

Hipercolesterolemia, aterosclerosis y lupus eritematoso sistémico

Hypercholesterolemia, atherosclerosis and Systemic lupus erythematosus

José Francisco Cancino Mesa*¹ <https://orcid.org/0000-0002-9328-9856>

Abel Ernesto Luna López¹ <https://orcid.org/0000-0003-2765-5130>

Jorge Casí Torres¹ <https://orcid.org/0000-0003-2176-5187>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo Celia Sánchez Manduley, Cuba.

Autor para la correspondencia: jcancinomesa@gmail.com

Recibido: 20/08/2020

Aprobado: 12/09/2020

Estimado editor:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica, auto-inmune y crónica, con un curso que alterna entre episodios de actividad y control de la enfermedad.⁽¹⁾ Su expresión clínica cuenta con una gran variedad de presentaciones que incluyen daños en diversos sistemas de órganos.

En el desarrollo de la enfermedad intervienen un conjunto diverso de factores genéticos, ambientales y relativos al sexo. Estos factores provocan alteraciones en los procesos inmunológicos, incluyendo anomalías en las funciones de las células B y T, activación del complemento, desregulación de la síntesis de citoquinas y quimiotaxinas, con producción de auto-anticuerpos y complejos inmunológicos.⁽²⁾

La aterosclerosis (AS) es una condición inflamatoria crónica que afecta a los vasos sanguíneos de gran y mediano calibre.⁽³⁾ Las lesiones orgánicas producto de las alteraciones inmunológicas propias del LES (en especial la necrosis celular aséptica) y la hipercolesterolemia, son factores relacionados con la aterosclerosis prematura que

experimentan los pacientes con lupus en relación con controles, hallazgo encontrado en varios estudios.^(4,5)

Las complicaciones de las placas aterogénicas siguen siendo la principal causa de muerte en la población en general,⁽³⁾ con una mayor incidencia en los pacientes con enfermedades auto-inmunes. Aún y cuando el propio tratamiento inmunomodulador del LES ha contribuido a mejorar las tasas de supervivencia, a su vez ha incrementado de cinco a diez veces el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares comparado con controles del mismo sexo y edad,⁽¹⁾ hecho relacionado con las alteraciones del perfil lipídico como efecto secundario del tratamiento.

El LES ha sido clasificado como el prototipo de enfermedad auto-inmune, y a la vez como un factor predisponente para AS. Un análisis de los mecanismos moleculares e inmunológicos causantes de AS establece que las lipoproteínas circulantes de baja densidad (LDLs) inician el proceso aterogénico tras la adhesión a las células endoteliales en el espacio íntimo de los vasos.⁽³⁾ A la vez, las LDLs se convierten en inmunogénicas a través de modificaciones enzimáticas y no enzimáticas.⁽¹⁾

El proceso complejo de modificaciones oxidativas de las LDLs ha demostrado tener un papel fundamental en el desarrollo de las placas de ateroma. Este proceso modificativo se efectúa en el espacio subendotelial, y como respuesta al acúmulo de LDLs oxidadas (LDL-ox) las células endoteliales expresan citoquinas proinflamatorias, quimiotaxinas y moléculas de adhesión que inician una reacción inmune mediada por los linfocitos T CD4+ *helper* subtipo Th1 y linfocitos B subtipo 1 y 2 productores de auto-anticuerpos tipo IgM anti-LDL-ox.^(2,3,6)

La función endotelial alterada en el LES se asocia con un incremento en la circulación de células apoptóticas endoteliales, lo que pudiera guardar relación con una respuesta inmunológica contra el propio endotelio vascular. La presencia de la triada de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico [LA], anticuerpos anticardiolipina [aCL] y anticuerpos beta 2 glucoproteína [ab2GPI]) que en promedio ronda del 20 al 30 % de los casos en el LES, se asocia a un daño vascular incrementado y eventos trombóticos frecuentes,⁽²⁾ ambos productores de nuevas placas de ateroma.

Los pacientes con LES muestran niveles superiores de auto-anticuerpos IgM anti-LDL-ox. Los mayores títulos de IgM anti-LDL-ox se reflejan en aquellos con patrones positivos de anticuerpos antinucleares (ANAs). Hecho similar se encontró en los que mostraron anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA por sus siglas en inglés) positivos y sobre todo durante la fase activa de la enfermedad.⁽⁶⁾ El papel inmunoprotector de los

anticuerpos IgM anti-LDL-ox ha demostrado que cantidades circulantes pequeñas provocan una mayor expresión de la aterosclerosis y con ello un riesgo incrementado para desarrollar eventos isquémicos.⁽²⁾

El índice positivo de actividad SLEDAI y niveles altos de anticuerpos anti ADN de doble cadena (anti-dsADN), se asocian de forma significativa con niveles elevados de triacilgliceroles y colesterolos circulantes. Por otra parte, una reducción de los niveles de lípidos en la sangre mediante la dieta y los fármacos hipolipemiantes mejora los síntomas de la enfermedad y la respuesta inmune mediadas por los linfocitos T y B.⁽⁷⁾ Sánchez P et al.⁽⁸⁾ demostraron que el uso de estatinas en pacientes con LES redujo los niveles de colesterol total en suero y LDLs con una diferencia media de -31,4 mg/dL.

La literatura muestra una relación entre las enfermedades auto-inmunes y la aterosclerosis, en cierto punto establece que la AS es una enfermedad auto-inmune *per se*. Las alteraciones del perfil lipídico en el LES se vinculan con el tratamiento y la propia enfermedad. Las LDLs-ox por su papel inmunogénico tienden a formar placas de ateroma y elevan el riesgo de desarrollar algún evento isquémico.

Son necesarios nuevos estudios que determinen la presencia o no de hipercolesterolemia al momento del diagnóstico y en ingresos ulteriores de pacientes con LES, así como una estimación adecuada del riesgo isquémico como resultado de la aterosclerosis.

Referencias bibliográficas

1. Signorini V, Elefante E, Zucchi D, Trentin F, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2020: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020 [citado 2020 Ago 22]; 38(0): 592-601. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=15502>
2. Wigren M, Nilsson J, Kaplan MJ. Pathogenic immunity in systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: common mechanisms and possible targets for intervention. *J. Intern. Med.* [Internet]. 2015 [citado 2020 Ago 23]; 278(5): 494-506. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12357>
3. Mangge H, Prüller F, Schnedl W, Renner W, Almer G. Beyond Macrophages and T Cells: B Cells and Immunoglobulins Determine the Fate of the Atherosclerotic Plaque. *Int.*

- J. Mol. Sci.* [Internet]. 2017 [citado 2020 Ago 24]; 21(11): 4082. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/11/4082>
4. Guibert Toledano ZM, Reyes Llerena GA, Hernández Muñiz Y, Ugarte Moreno D, Miñoso Arafi Y. Morbilidad cardiovascular y evaluación de aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Cub Reumatol* [Internet]. 2016 [citado 2020 Ago 23]; 18(2): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/494>
5. Rodríguez Hernández R, Diéguez Martínez M, López Báster J, Alberteris Rodríguez A, de Valle Fernández IB, Miguel-Soca PE. Comportamiento clínico epidemiológico del síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Cub Reumatol* [Internet]. 2017 [citado 2020 Ago 23]; 18(3): [aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/503>
6. Cinoku I, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Atherosclerosis: Beyond the lipid storage hypothesis. The role of autoimmunity. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2019 [citado 2020 Ago 24]; 50(2): e13195. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.13195>
7. Ryu H, Kim J, Kim D, Lee JE, Chung Y. Cellular and Molecular Links between Autoimmunity and Lipid Metabolism. *Mol. Cells* [Internet]. 2019 [citado 2020 Ago 25]; 42(11): 747-754. Disponible en: <http://www.molcells.org/journal/view.html?doi=10.14348/molcells.2019.0196>
8. Sánchez P, Toro-Trujillo E, Muñoz-Velandia OM, García AA, Fernández-Ávilad DG. Therapeutic impact of statins on the lipid profile and cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic review of the literature and a meta-analysis. *Reumatol Clin.* [Internet]. 2017 [citado 2020 Ago 25]; 15(6): e86-e91. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/en-therapeutic-impact-statins-on-lipid-articulo-S2173574319300474>

Conflicto de interés

Los autores refieren no tener conflicto de interés.

Contribución de los autores

José Francisco Cancino Mesa: Contribución a la idea, redacción del borrador del artículo y de su versión final, revisión crítica de la versión final y su aprobación.

Abel Ernesto Luna López: Contribución a la idea. Redacción del borrador del artículo y de su versión final, aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Jorge Casí Torres: Contribución a la idea. Redacción del borrador del artículo y de su versión final, aprobación de la versión final que se envió para publicar.

ARTÍCULO ACEPTADO