

Asociación entre procesos autoinmunes y enfermedad cardiovascular

Risk of acute myocardial infarction in patients with type 1 diabetes mellitus

Christian Morales MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-4705-4124>

Cristóbal Espinoza MSc. PhD(c)^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>

Henry Sanunga MD. Esp² <https://orcid.org/0009-0009-7091-5517>

Jenny Sánchez L MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-5319-5786>

Kimberly Hidalgo MD¹ <https://orcid.org/0009-0002-4440-4755>

Carmen Chagmana MD¹ <https://orcid.org/0009-0002-9578-2975>

Ángel Chicaiza MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-8093-4545>

Doris Chicaiza MD¹ <https://orcid.org/0009-0009-1499-4812>

Melina Goyes MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-5480-490X>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador.

²Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues, Unidad Académica de Salud y Bienestar, Azogues, Ecuador

***Autor de Correspondencia:** Cristóbal Espinoza, Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Correo electrónico: cristobal.espinoza@ucacue.edu.ec

Received: 02/26/2024 Accepted: 04/15/2024 Published: 06/12/2024 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13134300>

Resumen

Las enfermedades autoinmunes (EA) comprenden un conjunto de patologías heterogéneas que han sido asociadas con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Los mecanismos fisiopatológicos que interrelacionan a estas entidades clínicas entre sí son complejos, y se basan en procesos proinflamatorios mediados por el sistema inmunitario. Se ha descrito como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, y otras EA pueden conllevar a un estado inflamatorio sistémico capaz de conducir a disfunción endotelial, remodelado cardíaco, trombosis y otros procesos deletéreos que afectan al sistema cardiovascular. En los últimos años, evidencia clínica y epidemiológica de alta calidad ha permitido confirmar la relación entre las EA y las ECV, destacando la duración y la actividad inflamatoria de las EA como factores de riesgo claves para eventos y mortalidad cardiovascular. Es recomendable que los especialistas diagnostiquen y evalúen los factores de riesgo de los pacientes con EA, con el fin de realizar un abordaje terapéutico eficaz y oportuno para aminorar la morbimortalidad cardiovascular. El objetivo del presente artículo de revisión es describir los mecanismos moleculares que vinculen a las EA con las ECV, así como exponer el sustento científico que permite establecer una relación clínica entre ambas entidades patológicas.

Palabras clave: Enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, inflamación sistémica, disfunción endotelial, fisiopatología.

Abstract

Autoimmune disorders (AD) comprise various heterogeneous pathologies which have been associated with the development of cardiovascular disease (CVD). The pathophysiological mechanisms interrelating these clinical entities are complex and are based on proinflammatory processes mediated by the immune system. Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other AD have been described to lead to a systemic inflammatory state capable of leading to endothelial dysfunction, cardiac remodeling, thrombosis, and other deleterious processes which affect the cardiovascular system. In recent years, high-quality clinical and epidemiological evidence has allowed the confirmation of the relationship between AD and CVD, highlighting the duration and inflammatory activity of the AD as key risk factor for cardiovascular events and mortality. It is important that specialists diagnose and evaluate these risk factors in patients with AD, in order to carry out an efficacious and opportune therapeutic approach looking to reduce cardiovascular morbidity and mortality. The objective of this review article is to describe the molecular mechanisms linking AD with CVD, and examine the scientific support establishing the clinical relationship between both pathologies.

Keywords: Autoimmune disorders, cardiovascular disease, systemic inflammation, endothelial dysfunction, pathophysiology.



Las enfermedades autoinmunes (EA) comprenden a un amplio grupo heterogéneo de patologías, que se caracterizan por la disrupción del funcionamiento normal del sistema inmunológico y su efecto deletéreo sobre los distintos sistemas y órganos del cuerpo humano¹. La carga epidemiológica de las EA ha aumentado en los últimos años; de hecho, la prevalencia de anticuerpos antinucleares, el biomarcador más común de este grupo de patologías, aumentó de 11% entre los años 1988-1991 a un 15.9% para el 2011-2012 en Estados Unidos, lo que representa a 22 millones y 40 millones de afectados, respectivamente². Por su parte, en Europa, se evidenció una incidencia de 148947 individuos con alguna EA, destacando entre ellas la parálisis de Bell, el lupus eritematoso sistémico (LES), entre otras³.

En este orden de ideas, el comportamiento epidemiológico de las EA es muy variante; por ejemplo, la incidencia de la artritis reumatoide (AR), la esclerosis sistémica (ES), y el LES es de 40, 13.5-44.3, y de 2.35-8 por cada 100000 personas⁴⁻⁷. Cabe mencionar que, este tipo de enfermedades tienden a tener un predominio en el sexo femenino y en los extremos de la vida^{8,9}. A su vez, las EA suponen una alta carga económica, de discapacidad y de mortalidad^{10,11}. Si bien los procesos etiopatogénicos de las EA son distintos según la patología, se basan principalmente en trastornos genéticos, epigenéticos, bioquímicos e inmunológicos que llevan al daño o destrucción de los componentes del organismo¹². De tal manera, las EA generan un estado proinflamatorio sistémico que puede contribuir al desarrollo de otras patologías de origen neurológico¹³, psiquiátrico¹⁴, endocrino¹⁵ y cardiovascular¹⁶.

En relación a estas últimas, la comunidad científica ha mostrado gran interés en desarrollar estudios preclínicos que establezcan los posibles mecanismos fisiopatológicos que relacionen a las EA y los trastornos inmunitarios con el desarrollo de otras patologías de origen cardiovascular¹⁷. Dicha asociación ha sido soportada por evidencia clínico-epidemiológica¹⁸⁻²¹, que establece que los pacientes con EA poseen un riesgo superior de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV)²². En base a lo planteado previamente, el objetivo del presente artículo de revisión es describir los mecanismos moleculares que vinculen a las EA con las ECV, así como exponer el sustento científico que permite establecer una relación clínica entre ambas entidades patológicas.

Autoinmunidad y enfermedades cardiovasculares: perspectivas moleculares

Los mecanismos moleculares que entrelazan a los procesos autoinmunes con las ECV se basan, esencialmente, en el desarrollo de un estado proinflamatorio productor de daño tisular y orgánico; no obstante, los mismos pueden variar según la EA que los pacientes presenten²³. Así pues, las EA reumáticas (EAR) se han visto implicadas en la patogénesis de la aterosclerosis, una entidad patológica asociada con eventos cardiovasculares como el ictus y el infarto agudo al

miocardio (IAM)²⁴. El estado inflamatorio crónico de las EAR puede conducir a disfunción endotelial (DE), es decir, causa la alteración de perfil secretor y funcional de la capa íntima de los vasos sanguíneos²⁵. La DE se encuentra íntimamente relacionada con la aterosclerosis²⁶, IAM²⁷, ictus, hipertensión²⁸ y enfermedad coronaria²⁹.

Del mismo modo, las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (oxLDL) juegan un rol clave en el desarrollo de la placa ateromatosa. Las actividad inflamatoria y prooxidante de las células inmunes en los procesos autoinmunes puede contribuir a la formación de oxLDL³⁰. De hecho, pacientes con EAR han demostrado presentar niveles elevados de oxLDL y proteína C reactiva (PCR), lo que forma un complejo oxLDL/PCR que produce una respuesta inmune desmesurada capaz de promover un estado inflamatorio proaterogénico^{31,32}. A su vez, las oxLDL son capturadas por los monocitos/macrófagos para formar las células espumosas (patognomónico de la aterosclerosis), agravan la DE y ocasionan la liberación de citocinas proinflamatorias³³.

Igualmente, la glicoproteína 1- β 2 (β 2GPI), comúnmente encontrada en pacientes con LES y/o síndrome antifosfolípido (SAF), es una molécula que puede aumentar la expresión de macrófagos y de sus receptores scavengers, los cuales son los encargados de la captación de oxLDL³⁴. En adición, estudios han demostrado el papel que los anticuerpos contra oxLDL y β 2GPI poseen en procesos aterotrombóticos autoinmunes relacionados con la activación de respuestas incontroladas por parte del sistema inmune adaptativo del organismo³⁵. Además, las oxLDL pueden formar complejos con las β 2GPI; se ha descrito que es probable que tales complejos modulen positivamente cascadas de señalización asociadas con la actividad de los inflamomas y, con ello, la subsecuente liberación de caspasas y potentes citocinas proinflamatorias y proaterogénicas como la interleucina (IL)-1 β ³⁶⁻³⁸. Esta última es capaz de estimular la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y la secreción de IL-6^{39,40}, una citocina correlacionada con disfunción ventricular, progresión de la insuficiencia cardíaca y arritmias en humanos^{41,42}.

Por otra parte, tanto la patogénesis de las EA como la aterosclerosis posee un alto componente correspondiente a la inmunidad adaptativa. La inflamación crónica presente en las EA se asocia con una mayor actividad de linfocitos T CD4+, células B, macrófagos y células dendríticas⁴³. Estas células son capaces de liberar ligandos que permiten la comunicación con macrófagos de la placa ateromatosa, así como aumentar la infiltración y actividad de las células T en la capa íntima arterial¹⁷. Por lo tanto, los anticuerpos producidos en patologías como la AR y el LES pueden incrementar la inflamación de la placa ateromatosa y las probabilidades de su ruptura, lo que podría conllevar eventos cardiovasculares de alta gravedad^{44,45}. En esta línea, la actividad aberrante de las células T es característica de diversos procesos autoinmunes como LES, AR, psoriasis, y vasculitis. Así pues, se ha reportado como los linfocitos T helper 17 (Th17), Th1 y Th2 actúan en la patogénesis de distintas ECV, ya sea dañando directamente el tejido vascular o las células miocárdicas^{16,46-48}.

Aunado a ello, la presencia de anticuerpos contra los péptidos citrulinados, los aductos antimalondialdehído-acetaldehído y las proteínas carbamiladas en pacientes con AR se ha asociado a un mayor riesgo de muerte por ECV^{49,50}. Los mecanismos subyacentes a tal relación son desconocidos, pero se presume que la inflamación crónica característica de la AR es capaz de favorecer potencialmente la formación de placas ateroscleróticas y el remodelado cardíaco⁵⁰. En cuanto a este último, se ha reportado que pacientes con LES pueden sufrir de remodelado cardíaco, el principal proceso patológico de la miocardiopatía dilatada⁵¹. Si bien los procesos fisiopatogénicos no se encuentran del todo dilucidados, estudios han mostrado que el desarrollo de la miocardiopatía dilatada puede deberse a la acción de anticuerpos contra el receptor β 1 adrenérgico, el receptor muscarínico M2, la miosina, la ATPasa de sodio y potasio, y la proteína traslocadora de ADP/ATP^{52,53}.

Adicionalmente, existen factores de riesgo clásicos y no clásicos que contribuyen al desarrollo de ECV en pacientes con EA. Por ejemplo, las EA se asocian a la obesidad, las dislipidemias, la inactividad física, y el hábito tabáquico, todos factores clásicos de riesgo cardiovascular que promueven un estado proinflamatorio, protrombótico, y proaterogénico^{24,54}. Por otro lado, en los últimos años, los micro RNA (miRNA) han sido estudiados como un posible link entre las ECV y las EA, pues se ha demostrado que existe un importante transporte de miRNA en pacientes con LES, SAF y AR que han desarrollado trombosis y/o aterosclerosis⁵⁵; no obstante, es necesario realizar más estudios que permitan dilucidar los mecanismos de los miRNA como un relacionante entre ambos grupos de patologías. Por último, estudios han permitido evidenciar que las EA y ECV poseen cierto solapamiento de mutaciones genéticas asociadas a vías proinflamatorias, las cuales podrían explicar la relación que existe entre los procesos autoinmunes y eventos cardiovasculares⁵⁶.

Riesgo cardiovascular en pacientes con procesos autoinmunes

En las últimas décadas, la comunidad científica se ha encargado de llevar a cabo estudios clínicos y epidemiológicos que permitan esclarecer la asociación entre las EA y las ECV. De esta forma, se ha evidenciado como los pacientes con AR tienden a presentar una mayor prevalencia de hábito tabáquico (OR: 1.56; IC 95: 1.35-1.80), diabetes mellitus (OR: 1.74; IC 95: 1.22-2.50), y bajos niveles de lipoproteínas de baja densidad (HDL) (OR: 0.84; IC 95: 0.67-1.04), en comparación a los individuos controles; siendo todas las variables antes mencionadas factores de riesgo cardiovascular⁵⁷. Cisternas y col.⁵⁸ señalaron que, a diferencia de los pacientes controles, los individuos que presentan AR tienden a exhibir niveles superiores de homocisteína, un biomarcador relacionado con enfermedades como la aterosclerosis; además, mencionaron que los pacientes con AR y ECV son los que presentaban mayores concentraciones de homocisteína.

En concordancia, un metaanálisis de 14 estudios (41490 pacientes) reportó que los individuos con AR presentaban

un 48%, 68%, y 41% más de riesgo de presentar ECV (RR: 1.48), IAM (RR: 1.68) e ictus (RR: 1.41) que el resto de la población⁵⁹. Asimismo, Jacobsson y col.⁶⁰ llevaron a cabo un estudio prospectivo en 2979 individuos superiores a 25 años en el que se reportó que, durante el seguimiento, 858 de ellos murieron, de los cuales 79 correspondían a pacientes con AR. Posterior al análisis estadístico, se indicó que los individuos con AR presentaban un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (OR: 1.28; IC 95%: 1.01-1.62) y mortalidad cardiovascular (OR: 1.77; IC 95%: 1.10-2.84), en contraste con las personas sin AR.

En esta línea, un estudio clínico en 1022 pacientes con poliartritis inflamatoria, cuyo objetivo era evaluar el rol de variantes genéticas y su relación con ECV mostró que, los individuos que presentaran 2 copias del alelo del gen HLA-DRB1 tenían un riesgo superior de muerte por ECV (HR: 1.68). Dicho efecto predictor de muerte cardiovascular fue considerablemente más marcado en aquellos pacientes que presentaran alelos del HLA-DRB1, anticuerpos contra los péptidos citrulinados y hábito tabáquico (HR: 7.81)⁶¹. Sin embargo, algunas revisiones sistemáticas no han logrado dilucidar la verdadera relación entre los procesos inflamatorios y el funcionamiento vascular en pacientes con AR⁶², lo cual podría estar asociado a la heterogeneidad metodológica de los estudios que englobaron.

Por otra parte, un metaanálisis de 19 artículos (2142 pacientes con EA y 2426 controles), que buscaba valorar la escala del calcio arterial coronario como un indicativo de riesgo cardiovascular, evidenció que tal indicador es significativamente mayor en pacientes con LES, AR y ES (7.42; IC 95: 1.79-13.05; $p=0.01$). A su vez, se demostró que el calcio arterial coronario era directamente proporcional con los niveles de PCR, uno de los principales marcadores inflamatorios que relacionan a las EA con las ECV⁶³. Manzi y col.⁶⁴ determinaron mediante un examen de ultrasonido en 175 mujeres con LES que, el 40% de ellas presentaba una media elevada de espesor de la capa media-intima de la carótida relacionada con la presencia de una placa ateromatosa. Esta última estuvo significativamente asociada a la duración del lupus, la edad de las pacientes, los niveles de PCR, cifras de presión arterial y LDL.

En adición, un estudio clínico mediante ultrasonografía en 102 pacientes con LES y 65 con ES demostró que dichos individuos presentaban cambios hemodinámicos intracardiacos. Particularmente, se evidenció que padecían de disfunción diastólica, remodelado cardíaco (hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia concéntrica y remodelado concéntrico) e insuficiencia cardíaca crónica, alteraciones del aparato cardiovascular que fueron asociadas a la actividad inflamatoria del LES y ES, y a la duración de la enfermedad en el caso de la ES⁵¹. Es importante destacar que, resultados similares han sido observados en otros estudios llevados a cabo pacientes con LES⁶⁵.

En el mismo orden de ideas, Manzi y col.⁶⁶, al comparar la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con LES y los factores asociados a estos, determinaron que, las

mujeres con LES entre 35-44 años eran más propensas a sufrir IAM (RR: 52.43; IC 95%: 21.6-98.5) en comparación a aquellas sanas con la misma edad. Curiosamente, las ECV eran más comunes en las pacientes con un mayor tiempo diagnosticadas con LES, hipercolesterolemia y estatus postmenopáusico. A su vez, un estudio prospectivo reportó que los pacientes con LES presentan un riesgo elevado de muerte por ECV, destacando entre ellas la enfermedad coronaria como la principal causa de mortalidad cardiovascular en aquellos individuos entre 20-39 años⁶⁷.

Conclusiones

Las EA comprenden a un conjunto de patologías heterogéneas que han sido asociadas con el desarrollo de ECV. Los mecanismos fisiopatológicos que interrelacionan a estas entidades clínicas entre sí son complejos, y se basan en procesos proinflamatorios mediados por el sistema inmunitario. Se ha descrito como las AR, LES, ES, y otras EA pueden conllevar a un estado inflamatorio sistémico capaz de conducir a DE, remodelado cardíaco, trombosis y otros procesos deletéreos que afectan al sistema cardiovascular. En los últimos años, evidencia clínica y epidemiológica de alta calidad ha permitido confirmar la relación entre las EA y las ECV, destacando la duración y la actividad inflamatoria de las EA como factores de riesgo claves para eventos y mortalidad cardiovascular. Es recomendable que los especialistas diagnostiquen y evalúen los factores de riesgo de los pacientes con EA, con el fin de realizar un abordaje terapéutico eficaz y oportuno para aminorar la morbimortalidad cardiovascular.

Referencias

1. Cervera R. The epidemiology and significance of autoimmune diseases in health care. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2001;235:27-30. doi: 10.1080/003655101753352013. PMID: 11712688.
2. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, Chan EKL, Miller FW. Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jun;72(6):1026-1035. doi: 10.1002/art.41214. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32266792; PMCID: PMC7255943.
3. Willame C, Dodd C, van der Aa L, Picelli G, Emborg H-D, Kahlert J, et al. Incidence rates of autoimmune diseases in european healthcare databases: a contribution of the advance project. *Drug Saf [Internet].* marzo de 2021 [citado 13 de enero de 2022];44(3):383-95. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40264-020-01031-1>.
4. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Askling J. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jun;65(6):870-8. doi: 10.1002/acr.21900. PMID: 23281173.
5. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1576-82. doi: 10.1002/art.27425. PMID: 20191579; PMCID: PMC2929692.
6. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol.* 2019;11:257-273. Published 2019 Apr 18. doi:10.2147/CLEP.S191418.
7. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):144-150. doi:10.1097/BOR.0000000000000480.
8. Lovell DJ, Huang B, Chen C, Angeles-Han ST, Simon TA, Brunner HI. Prevalence of autoimmune diseases and other associated conditions in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open [Internet].* 1 de marzo de 2021 [citado 13 de enero de 2022];7(1):e001435. Disponible en: <https://rmdopen.bmj.com/content/7/1/e001435>.
9. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2012 Aug;11(10):754-65. doi: 10.1016/j.autrev.2012.02.001. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22387972.
10. Rosenblum MD, Gratz IK, Paw JS, Abbas AK. Treating human autoimmunity: current practice and future prospects. *Sci Transl Med.* 2012;4(125):125sr1. doi:10.1126/scitranslmed.3003504.
11. Scherlinger M, Mertz P, Sagez F, Meyer A, Felten R, Chatelus E, Javier RM, Sordet C, Martin T, Korganow AS, Guffroy A, Poindron V, Richez C, Truchetet ME, Blanco P, Schaeffer T, Sibilia J, Devillers H, Arnaud L. Worldwide trends in all-cause mortality of autoimmune systemic diseases between 2001 and 2014. *Autoimmun Rev.* 2020 Jun;19(6):102531. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102531. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32234406.
12. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015 Oct;278(4):369-95. doi: 10.1111/joim.12395. Epub 2015 Jul 25. PMID: 26212387.
13. Jiang T, Li G, Xu J, Gao S, Chen X. The Challenge of the Pathogenesis of Parkinson's Disease: Is Autoimmunity the Culprit? [published correction appears in *Front Immunol.* 2019 Oct 16;10:2242]. *Front Immunol.* 2018;9:2047. Published 2018 Sep 27. doi:10.3389/fimmu.2018.02047.
14. Pryce CR, Fontana A. Depression in Autoimmune Diseases. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;31:139-154. doi: 10.1007/7854_2016_7. PMID: 27221625.
15. de Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, et al. Type 2

- Diabetes: How Much of an Autoimmune Disease?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:451. Published 2019 Jul 4. doi:10.3389/fendo.2019.00451.
16. Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459468/>.
 17. Matsuura E, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Turiel M, Lopez LR, Nurmohamed MT. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Med* [Internet]. diciembre de 2014 [citado 13 de enero de 2022];12(1):47. Disponible en: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-12-47>.
 18. Bermúdez V, Mendoza L, Cabrera M, Leal N, Nucette L, Nuñez J, et al. Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2009;4(2):39-43.
 19. Contreras F, Terán L, Barreto N, de la Parte M, Simónovis N, Velasco M. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores atí de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2000;19(2):121-8.
 20. Huerfano T, Gómez E, Vecchionacce + H, Lares M, Contreras F. Angiotensina II y PCR en pacientes con síndrome metabólico e hipertensión. *Diabetes Internacional*. 2012;4(1):21-6.
 21. Contreras F, Lares M, Sánchez de Mayorca E, Fragoza S. Indicadores bioquímicos de disfunción endotelial en pacientes diabéticos e hipertensos. *Diabetes Internacional*. 2012;4(1):12-7.
 22. Durante A, Bronzato S. The increased cardiovascular risk in patients affected by autoimmune diseases: review of the various manifestations. *J Clin Med Res*. 2015;7(6):379-384. doi:10.14740/jocmr2122w.
 23. Hedar AM, Stradner MH, Roessler A, Goswami N. Autoimmune Rheumatic Diseases and Vascular Function: The Concept of Autoimmune Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2021;10(19):4427. Published 2021 Sep 27. doi:10.3390/jcm10194427.
 24. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Feb;2(2):99-106. doi: 10.1038/ncprheum0092. PMID: 16932663.
 25. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*. 2012 Oct;224(2):309-17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.013. Epub 2012 May 18. PMID: 22673743.
 26. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32. doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8. PMID: 15198963.
 27. Bhagat K. Endothelial function and myocardial infarction. *Cardiovascular Research* [Internet]. 1 de agosto de 1998 [citado 13 de enero de 2022];39(2):312-7. Disponible en: [https://academic.oup.com/cvres/article-lookup/doi/10.1016/S0008-6363\(98\)00138-2](https://academic.oup.com/cvres/article-lookup/doi/10.1016/S0008-6363(98)00138-2).
 28. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90. PMID: 28035582.
 29. Roquer J, Segura T, Serena J, Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:25-37. doi: 10.1159/000200439. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19342831.
 30. Suciú CF, Prete M, Ruscitti P, Favoino E, Giacomelli R, Perosa F. Oxidized low density lipoproteins: The bridge between atherosclerosis and autoimmunity. Possible implications in accelerated atherosclerosis and for immune intervention in autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmun Rev*. 2018 Apr;17(4):366-375. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.028. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29425936.
 31. Tabuchi M, Inoue K, Usui-Kataoka H, Kobayashi K, Teramoto M, Takasugi K, Shikata K, Yamamura M, Ando K, Nishida K, Kasahara J, Kume N, Lopez LR, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Yasuda T, Kita T, Makino H, Matsuura E. The association of C-reactive protein with an oxidative metabolite of LDL and its implication in atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2007 Apr;48(4):768-81. doi: 10.1194/jlr.M600414-JLR200. Epub 2007 Jan 29. PMID: 17261875.
 32. Obradovic MM, Trpkovic A, Bajic V, Soskic S, Jovanovic A, Stanimirovic J, et al. Interrelatedness between C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 13 de enero de 2022];53(1). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2014-0590/html>.
 33. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-2138. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009.
 34. Matsuura E, Lopez LR. B2-glycoprotein i autoantibodies. En: *Autoantibodies* [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 13 de enero de 2022]. p. 689-98. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444563781000812>.
 35. Zhang G, Cai Q, Zhou H, He C, Chen Y, Zhang P, et al. OxLDL/ β 2GPI/anti β 2GPI Ab complex induces inflammatory activation via the TLR4/NF κ B pathway in HUVECs. *Mol Med Rep* [Internet]. 17 de diciembre de

- 2020 [citado 13 de enero de 2022];23(2):148. Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2020.11787>.
36. Matsuura E, Lopez LR, Shoenfeld Y, Ames PR. β 2-glycoprotein I and oxidative inflammation in early atherogenesis: a progression from innate to adaptive immunity? *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):241-9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.04.003. Epub 2012 Apr 27. PMID: 22569463.
37. Matsuura E, Lopez LR. Are oxidized ldl/ β 2-glycoprotein I complexes pathogenic antigens in autoimmune-mediated atherosclerosis? *Clinical and Developmental Immunology* [Internet]. 2004 [citado 13 de enero de 2022];11(2):103-11. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2004/313875/abs/>.
38. Lopez LR, Buckner TR, Hurley BL, Kobayashi K, Matsuura E. Determination of oxidized low-density lipoproteins (ox-LDL) versus ox-LDL/ β 2GPI complexes for the assessment of autoimmune-mediated atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Aug;1109:303-10. doi: 10.1196/annals.1398.036. PMID: 17785319.
39. Brasier AR. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc Res*. 2010;86(2):211-218. doi:10.1093/cvr/cvq076.
40. Cahill CM, Rogers JT. Interleukin (IL) 1 β induction of IL-6 is mediated by a novel phosphatidylinositol 3-kinase-dependent AKT/I κ B kinase α pathway targeting activator protein-1. *J Biol Chem*. 2008;283(38):25900-25912. doi:10.1074/jbc.M707692200.
41. Yan AT, Yan RT, Cushman M, Redheuil A, Tracy RP, Arnett DK, et al. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):875-82.
42. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):965-73.
43. Sima P, Vannucci L, Vetvicka V. Atherosclerosis as autoimmune disease. *Ann Transl Med*. 2018;6(7):116. doi:10.21037/atm.2018.02.02.
44. McMahon M, Skaggs B. Pathogenesis and treatment of atherosclerosis in lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(3):475-viii. doi:10.1016/j.rdc.2014.04.003.
45. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul;11(7):390-400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25825281.
46. Myers JM, Cooper LT, Kem DC, et al. Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis. *JCI Insight*. 2016;1(9):e85851. doi:10.1172/jci.insight.85851.
47. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Feb;35(2):258-64. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303567. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25234818.
48. Schwartz DM, Burma AM, Kitakule MM, Luo Y, Mehta NN. T cells in autoimmunity-associated cardiovascular diseases. *Front Immunol* [Internet]. 7 de octubre de 2020 [citado 13 de enero de 2022];11:588776. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.588776/full>.
49. Berendsen MLT, van Maaren MC, Arts EEA, den Broeder AA, Popa CD, Franssen J. Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies and Rheumatoid Factor as Risk Factors for 10-year Cardiovascular Morbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Large Inception Cohort Study. *J Rheumatol*. 2017 Sep;44(9):1325-1330. doi: 10.3899/jrheum.160670. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28668802.
50. DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and inflammation link to cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther* [Internet]. marzo de 2020 [citado 13 de enero de 2022];7(1):19-33. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40744-019-00189-0>.
51. Shilkina NP, Driazhenkova IV. [Myocardial remodeling in systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma]. *Ter Arkh*. 2013;85(12):65-70. Russian. PMID: 24640671.
52. Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy. *Circ J*. 2009 Apr;73(4):602-7. doi: 10.1253/circj.cj-08-1151. Epub 2009 Feb 26. PMID: 19246813.
53. Fu M, Matsui S. Is cardiomyopathy an autoimmune disease? *Keio J Med*. 2002 Dec;51(4):208-12. doi: 10.2302/kjm.51.208. PMID: 12528926.
54. Nagy G, Németh N, Buzás EI. Mechanisms of vascular comorbidity in autoimmune diseases. *Current Opinion in Rheumatology* [Internet]. marzo de 2018 [citado 13 de enero de 2022];30(2):197-206. Disponible en: <https://journals.lww.com/00002281-201803000-00011>.
55. Lopez-Pedreira C, Barbarroja N, Patiño-Trives AM, et al. Role of microRNAs in the Development of Cardiovascular Disease in Systemic Autoimmune Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2012. Published 2020 Mar 16. doi:10.3390/ijms21062012.
56. Perrotti PP, Aterido A, Fernández-Nebro A, Cañete JD, Ferrándiz C, Tornero J, et al. Genetic variation associated with cardiovascular risk in autoimmune diseases. Zhou X, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 5 de octubre de

- 2017 [citado 13 de enero de 2022];12(10):e0185889. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0185889>.
57. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011 Mar;78(2):179-83. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20851020.
58. Cisternas M, Gutiérrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Aug;29(8):1619-22. PMID: 12180719.
59. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 1 de septiembre de 2012 [citado 14 de enero de 2022];71(9):1524-9. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/71/9/1524>.
60. Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, Hanson RL, Pettitt DJ, Nelson RG, del Puente A, McCance DR, Charles MA, Bennett PH. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum*. 1993 Aug;36(8):1045-53. doi: 10.1002/art.1780360804. PMID: 8343181.
61. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, Silman AJ, Thomson W, Symmons D, Barton A. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):359-69. doi: 10.1002/art.23149. PMID: 18240242; PMCID: PMC3001034.
62. Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):2125-39. doi: 10.1093/rheumatology/ker275. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21926155.
63. Martínez-Ceballos MA, Sinning Rey JC, Alzate-Granados JP, Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Montes-Zabala L, et al. Coronary calcium in autoimmune diseases: A systematic literature review and meta-analysis. *Atherosclerosis* [Internet]. octubre de 2021 [citado 14 de enero de 2022];335:68-76. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915021013575>.
64. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, Kuller LH. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Jan;42(1):51-60. doi: 10.1002/1529-0131(199901)42:1<51::AID-ANR7>3.0.CO;2-D. PMID: 9920014.
65. Deng W, Xie M, Lv Q, Li Y, Fang L, Wang J. Early left ventricular remodeling and subclinical cardiac dysfunction in systemic lupus erythematosus: a three-dimensional speckle tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020 Jul;36(7):1227-1235. doi: 10.1007/s10554-020-01816-6. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32193773.
66. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, D'Agostino RB, Kuller LH. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997 Mar 1;145(5):408-15. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122. PMID: 9048514.
67. Björnådal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol*. 2004 Apr;31(4):713-9. PMID: 15088296.

