.
- ↑riesgo de eventos trombóticos secundarios a AE: complicación recurrente
- SLE+APS > mayor incidencia de CI, en comparación con APS primario.

LES + Sd antifosfolípido



LES + Sd antifosfolípido

**NO se han
diseñado
estrategias de
prevención de
RCV**

Esclerodermia



Esclerodermia

- Afectación 1aria de microvasculatura y fibrosis, incluido miocardio (una de las principales causas de mortalidad)
- Raynaud no relacionado con afectación macrovascular
- FRCV: En general no difieren respecto población gral.
- ↑marcadores AE: apoA, LDLox, fVW, diferentes moléculas de adhesión vascular

Psarras et al. Rheumatol Int 2017;37:85–95

Meiszterics Z et al. Rheumatology 2016;55:2119–2130

Frerix M et al. Arthritis Res Ther. 2014 Feb 19;16(1):R54

Veale et al. Br J Rheumatol 1998;37:1227–1229

Esclerodermia: Enfermedad macrovascular

- Mortalidad CV 20-30%
- Mortalidad por CI / AVC en proporciones similares, IC, arritmias.
 - IC se relaciona con PAH (Komocsi et al)
- Cateterismo (pocos pacientes): Daño arterial en coronarias de pequeño calibre.
- Necropsias:
 - ↑IMT en arterias renales en SSc difusa y crisis renal esclerodérmica.
 - Las a. cubitales más estenosadas comparadas con controles (ajustado a edad, peso, FRCV)

Esclerodermia

- MAYOR prevalencia alteraciones en pared arterial:
 - cIMT y placa de ateroma
 - ↓índice tobillo-brazo
 - ↑VOP, ↑Alx
 - VDE↓ (no VIE)
- Asociación con duración de enfermedad, edad y severidad de afectación cutánea

↑prevalencia de AE subclínica

Esclerodermia: Enfermedad macrovascular

- Más placa de AE que cIMT patológico > Más útil la detección de placas.
- ↑riesgo de AE, pero distribución menos agresiva (a cubital, MMII)



Sd Sjögren



Sd Sjögren

- Mecanismos patogénicos similares a AR / LES.
- Curso generalmente benigno y lentamente progresivo > no requiere tratamiento sistémico en muchos casos > Ideal para estudiar AE acelerada sin interacción de fármacos.
- Mayor riesgo de desarrollar factores de riesgo CV: HTA, DL.
 - Más prevalentes pero no justifican mayor RCV por sí mismos
- ↑prevalencia de AE > Riesgo CV incrementado x1,5 (CI, AVC en comparación con controles).
- El daño vascular se produce tempranamente:
 - Funcional: PWV, VDE, disfunción ventricular, ↓ flujo de reserva coronario
 - Estructural: cIMT, placa AE

Sd Sjögren: Rol de los FRCV

- HTA:

- Elevada prevalencia en AR, ES, LES, EII, pSS (13-52%, mayor en <50 años)
- FRCV MAYOR predictor de AE de forma independiente > elevado riesgo de eventos CV
 - ! Factor reversible y potencialmente tratable.
- Los pacientes presentan predisposición a padecer más HTA y DL > mayor disfunción endotelial y AE prematura.

Sd Sjögren: Rol de los FRCV

- DL:
 - Perfil: ↑TG, ↓HDL, ↓LDL, no ↑CT
 - Asociación entre mecanismos inmunológicos:
 - Tumefacción parotídea > ↑TG, no hipercolesterolemia
 - AntiRo/La + > ↓CT, ↓HDL
 - IgG circulante (indicador indirecto de actividad linfos B) > CT, HDL
 - ↑TG, ↓HDL, ↓LDL e hiperlipidemia > AE acelerada (rigidez y placa)

Sd Sjögren: Rol de los FRCV

DM:

- Prevalencia 0-28% > uso de antimaláricos y bajo uso de GC?
- **La DM no parece ejercer un mayor impacto vascular en pSS**

Tabaco:

- Menor prevalencia: pSS hay más en mujeres, fuman menos pq exacerba sequedad > **tabaco representa RCV menor**

Sd metabólico:

- Asociado con ↑VOP

Sd Sjögren: Daño vascular

- ↑prevalencia en ♀, de 50 años: ¡cuando pierden protección estrógenos!
- Principales causas de mortalidad:

CV y tumores sólidos

**No difieren respecto
población general**

- Género varón
- edad avanzada en el diagnóstico
- Vasculitis, crioglobulinemia
- Ab antiLa+, ↓C3

Garcia AB et al. J Clin Rheumatol. 2016 Sep;22(6):295-8

Chiang CH et al. Clin Rheumatol. 2014 Jul;33(7):931-7

Singh AG et al. Rheumatology (Oxford). 2016 Mar;55(3):450-60

Sd Sjögren: Evidencias

Daño estructural:

- ↑cIMT (estudios que no lo corroboran)
- ↓índice tobillo-brazo
- ↑rigidez aórtica > ↑disfunción diastólica
- ↑masa VI

Títulos ↑ de Ab > ↓ índice tobillo-brazo > riesgo ↑ AE precoz

Daño funcional:

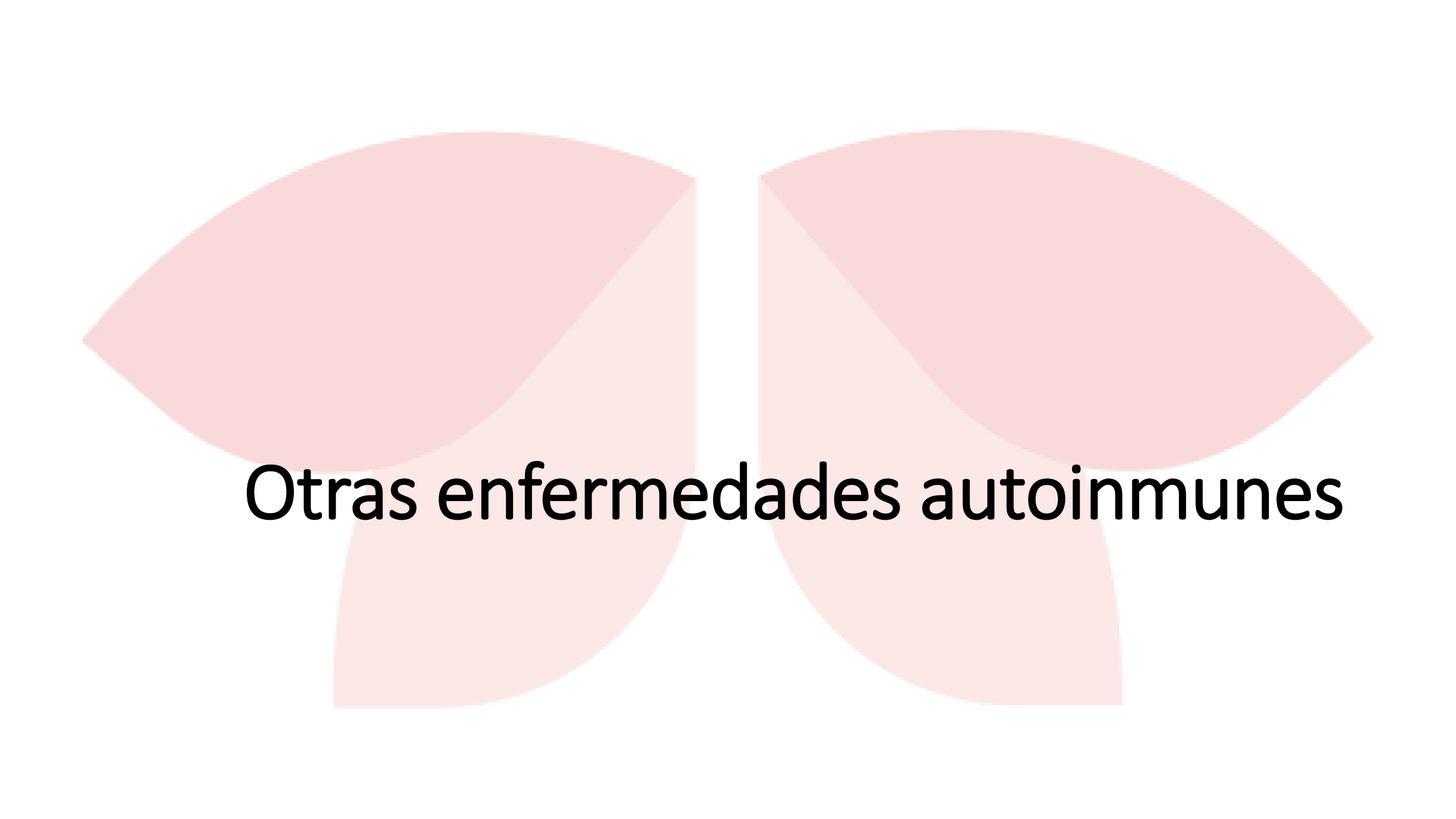
- VD dependiente de endotelio en <4años evolución
- VD independiente de endotelio en >8años de evolución
- ↑VOP
- ↓reserva de flujo coronario

↑enfermedad CV subclínica
AE > ↑RCV y proceso
acelerado de AE

Garcia AB et al. J Clin Rheumatol. 2016 Sep;22(6):295-8

Chiang CH et al. Clin Rheumatol. 2014 Jul;33(7):931-7

Singh AG et al. Rheumatology (Oxford). 2016 Mar;55(3):450-60



Otras enfermedades autoinmunes

Otras EA

ACG:

- ↑prevalencia de ACV, CI y eventos isquémicos periféricos.

Sarcoidosis:

- ↑daño funcional (alteración VOP, VDE, Alx) => ↑rigidez arterial.
- Biomarcadores: ↑ICAM-1, correlacionado con rigidez arterial.
- ↑lipoproteína-a (antifibrinolítica, protrombótica, predictora de enf coronaria y efecto proinflamatorio) > No asociación con marcadores de rigidez arterial.
- ↑ PCRus comparado con controles. No asociación con VOP.
- Ausencia de resultados concluyentes relacionados con daño estructural.
- Falta de asociación entre duración/severidad de enfermedad y daño vascular.

Ann Intern Med. 2014 Jan 21; 160(2): 73–80

Chung Yong W et al. Clin Rheumatol (2018) 37:2825–2832

Siasos G et al. Am J Hypertens 24(6):647–653

Tuleta I, et al. Adv Exp Med Biol 910:23–30

Enfermedades autoinmunes sistémicas y enfermedad cardiovascular

EAS → factor de riesgo independiente de
AE acelerada

Tratamientos

Mecanismos del proceso
inflamatorio crónico

Factores de riesgo
CV clásicos: HTA,
DL

Genética

Otros: Sedentarismo, hipotiroidismo,
menopausia precoz

Bruce In et al. Arthritis Rheum 2003;48:3159-67
Esdaile JM et al. Arthritis Rheum 2001;44:2331-7
Demir S et al. Lupus 2016;25:177-84

Mecanismos inflamatorios en la formación de la placa de ateroma

Disfunción endotelial (VDE, VOP, A1x)



↑ de la permeabilidad endotelial a proteínas plasmáticas (LDL) y acúmulo en capa íntima endotelial (modificación y oxidación)



Estímulo inflamatorio endotelial



Expresión de proteínas de adhesión (ICAM, VCAM-1) y secreción de citocinas proinflamatorias (entre otras proteínas) como IL-1/6, TNFα, IFNγ

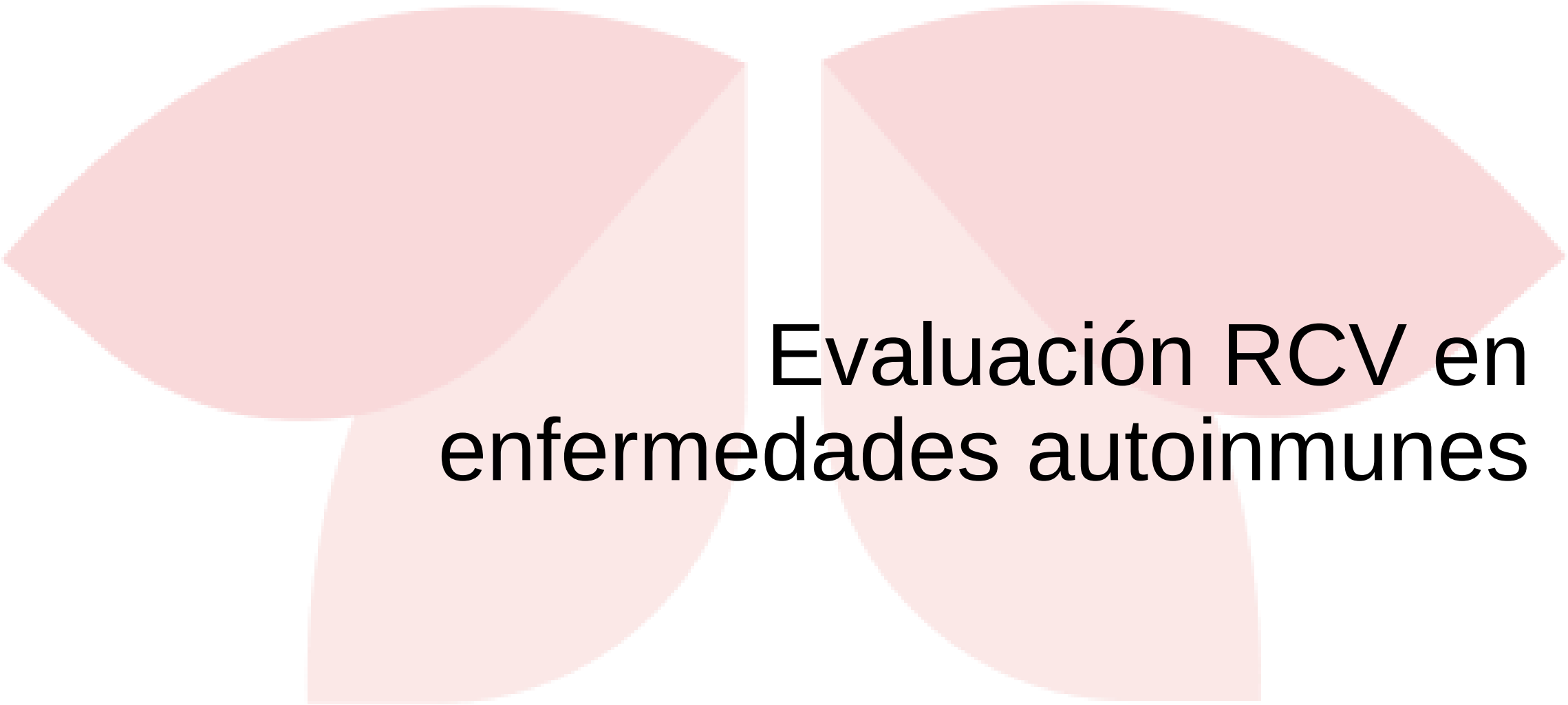


↑ GIM y estenosis de luz vascular

McLaren et al. Prog Lipid Res. 2011 Oct;50(4):331-47

X. Li et al. J Mol Med (Berl). 2014 Apr;92:307-19

Arida A et al. Int J Mol Sci. 2018 Jul; 19(7): 1890



Evaluación RCV en enfermedades autoinmunes

Evaluación RCV en EA

LES:

- Tº evol de enfermedad
- Asociación Ab antifosfolípido

Esclerodermia:

- Edad
- Tº evol de enfermedad
- Grado de afectación cutánea

Sd Sjögren:

- Tº evol enfermedad
- Daño de enfermedad
- HTA y DL
- Tumefacción parotídea
- Afectación extraglandular

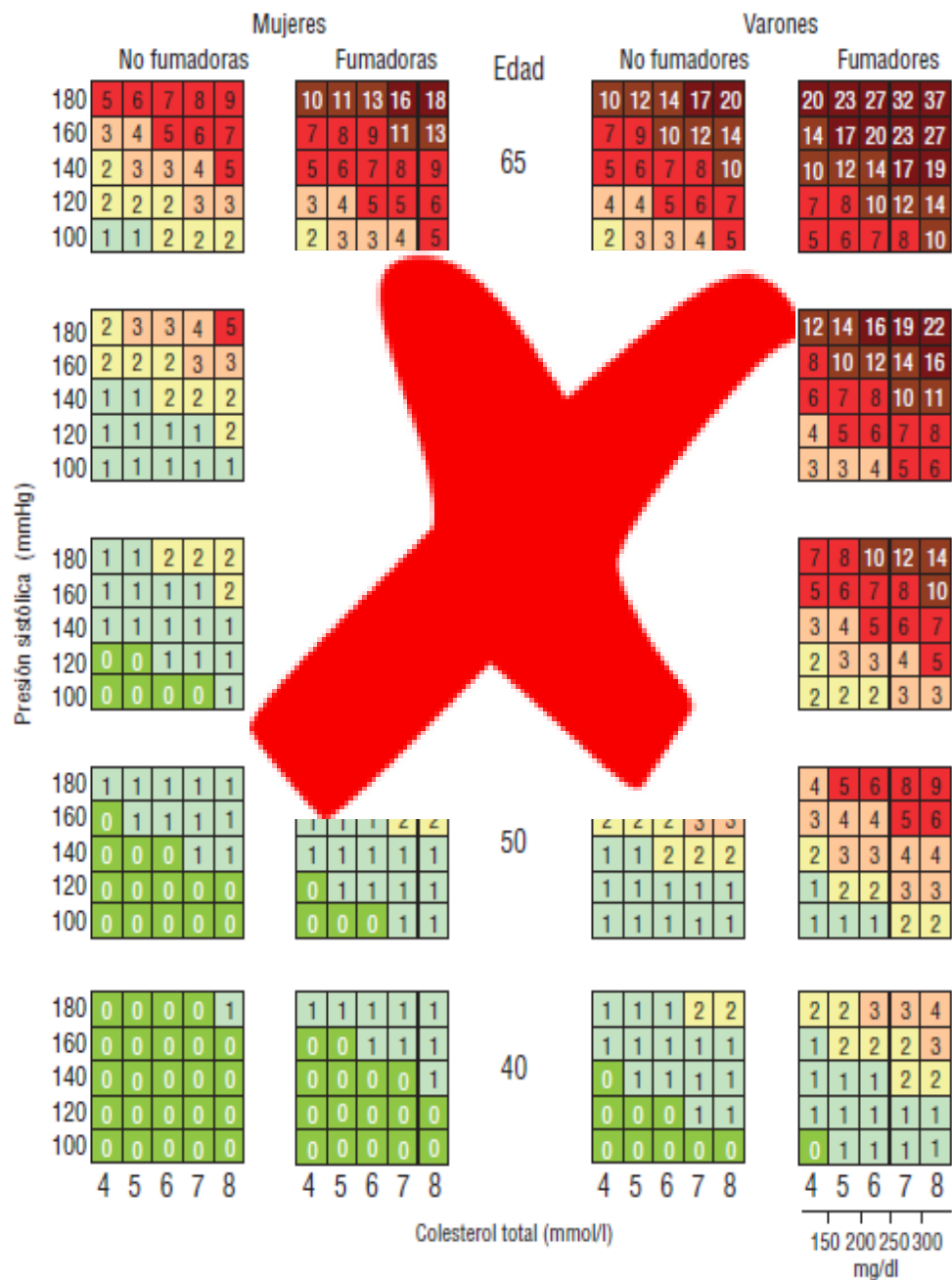
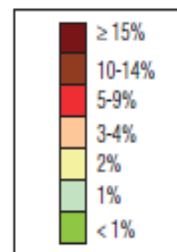


Tabla SCORE para países de bajo riesgo

Riesgo cardiovascular en 10 años



Evaluación RCV en EA

- Criterios analíticos:
 - Perfil lipídico
 - Determinación parámetros inflamatorios: PCRus, homocisteína, complemento
 - Técnicas inmunológicas: AntiRo/la, IgG circulante, APS, DNA
 - Moléculas de adhesión (ICAM-1/3, VCAM)

Diagnóstico de daño vascular subclínico

Daño funcional no invasivo:

- Vasodilatación dependiente de endotelio (VDE)
- Determinación de rigidez arterial:
 - VOP
 - Alx

Daño estructural:

- Ecografía (carotídea +/- femoral):
 - GIM (diferentes técnicas: manual, radiofrecuencia)
 - Presencia y cuantificación de placa de ateroma
- Índice tobillo-brazo



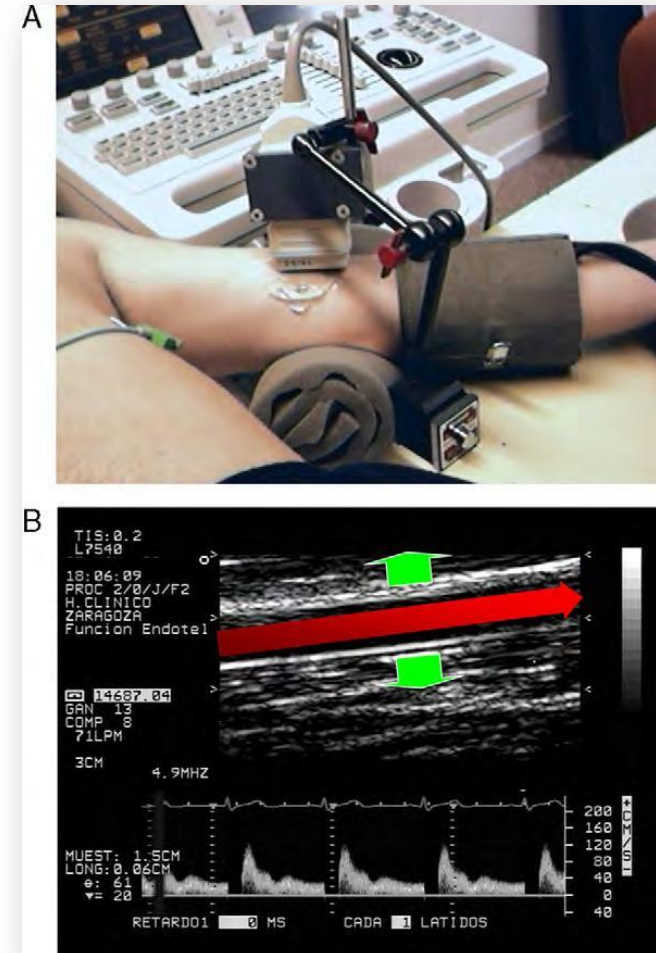
Diagnóstico de daño funcional

Vasodilatación dependiente de endotelio

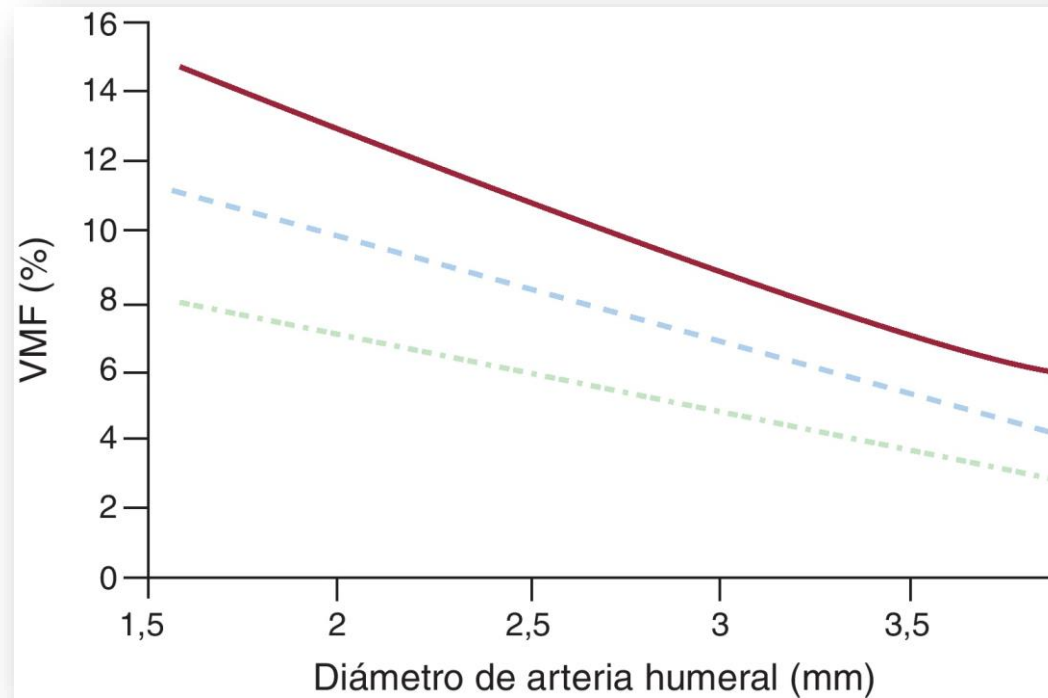
- Medida de función endotelial dependiente de ON
- VDE se correlaciona con la progresión de la enfermedad preclínica en la arteria carótida

Vasodilatación dependiente de endotelio

1. Isquemia mediante un manguito neumático, colocado en el antebrazo, distalmente a la zona de visualización mediante ecografía, e hinchado a una presión suprasistólica durante 5 min.
2. Al deshinchar el manguito, gracias a la acción del ON, se produce una vasodilatación.
3. Finalmente, se mide la VDE como porcentaje de cambio del diámetro de la arteria humeral entre la situación basal y el aumento máximo del diámetro.



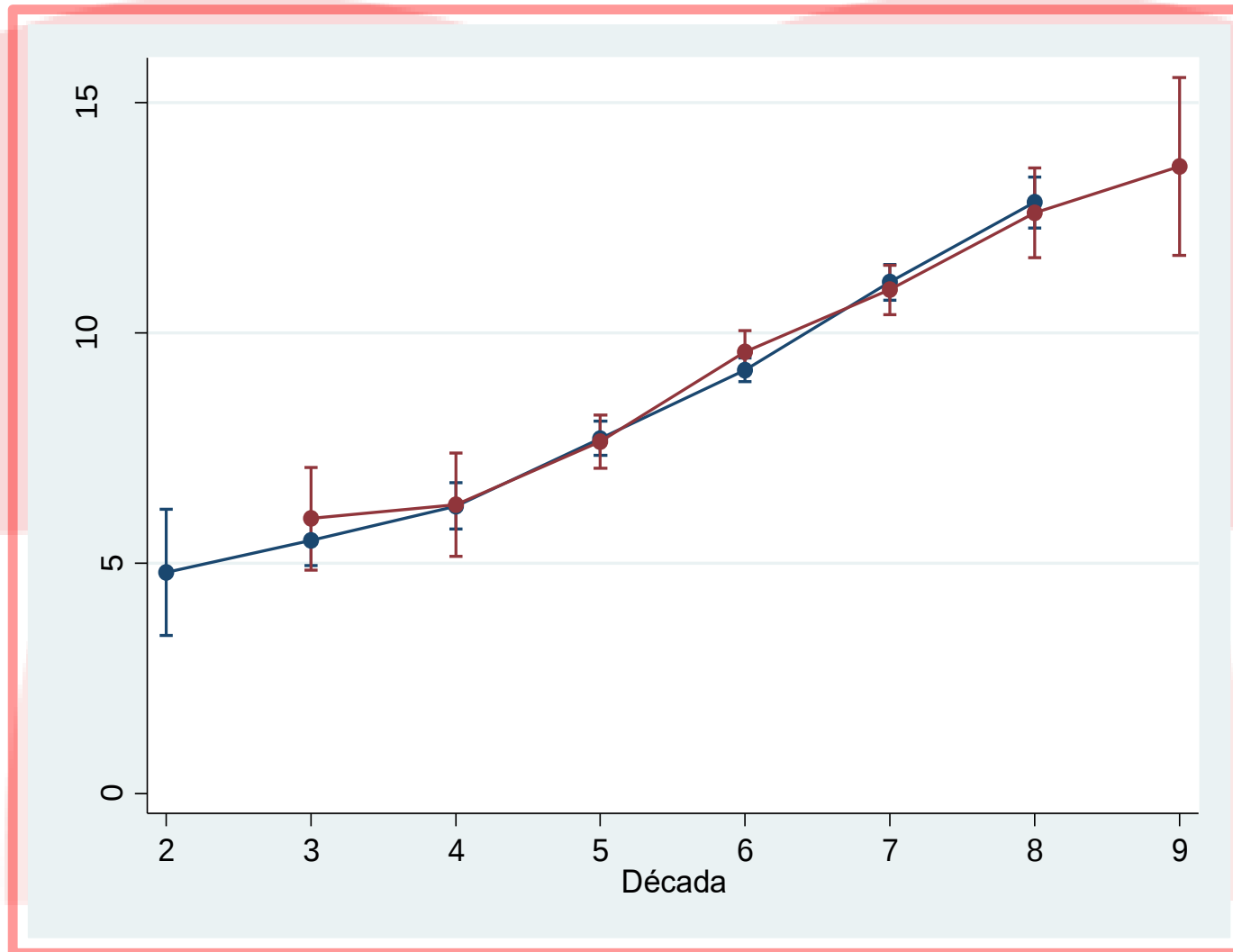
VDE: Nomograma

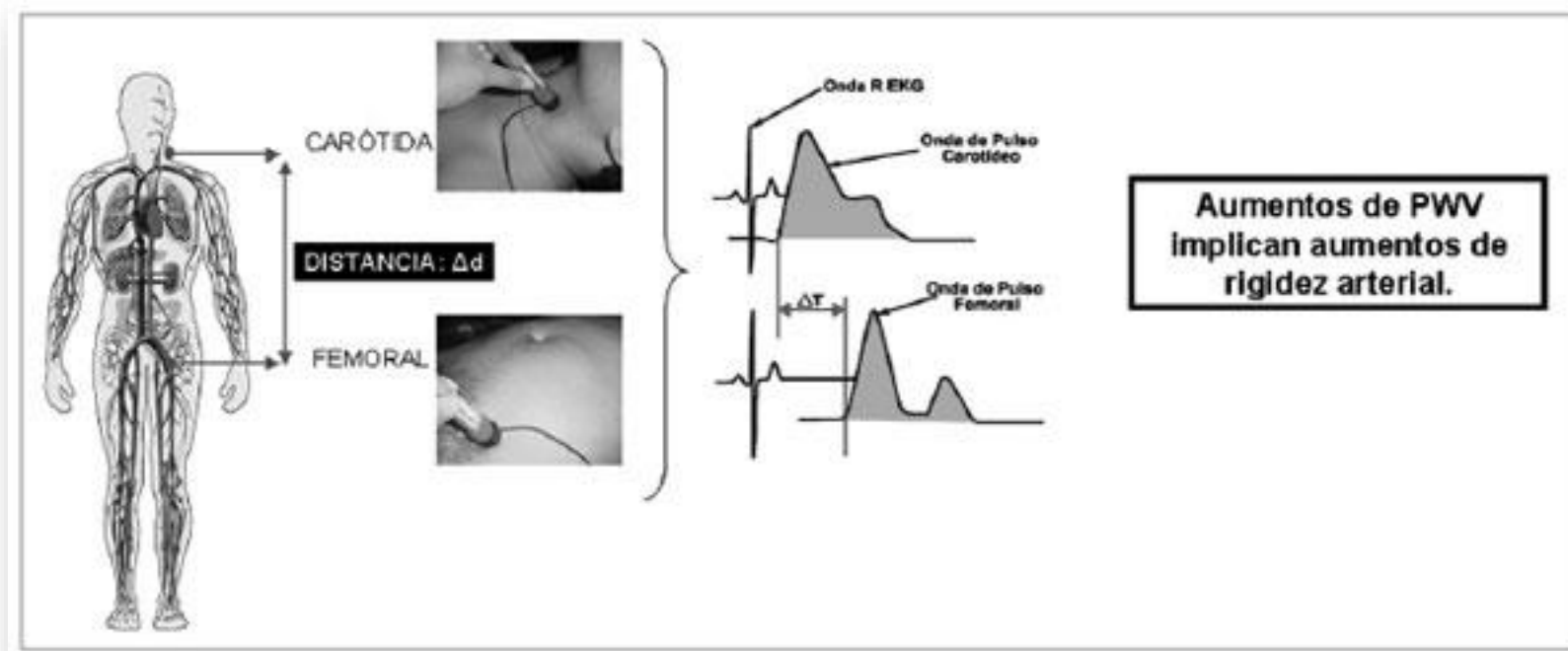
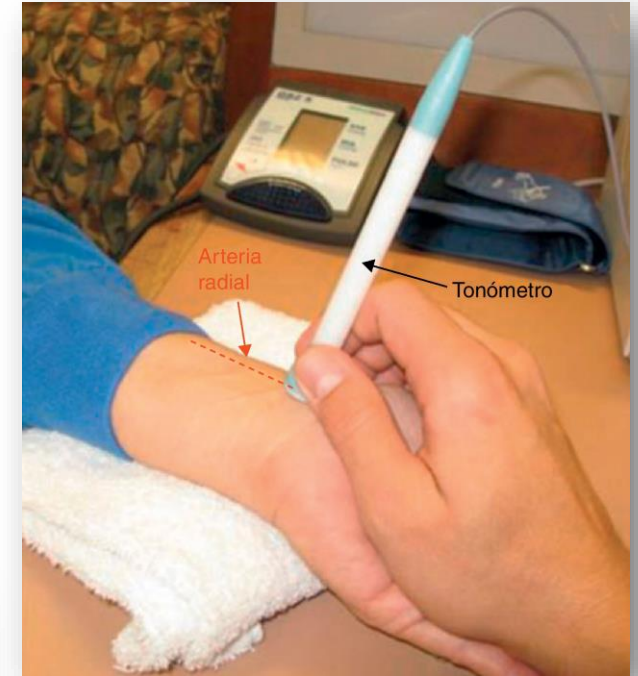


VOP

- Evalúa propiedades funcionales vasculares
- Medida directa de rigidez arterial (patrón oro): Velocidad a la que viaja la onda de pulso de un punto anatómico a otro: A mayor velocidad, mayor rigidez
- VOP > 10 m/s lesión de órgano diana
- Predicción de eventos CV y mortalidad CV
- Métodos de medición: Automatizados
 - tonometría por aplanamiento
 - oscilometría

VOP





Detección de daño vascular

Hypertension Management													
ID del paciente: 545620							Nacido: 21-jun-1953						
Apellidos: albert sement							Peso: 64,0kg						
Nombre: rosa luisa							Tamaño: 153cm						
Calle:							Sexo: Mujer						
Domicilio:							Correo electrónico:						
Teléfono:							Planta/Habitación:						
Tabla							24h ABDM						
							Inicio: 20/06/2013 13:18						
							Fin: 20/06/2013 13:23						
N.º	Fecha	Hora	Sist.	TAM	Diast.	FC	cSis	cDia	Alx@	GC	VOP	Resist	#
1	20/06/13	13:18	172	136	103	88	164	106	40	8,8	8,8	1,2	0
2	20/06/13	13:20	180	128	88	88	148	100	38	8,3	8,6	1,2	
3	20/06/13	13:23	188	128	86	83	167	87	38	6,7	10,0	1,4	0
#Comentario													
0: Inicio de una medición manual													

Aix

- Variable indirecta de rigidez arterial
- Calculado a partir de análisis de onda de pulso: menos robusto que VOP
- Relación lineal con la rigidez arterial hasta 50-55 años
- No hay valores de normalidad
- Predictor de eventos CV

Detección de daño vascular: Alx

$Alx = \text{Presión de aumento} / \text{Presión de pulso}$

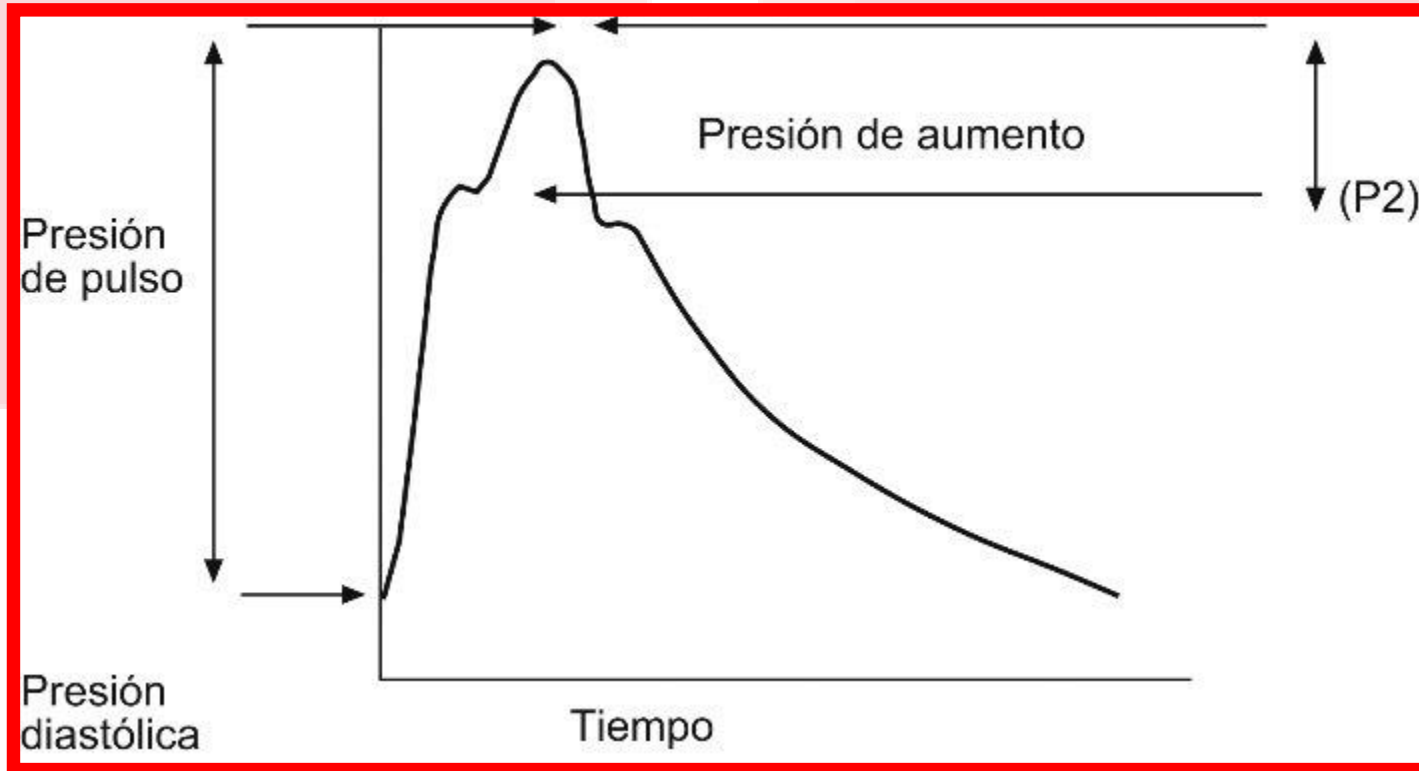
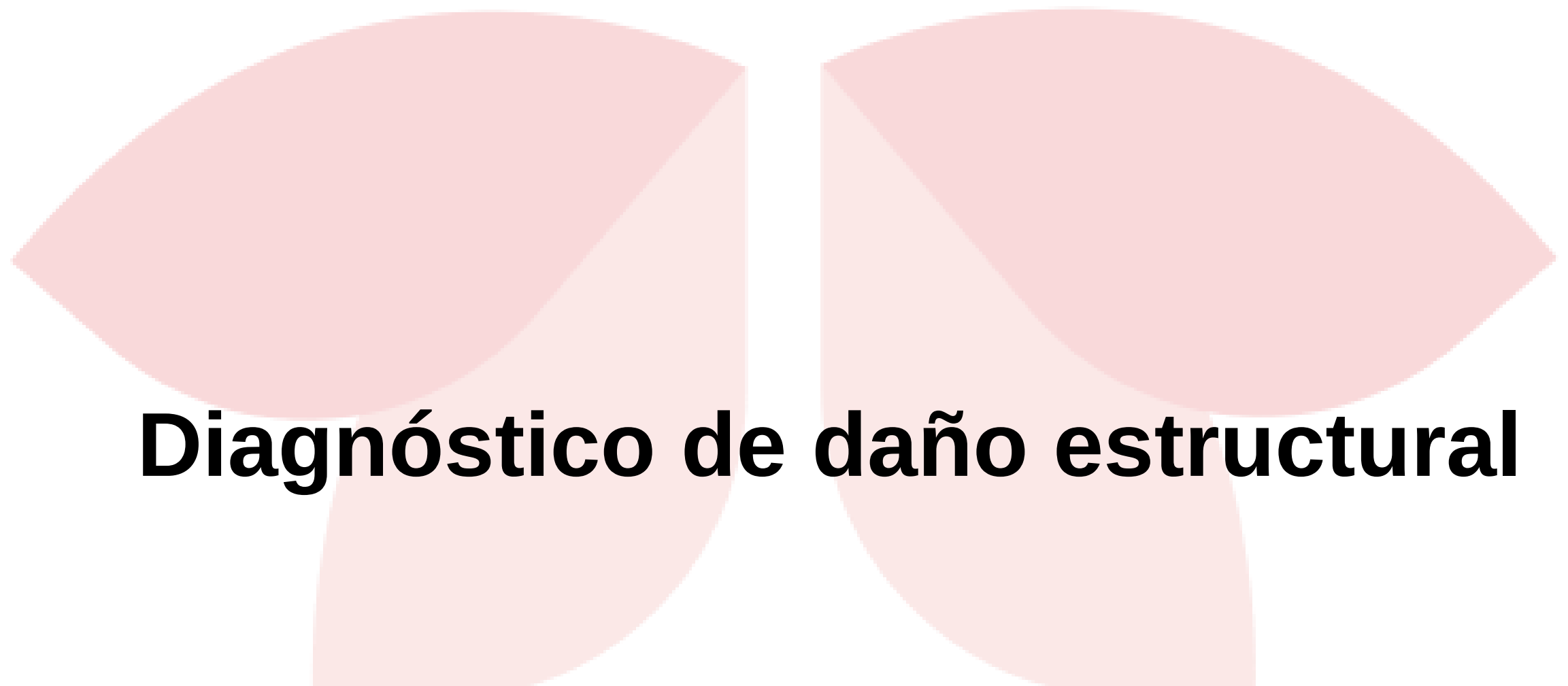


Imagen tomada de Laurent S. Cockcroft J. Central aortic blood pressure. Elsevier. Laboratorios Servier, 2008





Diagnóstico de daño estructural

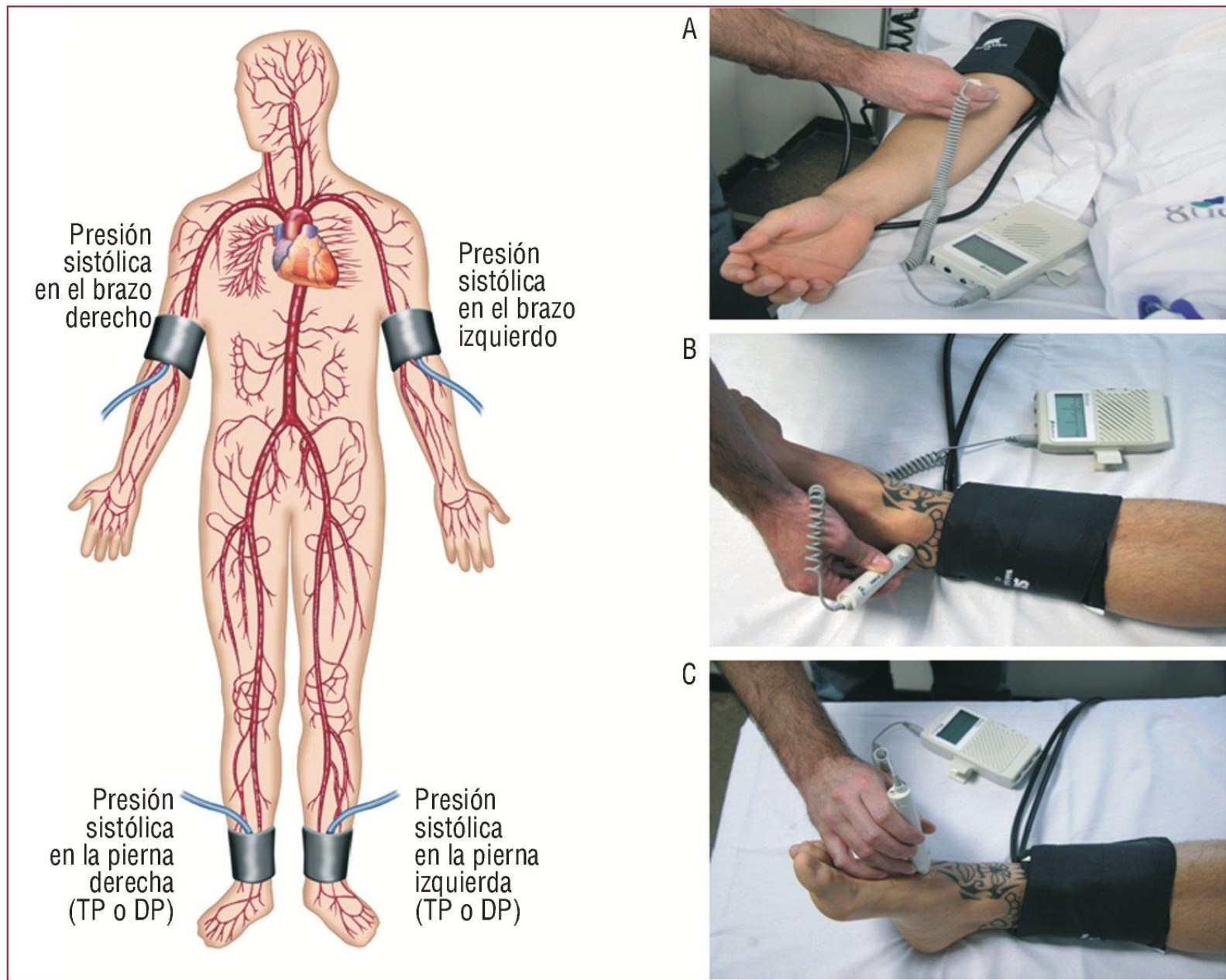
Índice tobillo-brazo

- Método simple, preciso, reproducible y barato para el estudio de cribaje de la enfermedad AE periférica en la consulta médica.
- Precisa de un esfigmomanómetro convencional, una sonda de Doppler continuo manual y gel conductor.
- Determina estenosis vascular
- Correlación con enfermedad arterial periférica y morbimortalidad cardiovascular

Índice tobillo-brazo

1. Paciente en decúbito 5-10'
2. Determinación de la presión sistólica en las arterias braquial, tibial posterior y dorsal del pie de las cuatro extremidades
3. ITB = presión arterial sistólica máxima en el tobillo o el pie / presión arterial sistólica máxima en el brazo

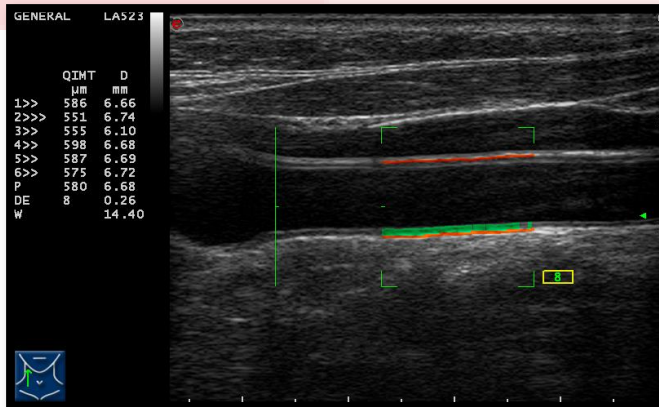
- ITB > 1,3: vaso no compresible (calcificado).
- ITB 1-1,29: normal.
- ITB 0,91-0,99: resultado equívoco.
- ITB 0,41-0,89: enfermedad arterial periférica ligera-moderada.
- ITB 0-0,4: enfermedad arterial periférica grave.



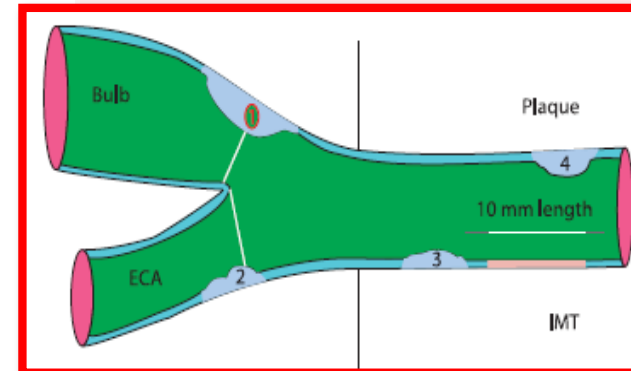
Ecografía carotídea

- Realizada por explorador entrenado
- Ecógrafo con sonda lineal
- Consenso Mannheim
- Determinación:

GIMc:



Presencia y cuantificación placa de ateroma:



Placa ateroma:

>0,5mm

>50% grosor circundante

>estenosis lumen 0,5mm

Naredo et al. 2013 ; Naredo et al. 2011 ; Schreuder et al. 2009

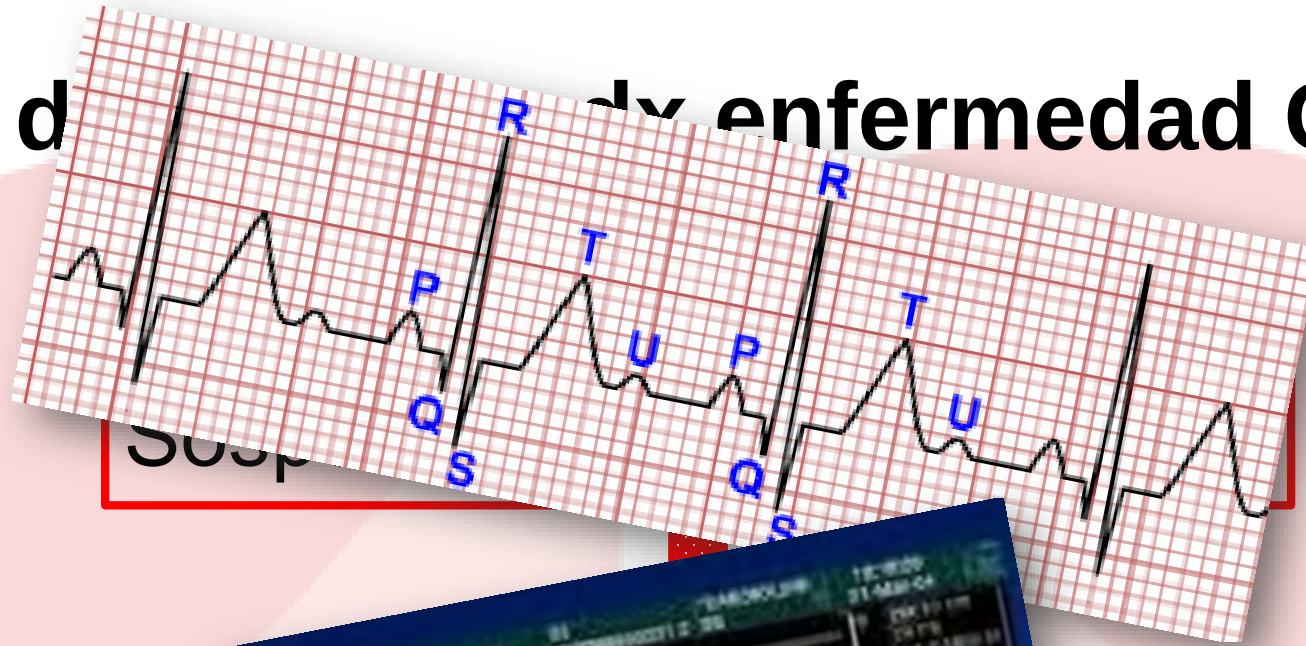
Touboul et al. 2004

Métodos diagnósticos enfermedad CV en LES

- Ecografía carotídea:
 - Incremento CIMT
 - Determinar presencia de placa de ateroma
 - Asociación entre FRCV y LES con la presencia de CIMT elevado
- Ecocardiografía:
 - Pericarditis
 - Alteraciones valvulares
 - ↑ diámetro aurícula izquierda (AI)
 - ↑ diámetro ventrículo izquierdo (VI) en diástole
 - ↑ masa VI
 - ↓ función sistólica/diastólica VI

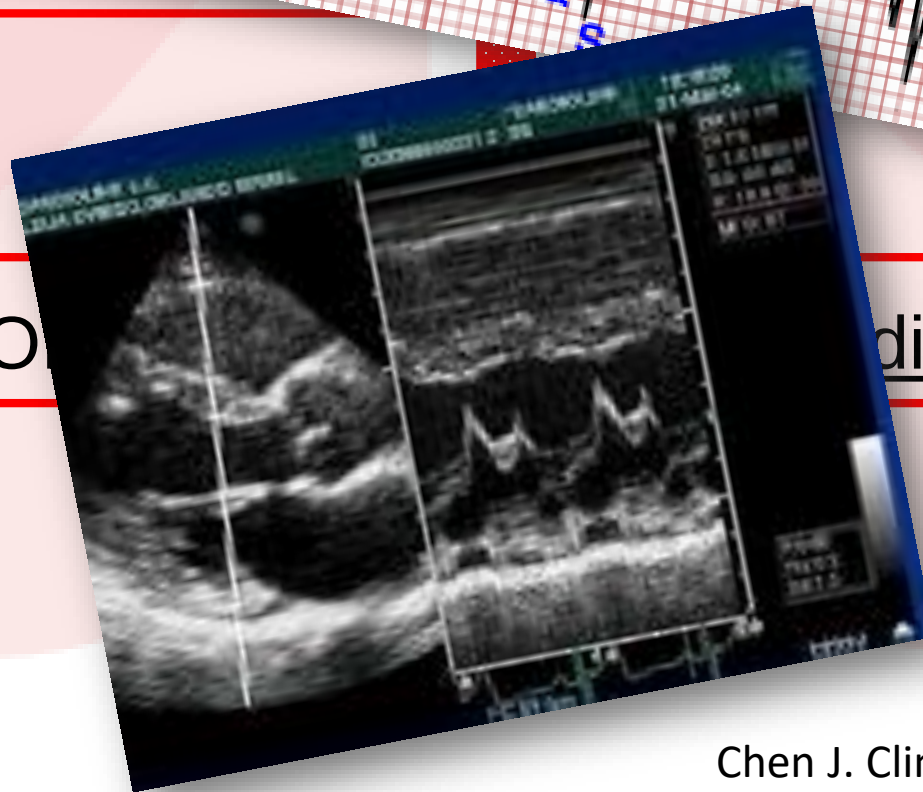
Alteraciones funcionales y estructurales

Propuesta de estudio de enfermedad CV en LES



➤ PRO

diografía



Propuesta diagnóstica dx enfermedad CV en LES

➤ ECG + ecocardiografía

¿Hallazgos no concluyentes y
síntomas cardíacos persistentes?

¿Exploraciones normales?

Plantear RM cardíaca:

- descartar inflamación miocárdica,
- disfunción diast/sist,
- alteración de la difusión y/o fibrosis

Esclerodermia

- Guías europeas de manejo CV: recomiendan considerar los pacientes con patología inflamatoria crónica con RCV INTERMEDIO y medir en pacientes adultos asintomáticos con y sin FRCV:
 - cIMT
 - Índice tobillo-brazo
 - Parámetros de rigidez (VOP, Alx): Ayudan a tomar decisiones terapéuticas en individuos con diferentes riesgos CV > ↑rigidez, peor pronóstico de enfermedad y enfermedad con progresión más severa.

Esclerodermia: propuesta valoración CV

- Capilaroscopia: al inicio y anual
- Ecografía carotídea: Al inicio
 - Normal: cada 5 años
 - Patológica: anual
- Índice tobillo-brazo: Al inicio de la enfermedad y cada 5 años.
 - Realizar más exploraciones según las características de los hallazgos.
- Valorar VOP, VDE/VIE
- Laboratorio: PCRus, perfil lipídico > cálculo RCV según Scores

Conclusiones

- RCV elevado en EAS
- Importante controlar los FRCV clásicos: HTA, DL, DM, sd Metabólico/obesidad
- **IMPORTANTE DETERMINAR DAÑO ORGÁNICO** para determinar RCV
 - Daño estructural: ecografía carotídea, índice tobillo-brazo, ecocardiografía
 - Daño funcional: ECG, ecocardiografía, VDE, VOP, Alx,

DAÑO ORGÁNICO > MORTALIDAD CV



Muchas gracias