



1

de 11



Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK



Nathalie Conrad, Geert Verbeke, Geert Molenberghs, Laura Goetschalckx, Thomas Callender, Geraldine Cambridge, Justin C Mason, Kazem Rahimi, John J V McMurray, Jan Y Verbakel

Summary

Background Some autoimmune diseases are associated with an increased risk of cardiovascular disease. We aimed to determine whether or not this is true, and to what extent, for a broad range of autoimmune conditions.

Methods In this population-based study, we used linked primary and secondary care records from the Clinical Practice Research Datalink (CPRD), GOLD and Aurum datasets, to assemble a cohort of individuals across the UK who were newly diagnosed with any of 19 autoimmune diseases between Jan 1, 2000, and Dec 31, 2017, younger than 80 years at diagnosis, and free of cardiovascular diseases up to 12 months after diagnosis. We also assembled a matched cohort with up to five individuals matched on age, sex, socioeconomic status, region, and calendar year, who were free of autoimmune disease and free of cardiovascular diseases up to 12 months after study entry. Both cohorts were followed up until June 30, 2019. We investigated the incidence of 12 cardiovascular outcomes and used Cox proportional hazards models to examine differences in patients with and without autoimmune diseases.

Findings Of 22 009 375 individuals identified from the CPRD databases, we identified 446 449 eligible individuals with autoimmune diseases and 2 102 830 matched controls. In the autoimmune cohort, mean age at diagnosis was 46·2 years (SD 19·8), and 2 714 10 (60·8%) were women and 1 750 39 (39·2%) were men. 68 413 (15·3%) people with and 231 410 (11·0%) without autoimmune diseases developed incident cardiovascular disease during a median of 6·2 years (IQR 2·7–10·8) of follow-up. The incidence rate of cardiovascular disease was 23·3 events per 1000 patient-years among patients with autoimmune disease and 15·0 events per 1000 patient-years among those without an

Lancet 2022; 400: 733–43

Published Online

August 27, 2022

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01349-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01349-6)

See [Comment](#) page 708

EPI-Centre, Academic Centre for General Practice, Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven, Leuven, Belgium (N Conrad PhD, L Goetschalckx MSc, J Y Verbakel PhD); Interuniversity Institute for Biostatistics and statistical Bioinformatics (I-BioStat), Hasselt University and KU Leuven, Leuven, Belgium (Prof G Verbeke PhD, Prof G Molenberghs PhD); Department of Respiratory

Cardiovascular Morbidity and Mortality in Women Diagnosed With Rheumatoid Arthritis

Solomon, Daniel H. MD, MPH; Karlson, Elizabeth W. MD et al (

Circulation. 2003;107:1303-1307).

En esta gran cohorte prospectiva de mujeres, las participantes con artritis reumatoide tuvieron un riesgo significativamente mayor de infarto de miocardio pero no de accidente cerebrovascular en comparación con las que no tenían artritis reumatoide. Si se confirman estos datos, se deben probar estrategias agresivas de prevención de la enfermedad coronaria para personas con artritis reumatoide.

Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis

Joel M. Gelfand, MD, MSCE Andrea L. Neimann, et al

JAMA. 2006;296:1735-1741

La psoriasis puede conferir un riesgo independiente de IM. El RR fue mayor en pacientes jóvenes con psoriasis grave.

Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications

Bryant R England,^{1 2} Geoffrey M Thiele,^{1 2} Daniel R Anderson,³ Ted R Mikuls^{1 2}

BMJ 2018;361:k1036

- La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por un exceso de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular. Los mecanismos que vinculan la artritis reumatoide y la enfermedad cardiovascular incluyen mediadores inflamatorios compartidos, modificaciones postraduccionales de péptidos/proteínas y respuestas inmunitarias posteriores, alteraciones en la composición y función de las lipoproteínas, aumento del estrés oxidativo y disfunción endotelial. A pesar de una comprensión cada vez mayor de estos mecanismos y su compleja interacción con los factores de riesgo cardiovascular convencionales, aún se desconocen los enfoques óptimos de estratificación del riesgo, prevención y tratamiento en el contexto de la artritis reumatoide.

Un enfoque multifacético para reducir la carga que suponen las enfermedades cardiovasculares requiere una gestión óptima de los factores de riesgo tradicionales además de los intrínsecos a la artritis reumatoide, como el aumento de la actividad de la enfermedad.

Los tratamientos para la artritis reumatoide parecen ejercer efectos diferenciales sobre el riesgo cardiovascular, así como los mecanismos que vinculan estas condiciones. Se necesita más investigación para establecer si existen terapias preferenciales para la artritis reumatoide en términos de prevención de enfermedades cardiovasculares. En última instancia, comprender los mecanismos únicos de la enfermedad cardiovascular en la artritis reumatoide ayudará en la estratificación del riesgo y en la identificación de nuevos objetivos para una reducción significativa del riesgo cardiovascular en esta población de pacientes.

Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial

Paul M Ridker Prof, Dr, Eleanor Danielson MIA, et al

Lancet, The, 2009-04-04, Volumen 373, Número 9670, Páginas 1175-1182,

- El ensayo de prevención primaria JUPITER encontró que la terapia con estatinas reduce los eventos cardiovasculares adversos mayores en un 44% y la mortalidad total en un 20% en ausencia de hiperlipidemia, incluso cuando el único marcador de riesgo discernible era un nivel elevado de proteína C reactiva de alta sensibilidad

Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial.

Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et. Al

Lancet 2018; 391: pp. 319-328.

- ▶ El ensayo CANTOS en 2017 proporcionó una prueba de principio de que la terapia antiinflamatoria dirigida a través de la inhibición de la interleucina (IL)-1b puede reducir significativamente los eventos vasculares.



* Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction.

Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et. al.:

N Engl J Med 2019; 381: pp. 2497-2505

* Colchicine in patients with chronic coronary disease.

Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et. al.:

N Engl J Med 2020; 383: pp. 1838-1847.

- ▶ La colchicina tiene eficacia en la aterosclerosis crónica y después de un infarto de miocardio reciente.

Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events

Paul M Ridker, M.D., Brendan M. et al.

N Engl J Med 2019; 380:752-762

Entre los pacientes con aterosclerosis estable, el metotrexato en dosis bajas no redujo los niveles de interleucina-1 β , interleucina-6 o proteína C reactiva y no dio lugar a menos eventos cardiovasculares que el placebo.

Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Kaspar Broch MD, PhD* Anne Kristine Anstensrud MD

Journal of the American College of Cardiology Volume 77, Issue 15, 20 April 2021, Pages 1845-1855

- Tocilizumab aumentó el rescate miocárdico en pacientes con IAMCEST agudo. (Evaluación del efecto del tratamiento anti-IL-6 en el infarto de miocardio)

IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial.

Ridker PM, Devalaraja M, et al.

Lancet 2021; 397: pp. 2060-2069.

Ziltivekimab redujo notablemente los biomarcadores de inflamación y trombosis relevantes para la aterosclerosis. Sobre la base de estos datos, un ensayo de resultados cardiovasculares a gran escala investigará el efecto de ziltivekimab en pacientes con enfermedad renal crónica, aumento de la PCR de alta sensibilidad y enfermedad cardiovascular establecida.

The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction

Stefano Toldo & Antonio Abbate

Nature Reviews Cardiology volume 15, pages203-214 (2018)

- En esta revisión, se resumen las pruebas que apoyan el valor terapéutico de las estrategias dirigidas al inflammasoma NLRP3 en modelos experimentales, y los datos que apoyan la función del inflammasoma NLRP3 en el IAM y sus consecuencias sobre el remodelado cardíaco adverso, la disfunción sistólica mediada por citoquinas y la insuficiencia cardíaca.



Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK



Nathalie Conrad, Geert Verbeke, Geert Molenberghs, Laura Goetschalckx, Thomas Callender, Geraldine Cambridge, Justin C Mason, Kazem Rahimi, John J V McMurray, Jan Y Verbakel

Summary

Background Some autoimmune diseases are associated with an increased risk of cardiovascular disease. We aimed to determine whether or not this is true, and to what extent, for a broad range of autoimmune conditions.

Methods In this population-based study, we used linked primary and secondary care records from the Clinical Practice Research Datalink (CPRD), GOLD and Aurum datasets, to assemble a cohort of individuals across the UK who were newly diagnosed with any of 19 autoimmune diseases between Jan 1, 2000, and Dec 31, 2017, younger than 80 years at diagnosis, and free of cardiovascular diseases up to 12 months after diagnosis. We also assembled a matched cohort with up to five individuals matched on age, sex, socioeconomic status, region, and calendar year, who were free of autoimmune disease and free of cardiovascular diseases up to 12 months after study entry. Both cohorts were followed up until June 30, 2019. We investigated the incidence of 12 cardiovascular outcomes and used Cox proportional hazards models to examine differences in patients with and without autoimmune diseases.

Findings Of 22 009 375 individuals identified from the CPRD databases, we identified 446 449 eligible individuals with autoimmune diseases and 2 102 830 matched controls. In the autoimmune cohort, mean age at diagnosis was 46·2 years (SD 19·8), and 271 410 (60·8%) were women and 175 039 (39·2%) were men. 68 413 (15·3%) people with and 231 410 (11·0%) without autoimmune diseases developed incident cardiovascular disease during a median of 6·2 years (IQR 2·7–10·8) of follow-up. The incidence rate of cardiovascular disease was 23·3 events per 1000 patient-years among patients with autoimmune disease and 15·0 events per 1000 patient-years among those without an

Lancet 2022; 400: 733–43

Published Online

August 27, 2022

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01349-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01349-6)

See [Comment](#) page 708

EPI-Centre, Academic Centre

for General Practice,

Department of Public Health

and Primary Care, KU Leuven,

Leuven, Belgium

(N Conrad PhD,

L Goetschalckx MSc,

J Y Verbakel PhD);

Interuniversity Institute for

Biostatistics and statistical

Bioinformatics (I-BioStat),

Hasselt University and KU

Leuven, Leuven, Belgium

(Prof G Verbeke PhD,

Prof G Molenberghs PhD);

Department of Respiratory

Introducción (1)

- ▶ Algunas enfermedades autoinmunes (EA) se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular...
- ▶ ...aumentando la mortalidad y la morbilidad
- ▶ Por inflamación crónica, citoquinas proinflamatorias y la presencia de anticuerpos
- ▶ Es común a una variedad de enfermedades inflamatorias que afectan al 5-9% de la población mundial
- ▶ Aún no estudiados o en debate la contribución de las enfermedades individuales al riesgo, la interacción con los factores de riesgo tradicionales y los mecanismos subyacentes
- ▶ Sí se han estudiado en cohortes pequeñas, escaso tiempo de seguimiento o con pequeño número de eventos cardiovasculares...
- ▶ Se confiaba en los biomarcadores como método de estudios de los mecanismos y el desarrollo de los tratamientos

Introducción (2)

- ▶ No hay estudios a gran escala sobre la asociación de las condiciones inflamatorias y los propios eventos...
- ▶ ... por lo que no hay evidencias para incardinarlas en las guías de prevención
- ▶ Las más estudiadas: la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico
- ▶ Hay que tener en cuenta que también hay afectaciones en el endocardio, miocardio y tejidos de conducción y en vasos no sólo en las coronarias

Métodos (1)

- ▶ Parten de bases de datos CPRD que aporta datos de aproximadamente el 20% de la población del Reino Unido (Atención Primaria) y los vinculan a los episodios hospitalarios (Atención Secundaria) y a los sistemas de recogida de certificados de defunción
- ▶ Período desde el 1 de enero de 2000 al 30 de junio de 2019
- ▶ Datos sobre 19 enfermedades autoinmunes
- ▶ Menores de 80 años
- ▶ Sin enfermedad cardiovascular hasta doce meses después de haberse documentado la enfermedad autoimmune (para minimizar los riesgos de casualidad inversa)

Métodos (2)

- ▶ Para comparación: grupo de hasta cinco personas emparejadas por edad, año natural, sexo, estatus socioeconómico, región
- ▶ Selección aleatoria entre la población que está libre de enfermedades autoinmunes
- ▶ Covariables para tener en cuenta los factores de riesgo cardiovascular
 - ▶ Tensión arterial
 - ▶ Tabaquismo
 - ▶ Niveles de colesterol
 - ▶ Índice de masa corporal
 - ▶ Diabetes mellitus tipo 2
 - ▶ La medida más reciente dentro de los dos años anteriores a la fecha de indexación
- ▶ También se extrajo información sobre terapias de prevención cardiovascular

Métodos (3)

► 12 condiciones de enfermedad cardiovascular:

- aneurisma aórtico, fibrilación y aleteo auricular, arritmias supraventriculares, enfermedad del sistema de conducción, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, miocarditis y pericarditis (de origen no infeccioso), enfermedad arterial periférica, endocarditis infecciosa, ictus (isquémico y hemorrágico) o ataque isquémico transitorio, trastornos valvulares (excepto congénitos y reumáticos) y tromboembolismo venoso o embolismo pulmonar

Métodos (3)

► 19 enfermedades autoinmunes

- Enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, enfermedad celíaca, diabetes tipo 1, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), esclerosis múltiple, miastenia grave, anemia perniciosa , polimialgia reumática, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, vasculitis (que incluye arteritis temporal, arteritis de células gigantes, poliarteritis nodosa y vasculitis con anticuerpos positivos contra el citoplasma de neutrófilo) y vitíligo

Métodos (3)

- ▶ Punto final primario
 - ▶ Eventos cardiovasculares fatales y no fatales
- ▶ Las enfermedades consideradas de forma individual...
- ▶ ... y las consideradas como resultado compuesto de las 12 enfermedades cardiovasculares

Métodos (4)

- Sobre 22.009.375 de la base de datos
- Se quedan con 446.499 con enfermedad autoinmune...
- ... menores de 80 años
- ... sin enfermedad cardiovascular hasta un año después del diagnóstico de la enfermedad autoinmune

	Autoimmune disease cohort (n=446 449)	Matched control cohort (n=2 102 830)	Overall (N=2 549 279)
Age at index date, years	47.2 (19.8)	47.6 (19.7)	47.5 (19.7)
Sex			
Female	271 410 (60.8%)	1 283 478 (61.0%)	1 554 888 (61.0%)
Male	175 039 (39.2%)	819 352 (39.0%)	994 391 (39.0%)
Ethnicity			
White	362 791 (85.9%)	1 526 041 (83.8%)	1 888 832 (84.2%)
Other	59 550 (14.1%)	295 010 (16.2%)	354 560 (15.8%)
Missing	24 108 (5.4%)	281 779 (13.4%)	305 887 (12.0%)
Socioeconomic status quintile			
1 (least deprived)	100 276 (22.5%)	476 458 (22.7%)	576 734 (22.6%)
2	91 757 (20.6%)	433 519 (20.6%)	525 276 (20.6%)
3	88 470 (19.8%)	415 916 (19.8%)	504 386 (19.8%)
4	85 138 (19.1%)	398 967 (19.0%)	484 105 (19.0%)
5 (most deprived)	80 808 (18.1%)	377 970 (18.0%)	458 778 (18.0%)
Number of autoimmune diseases			
0	0	2 102 830 (100%)	2 102 830 (82.5%)
1	404 547 (90.6%)	0	404 547 (15.9%)
2	37 226 (8.3%)	0	37 226 (1.5%)
≥3	4676 (1.0%)	0	4676 (0.2%)
Time at risk, years	5.6 (2.4–9.9)	6.4 (2.8–11.3)	6.2 (2.7–10.8)
Systolic blood pressure, mm Hg			
Mean	130 (17.6)	130 (18.0)	130 (17.9)
Missing	160 466 (35.9%)	995 186 (47.3%)	1 155 652 (45.3%)
Diastolic blood pressure, mm Hg			
Mean	77.3 (10.1)	77.8 (9.87)	77.7 (9.92)
Missing	160 536 (36.0%)	995 255 (47.3%)	1 155 791 (45.3%)
BMI, kg/m ²			
Mean	27.9 (6.48)	27.1 (5.72)	27.3 (5.88)
Missing	267 125 (59.8%)	1 328 295 (63.2%)	1 595 420 (62.6%)
Cholesterol (total cholesterol to HDL ratio)			
Mean	3.78 (1.22)	3.78 (1.20)	3.78 (1.20)
Missing	339 607 (76.1%)	1 749 688 (83.2%)	2 089 295 (82.0%)
Smoking status			
Former smoker	60 403 (13.5%)	220 958 (10.5%)	281 361 (11.0%)
Never smoker	120 924 (27.1%)	577 478 (27.5%)	698 402 (27.4%)
Current smoker	61 787 (13.8%)	235 419 (11.2%)	297 206 (11.7%)
Missing	203 335 (45.5%)	1 068 975 (50.8%)	1 272 310 (49.9%)
Type 2 diabetes	31 252 (7.0%)	66 830 (3.2%)	98 082 (3.8%)
Cardiovascular prevention therapy			
Aspirin	37 824 (8.5%)	119 335 (5.7%)	157 159 (6.2%)
Statins	85 246 (19.1%)	275 873 (13.1%)	361 119 (14.2%)

Data are mean (SD), median (IQR), or n (%). For the autoimmune disease cohort, index date is defined as 12 months after incident diagnosis; for the matched control cohort, the index date was defined as the latest of the patient's practice registration date plus 12 months and the matched individual diagnosis date. For variables with missing data, we present summary statistics using observed values and the number and proportion of missing values (missing within 2 years before the index date). Socioeconomic status was defined as the Index of Multiple Deprivation 2015 quintile.

Table: Baseline characteristics of patients with incident autoimmune disease and matched control

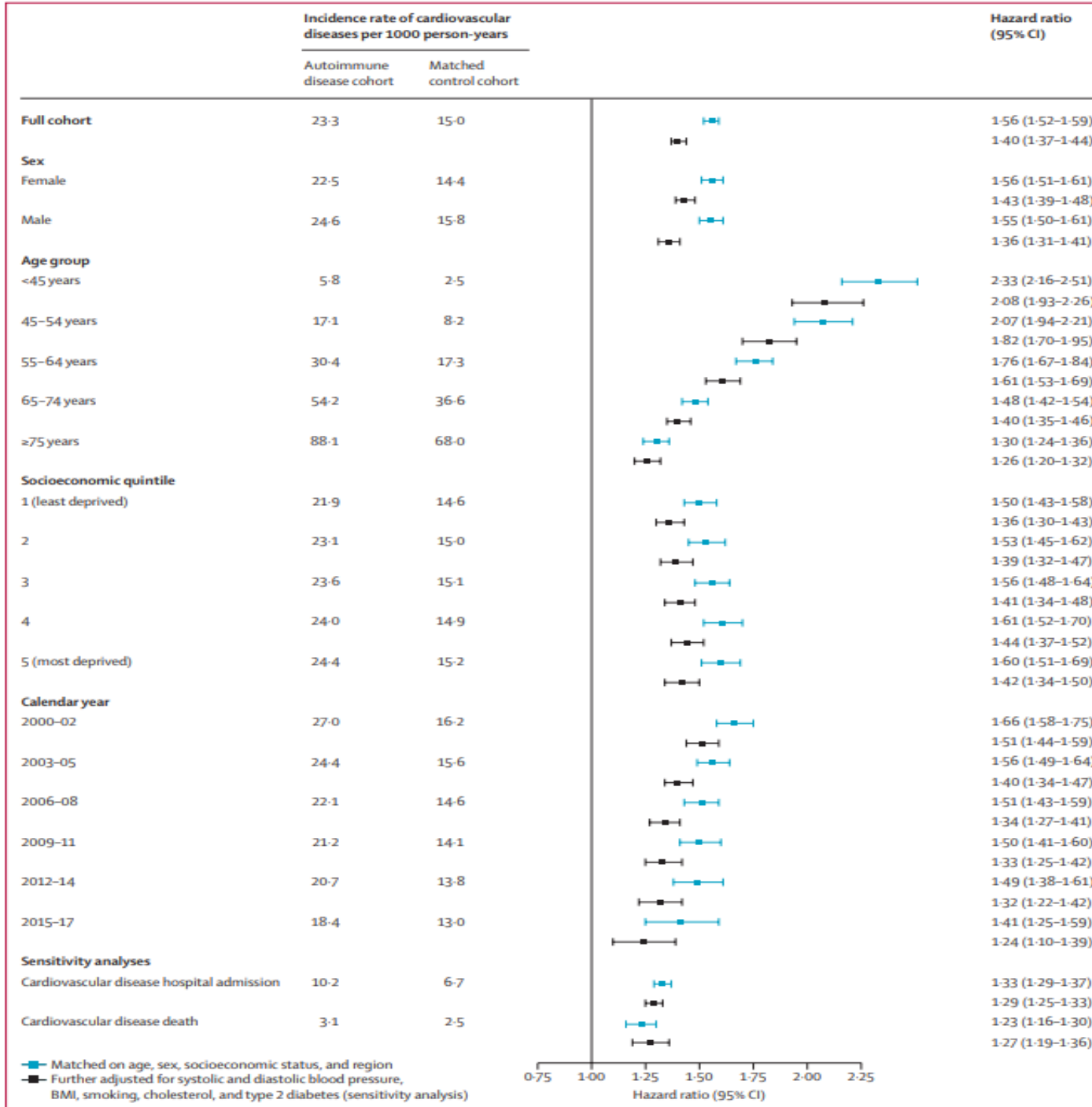


Figure 1: Incidence rates and hazard ratios of cardiovascular diseases among patients with autoimmune disease and matched controls

- ▶ El 15% de los que tenían enfermedad autoimmune...
- ▶ ... Y el 11% de los que no tenían enfermedad autoimmune:
 - ▶ Desarrollaron una enfermedad cardiovascular con una mediana de 6,2 años
- ▶ Tasa de incidencia de enfermedad cardiovascular
 - ▶ 23,3 eventos/1000 pacientes/año el de enfermedad autoimmune
 - ▶ 15 eventos/1000 pacientes/año en los de sin enfermedad autoimmune
- ▶ En todos los subgrupos
- ▶ Mayor riesgo en los más jóvenes
- ▶ Por igual en hombres y mujeres
- ▶ El exceso de riesgo se atenuó con un tiempo de seguimiento más largo pero sólo de forma pequeña
- ▶ Los de enfermedad autoimmune desarrollaron la enfermedad cardiovascular a una edad significativamente más joven (67,7/70,4)

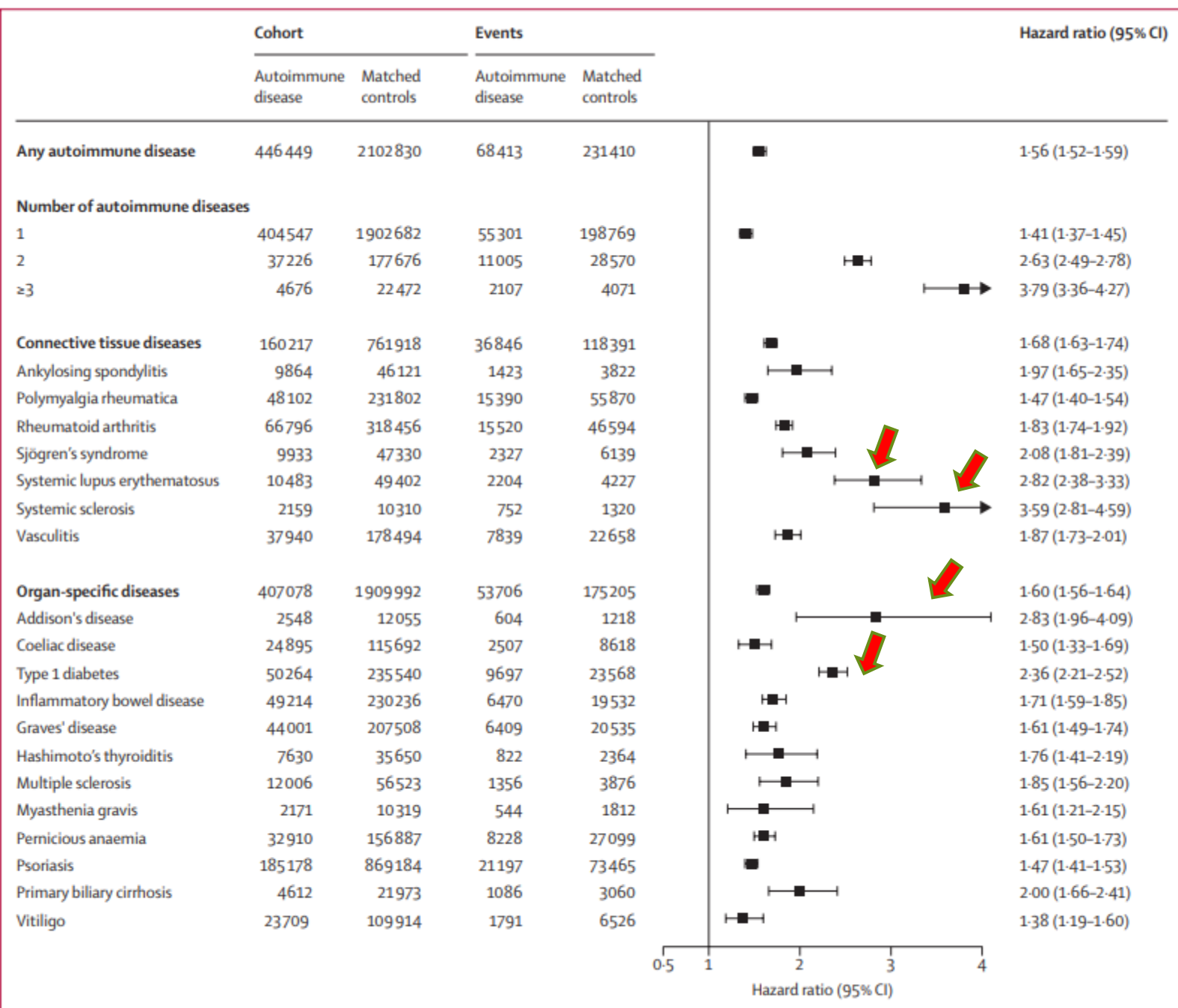
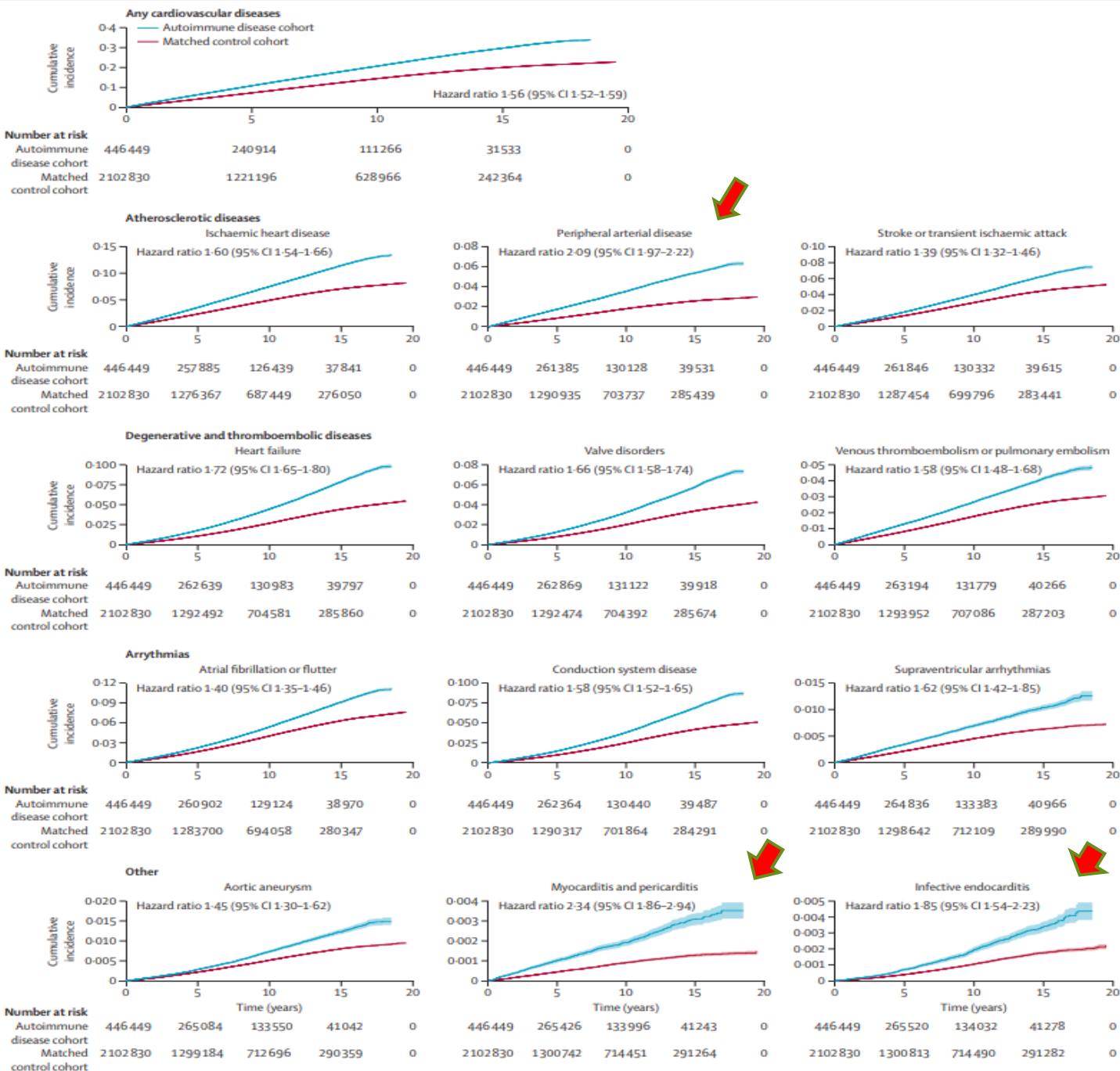


Figure 2: Hazard ratios for incident cardiovascular disease among patients with autoimmune diseases compared with matched controls, stratified by autoimmune disease

- ▶ Enfermedad autoinmune tuvieron un riesgo considerablemente mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular antes de los 65 años (HR 1,97)
- ▶ El 9,3% de los de enfermedad autoinmune tenían dos o más enfermedades y el riesgo aumentaba con ello
- ▶ Las enfermedades que más se asociaron fueron
 - ▶ Esclerosis sistémica
 - ▶ Enfermedad de Addison
 - ▶ Lupus eritematoso sistémico
 - ▶ Diabetes mellitus tipo 1



- ▶ La asociación entre enfermedad autoinmune y riesgo cardiovascular fue significativa para cada enfermedad cardiovascular individual y fue más alta para
 - ▶ Miocarditis y pericarditis
 - ▶ Arteriopatía periférica
 - ▶ Endocarditis infecciosa
- ▶ En los análisis de sensibilidad ajustados, los factores de riesgo tradicionales no parecían explicar las asociaciones observadas

- ▶ El ajuste por TA, colesterol, tabaquismo, IMXC y diabetes mellitus 1 solo atenuó levemente el exceso de riesgo relacionado con la EA
- ▶ La enfermedad autoimmune tuvo más ingresos y mortalidad cardiovascular
- ▶ Entre los 22.009. 375
 - ▶ 12,8% desarrollaron primeros eventos durante el estudio y ...
 - ▶ ...El 21% de ellos tenía antecedente personal de enfermedad autoimmune
 - ▶ La fracción de enfermedad cardiovascular en la población general atribuible a la enfermedad autoimmune fue del 6,3%

Discusión (1)

- ▶ Los resultados obtenidos concuerdan con estudios previos
- ▶ Riesgo similar en los afectos de enfermedad autoinmune a ...:
 - ▶ Aumento de 20 mg la tensión arterial sistólica
 - ▶ Aumento de 5 mg/kg el índice de masa corporal
 - ▶ Diabetes mellitus 2
- ▶ Como aumenta en todas: la autoinmunidad “per se” es el factor de riesgo más que las condiciones individuales, mayor de lo que se había reconocido previamente
- ▶ La enfermedad autoinmune se asocia a una enfermedad cardiovascular prematura

Discusión (2)

- ▶ Como no lo explicaron los factores de riesgo tradicionales cobra fuerza la hipótesis inflamatoria (estudios previos lo avalan)
- ▶ Según ello el tratamiento de esta inflamación lo mejoraría
- ▶ Las estatinas han mejorado los resultados cardiovasculares en presencia de marcadores de inflamación sin otros factores de riesgo asociados
 - ▶ Estudio Júpiter lo respalda
 - ▶ En este estudio hay tratamientos bajos con estatinas en EA

Discusión (3)

- ▶ El exceso de riesgo cardiovascular se reflejó en toda una gama de enfermedades cardiovasculares más allá de la enfermedad aterosclerótica, en las que la participación de la inflamación crónica está bien establecida.
- ▶ El riesgo de enfermedades cardíacas relacionadas con infecciones aumentó particularmente en la cohorte de enfermedades autoinmunes, posiblemente debido a los tratamientos de enfermedades autoinmunes, que podrían hacer que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones y sus consecuencias en el sistema cardiovascular

Discusión (4)

- ▶ El riesgo de enfermedades cardíacas inflamatorias, incluidas la pericarditis y la miocarditis, también aumentó sustancialmente en la cohorte de enfermedades autoinmunes, al igual que la tromboembolia venosa y la enfermedad cardíaca degenerativa, como los trastornos valvulares no reumáticos y la insuficiencia cardíaca.
- ▶ Los efectos potenciales de la autoinmunidad en la salud cardiovascular probablemente sean mucho más amplios de lo que se pensó originalmente, probablemente debido a los efectos sobre el tejido conectivo y los vasos pequeños, los cardiomiocitos y posiblemente algunos de los tratamientos comúnmente utilizados para tratar la autoinmunidad.
 - ▶ Más estudios sobre los efectos secundarios de los fármacos con que se tratan estas enfermedades y del balance riesgo beneficio de los mismos sobre la lesión de los órganos

Discusión (5)

- ▶ Las condiciones autoinmunes directamente asociadas con la inflamación, la patología mediada por autoanticuerpos y la disfunción endotelial, como el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis sistémica, se asociaron con la mayor riesgo cardiovascular global.
 - ▶ LES: los autoanticuerpos contra antígenos proteicos, ácidos nucleicos y lípidos complejos participan de diversas formas en el daño endotelial y la vasculitis asociados con los complejos inmunitarios, la trombocitopenia, la trombosis venosa o arterial y la interferencia con los perfiles de lípidos.
 - ▶ Muy localizados, como el vitíligo, que se limita en gran medida a la piel, parecían presentar menos riesgo para la salud cardiovascular, aunque aún más que en la cohorte emparejada

Discusión (6)

- ▶ ¿ las asociaciones observadas pueden deberse a una mayor atención médica en pacientes seguidos regularmente por una condición crónica ?
 - ▶ Análisis de sensibilidad mostraron que los pacientes con enfermedades autoinmunes tenían más probabilidades de ser ingresados en el hospital por motivos cardiovasculares y de morir por enfermedades cardiovasculares que los individuos de la cohorte de control emparejada
 - ▶ Concordancia de nuestros hallazgos con estudios independientes que no dependían de datos clínicos de rutina, explicaciones fisiopatológicas bien estudiadas y la reducción de eventos cardiovasculares observada en un ensayo reciente de medicamentos antiinflamatorios
 - ▶ Apoyo adicional de que es poco probable que nuestros resultados se deban únicamente a una mayor atención médica

Fortalezas

- ▶ Cohorte grande y representativa de atención primaria y secundaria
- ▶ Información sobre diagnósticos clínicos y factores de riesgo cardiovascular
- ▶ Extenso seguimiento longitudinal
 - ▶ Permitted estratificar los análisis con una granularidad sin precedentes, en un amplio espectro de condiciones, y permitir el examen de la edad, el sexo y los subgrupos socioeconómicos y las tendencias a lo largo del tiempo
 - ▶ El uso de diagnósticos informados de forma rutinaria capturó la carga de la enfermedad experimentada por los médicos y los servicios de salud, y probablemente aumenta la generalización de los hallazgos.

Limitaciones

- ▶ Incapacidad de explicar el efecto del tratamiento farmacológico concomitante sobre la asociación
- ▶ Sustancial ausencia en las mediciones de presión arterial, tabaquismo, IMC y colesterol, que podrían no faltar al azar
- ▶ Falta de disponibilidad de datos adicionales relevantes para el riesgo cardiovascular, como información sobre el ejercicio realizado o biomarcadores inflamatorios
- ▶ Precisión de la codificación clínica realizada durante las consultas y los ingresos hospitalarios
 - ▶ 200 estudios independientes que han investigado la validez de los diagnósticos registrados en CPRD, que informaron un valor predictivo positivo promedio de aproximadamente el 90% para una amplia gama de afecciones
 - ▶ Los resultados de los análisis de sensibilidad restringidos a las enfermedades cardiovasculares diagnosticadas en la atención secundaria (es decir, hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular y muertes por enfermedad cardiovascular) confirman aún más la validez y solidez de los hallazgos.
- ▶ Cuando se han realizado varias pruebas y análisis de subgrupos dentro de un estudio, estos hallazgos deben interpretarse con cuidado
 - ▶ Sin embargo, nuestros hallazgos fueron internamente consistentes con alta significación, sin ninguna sugerencia de hallazgos espurios causados por el juego aleatorio del azar.

Concluyen:

- ▶ Implicaciones importantes para la planificación de los recursos de atención sanitaria y las estrategias preventivas.
- ▶ El riesgo cardiovascular sustancial observado en pacientes con enfermedades autoinmunes, particularmente en grupos de edad más jóvenes, sugiere que las estrategias para reducir el riesgo cardiovascular deben convertirse en una parte rutinaria del manejo de la enfermedad autoinmune
- ▶ Aunque los enfoques para prevenir la enfermedad aterosclerótica y el accidente cerebrovascular, como controlar la presión arterial y reducir el colesterol, están bien establecidos, las causas de las afecciones cardiovasculares asociadas con las enfermedades autoinmunes y sus posibles tratamientos requieren más investigación..

Editorial

- ▶ En primer lugar, las directrices para la prevención de enfermedades cardiovasculares en Europa deben abordar directamente el papel de las enfermedades autoinmunes y el uso de biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva de alta sensibilidad en la detección de enfermedades cardiovasculares, medidas que ya se han tomado en los Estados Unidos y Canadá.
- ▶ La detección y prevención cardiovascular básica debe convertirse en rutina para la mayoría de las personas con enfermedades inflamatorias crónicas
- ▶ Considerar cuidadosamente los datos de ensayos aleatorios obtenidos en la población general que podrían informar el tratamiento entre individuos con enfermedades autoinmunes. Un buen lugar para comenzar sería un mayor uso de terapias hipolipemiantes

Editorial

- ▶ No todos los ensayos aleatorios del tratamiento antiinflamatorio para la ateroprotección han tenido éxito, incluido uno que utilizó metotrexato en dosis bajas, el estándar de atención para la artritis reumatoide en todo el mundo
- ▶ Diferencias importantes entre los trastornos autoinmunes.
- ▶ La autoinmunidad (generalmente impulsada por la inmunidad adaptativa y la tolerancia defectuosa) también es sustancialmente diferente de la inflamación crónica

Otras referencias

Embarking on a Career in Cardio-Rheumatology

Bianca W.YooMD

Journal of the American College of Cardiology

Volume 75, Issue 12, 31 March 2020, Pages 1488-1492

EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid síndrome

Drosos GC, Vedder D, Houben E, et. al.:

Ann Rheum Dis 2022; 81: págs. 768-779.