

Aterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular en lupus eritematoso sistémico

Rosana Quintana¹, Guillermo J. Pons-Estel¹, Rosa Serrano¹, Bernardo A. Pons-Estel¹ y Ian N Bruce²

¹ Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas, Grupo Oroño (GO-CREAR), Rosario, Argentina.

² Centre for Epidemiology Versus Arthritis, Faculty of Biology, Medicine and Health, The University of Manchester and NIHR Manchester Biomedical Research Centre, Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK.

Autor para correspondencia:

Rosana Quintana.

Correo electrónico: rosanaquintana@gmail.com

Aterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular en lupus eritematoso sistémico

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV), en particular la enfermedad coronaria y el ictus, es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). El aumento en la prevalencia de la ECV y de la aterosclerosis subclínica,

aun después del ajuste de los factores de riesgo tradicionales, está claramente establecida. Se han identificado diversas asociaciones con características clínicas, genéticas e inmunológicas relacionadas con la enfermedad. Se recomienda el uso de los algoritmos de estratificación específicos para LES, con énfasis en los puntajes compuestos de evaluación de riesgo, incluyendo tanto los factores de riesgo tradicionales como los nuevos biomarcadores. La complejidad clínica de la aterosclerosis acelerada muy probablemente requerirá de un abordaje integral para la identificación, el tratamiento y el estudio intensivo de este aspecto del LES, que en última instancia permita obtener mejores desenlaces cardiovasculares en estos pacientes.

PALABRAS CLAVES: Enfermedad cardiovascular; Lupus eritematoso sistémico; aterosclerosis acelerada; factores tradicionales de riesgo; factores de riesgo específicos del lupus, antimaláricos.

Accelerated atherosclerosis and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD), particularly coronary heart disease and stroke, is one of the most important causes of morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). The increased prevalence of CVD and subclinical atherosclerosis, even after adjustment for traditional risk factors, are well established. Several associations with disease-related clinical, genetic and immunological features have been identified. The SLE-specific stratification algorithms with emphasis on composite risk-assessment scores

including both traditional risk factors and novel biomarkers is recommended. The clinical complexity of accelerated atherosclerosis will most likely require an integrated approach for the identification, treatment, and intensive study into this aspect of SLE that will ultimately lead to improved cardiovascular outcomes for these patients.

KEY WORDS: Cardiovascular disease; systemic lupus erythematosus; accelerated atherosclerosis; traditional risk factors; lupus-specific risk factors, antimalarial recommendations.

PUNTOS RESUMIDOS

- El proceso aterosclerótico se acelera en pacientes con LES, debido a una compleja interrelación de factores de riesgo tradicionales y específicos para LES.
- Entre el 30 y 40% de los pacientes con LES mostrarán evidencia de lesiones por aterosclerosis subclínica.
- Las intervenciones deben estar encaminadas a promover hábitos de vida saludables, a controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad y a prevenir la acumulación de daño.
- Se recomienda minimizar el uso de esteroides y garantizar la formulación de antimaláricos a los pacientes que no presenten contraindicaciones.

INTRODUCCIÓN

La evidencia acumulada de los últimos 30 años respalda firmemente la participación activa del sistema inmune en el desarrollo de la placa aterosclerótica, así como la interrelación entre

trastornos crónicos autoinmunes / inflamatorios y la excesiva carga cardiovascular, que se atribuye fácilmente a los tradicionales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (1-3).

En mujeres jóvenes con LES, el riesgo de infarto al miocardio (IM) ha resultado ser 50 veces mayor, en comparación con mujeres sanas de la misma distribución etaria (4, 5). Si bien es cierto que los factores tradicionales de riesgo asociados a la aterosclerosis, tales como el tabaquismo, la dislipidemia, la diabetes mellitus, la hipertensión y un índice de masa corporal (IMC) elevado están presentes en los pacientes con lupus, los puntajes Framingham estándar no logran explicar a cabalidad los altos índices de eventos isquémicos reportados hasta el momento. Se ha propuesto entonces que el proceso aterosclerótico se acelera en pacientes con LES, debido a una compleja interrelación entre los factores de riesgo tradicionales y los factores de riesgo específicos para lupus (6-8). Se sabe que el LES es un factor de riesgo independiente de disfunción endotelial (9).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ECV Y LES

El LES es una enfermedad autoinmune heterogénea que afecta a mujeres en edad fértil, con una importante morbilidad y mortalidad. El efecto del LES sobre la enfermedad aterosclerótica se ha reconocido desde los años 70, cuando Urowitz y colaboradores observaron un pico bimodal de mortalidad en pacientes con lupus; el primero se atribuyó a la actividad de la enfermedad y el segundo a ECV (10). Tres décadas más tarde, los avances en el tratamiento de la enfermedad permitieron reducir la mortalidad por actividad de la enfermedad; sin embargo, la ECV y las complicaciones infecciosas siguen siendo las principales causas de mortalidad en estos pacientes (11). La prevalencia de la cardiopatía isquémica en pacientes con LES se estima entre 3,8% y 16% (12, 13), lo cual significa un riesgo 10 veces mayor en comparación con la población general y un riesgo 50 veces superior

en mujeres jóvenes en edad fértil (1,4, 14). El riesgo de ictus en pacientes con LES también resultó aumentado de 2 a 8 veces en diferentes estudios (14, 15).

Entre un 30 y 40% de los pacientes con LES presentan evidencia de lesiones por aterosclerosis subclínica, dependiendo de los métodos de diagnóstico. El exceso de placa carotídea en LES, resulta particularmente sorprendente en pacientes menores de 55 años, y se ha demostrado consistentemente que pacientes con LES tienen una prevalencia significativamente mayor de placa aterosclerótica en comparación con los controles sanos (16-20).

Además de las anomalías de la vasculatura en LES, hay evidencia que sugiere una función microvascular coronaria anormal. Al utilizar la tomografía por emisión de positrones, se observó una reserva del flujo coronario anormal, inclusive en pacientes con LES y arterias coronarias normales (21). Se encontraron imágenes anormales de perfusión miocárdica con esfuerzo (demostrada mediante imágenes de resonancia magnética con provocación por adenosina) en un 44% de pacientes con LES, con presencia de angina y dolor torácico sin obstrucción. También se observó que el índice de reserva de perfusión miocárdica era más bajo en pacientes con LES, en comparación con los controles y la presencia de LES fue un predictor significativo del índice de reserva de perfusión miocárdica (22).

FACTORES TRADICIONALES DE RIESGO DE ECV EN LES

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SMet) es una constelación de factores que incluyen obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión, con una elevada prevalencia entre pacientes con lupus, en comparación con controles equiparados; los índices de

prevalencia fueron de 15,8 a 32,4% vs. 4,2% a 10,9%, respectivamente, dependiendo de la media de edad de los sujetos en el estudio y de las definiciones utilizadas (23, 24). En pacientes con lupus la presencia de SMet se ha asociado a los orígenes raciales / étnicos (Hispanos o Negros Africanos), mayor edad y características relacionadas con la enfermedad, tales como enfermedad renal basal, un índice SDI (Systemic Lupus International Collaborative Clinics damage index) >1 y mayor actividad de la enfermedad, así como aterosclerosis coronaria, rigidez arterial y biomarcadores de inflamación (1).

Un mayor índice de cintura-a-cadera, sedentarismo y obesidad, son más prevalentes en pacientes con LES en comparación con los controles (25, 26). Resulta interesante que se encontró que los mayores niveles de IMC se asociaban de manera significativa con aterosclerosis subclínica, tanto en poblaciones pediátricas como adultas con lupus (27).

La resistencia a la insulina también es más frecuente en pacientes con lupus en comparación con los controles (44,1 vs. 24,8%) en asociación con un alto IMC, circunferencia de la cintura, hipertensión, tratamiento con corticoesteroides y el índice de daño SDI (28).

Hipertensión

La prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con lupus oscila entre 33% a 74% (29, 30) y es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de ECV en pacientes con LES (13, 31), además de su contribución tanto a la formación de placa como de rigidez de las arterias (32, 33). Un estudio longitudinal exploró los factores determinantes en la progresión de la aterosclerosis en 187 pacientes con LES, e identificó que la edad y la hipertensión son factores independientes asociados con la progresión del grosor de la íntima - media carotídea (GIM) y formación de placa (34). Otro estudio identificó que la enfermedad renal, los niveles

de insulina y el índice de la actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI) eran predictores independientes de hipertensión en LES (29). Cabe señalar que los niveles de insulina no relacionados con obesidad fueron el principal predictor de hipertensión en el subgrupo de edad más joven (<40 años), en tanto que la edad y la obesidad fueron los predictores en el grupo de mayor edad (≥40 años). En un estudio posterior, examinando los patrones de presión arterial nocturna en pacientes femeninas con lupus, fue más frecuente un patrón adverso de presión arterial nocturna (hipertensión estable sin caídas, o hipertensión nocturna/caída inversa) en LES; estos patrones se asociaron de manera independiente con una mayor velocidad de la onda de pulsación carótida-femoral (35).

Dislipidemia

La asociación entre aumento en los niveles de colesterol total, colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y niveles bajos de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) y un mayor riesgo de ECV en la población general está claramente establecida y conoce desde hace muchos años (36, 37). Las tasas reportadas de dislipidemia en pacientes con LES van desde un 36% al momento del diagnóstico, hasta más de 60% durante los próximos tres años de seguimiento (38). El patrón clásico se caracteriza por niveles elevados de colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), triglicéridos y bajos niveles de HDL que pueden empeorar con la actividad de la enfermedad (39). Además, los pacientes con LES tienden a presentar un fenotipo de LDL más aterogénico, caracterizado por pequeñas moléculas densas de LDL (40). Igualmente, las partículas remanentes de lipoproteína circulante y la fracción de lipoproteína de densidad intermedia (IDL) también se han asociado fuertemente con valores GIM en los pacientes con lupus, mientras que las partículas pequeñas de HDL se han relacionado con activación del sistema de complemento, el cual también se ha demostrado

que está relacionado con mayores valores de GIM (1). También está presente un nuevo subtipo proinflamatorio recientemente identificado de HDL (piHDLs), en un alto porcentaje de pacientes con LES y se asocia con placa de la carótida y ECV clínica (41). Adicionalmente, los niveles de apolipoproteína A-I (apoA-I) se encuentran reducidos en los pacientes con LES, con anticuerpos anticardiolipina IgG (42).

Tabaquismo

El tabaquismo se ha asociado con la ECV, eventos cerebrovasculares y vasculares periféricos (30, 43), así como con marcadores de aterosclerosis subclínica. También se ha identificado el tabaquismo como un factor de riesgo de progresión de la calcificación de las arterias coronarias, luego de ajustar por edad, sexo y etnia (34).

Hiperhomocisteinemia

La homocisteína elevada es un factor de coagulación protrombótico, con efectos tóxicos sobre el endotelio, aumento de la producción de colágeno y disminución de la disponibilidad de óxido nítrico (1).

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo reconocido de aterosclerosis prematura y trombosis en la población general, debido a sus efectos adversos sobre el endotelio, la inhibición de la síntesis de óxido nítrico, la proliferación de células del músculo liso y la activación plaquetaria (44, 45). El aumento de los niveles de homocisteína en los pacientes con lupus, en comparación con controles sanos, oscila entre 11,6-81,2% vs. 0,8-20% (46, 47). Se encontró que la homocisteína elevada se asociaba al posterior desarrollo de enfermedad coronaria, eventos trombóticos y marcadores de aterosclerosis subclínica (13, 48).

FACTORES DE RIESGO NO TRADICIONALES

Características relacionadas con la enfermedad

Los anticuerpos antifosfolípidos (aPLs), la función renal alterada, así como un bajo recuento de glóbulos blancos, linfopenia y enfermedad renal, se han asociado con GIM carotídeo y rigidez arterial (1, 49, 50). La frecuencia de placa carotídea puede duplicarse en los pacientes con SLE y nefritis, en comparación con los pacientes de la misma edad con LES pero sin nefritis y con los controles. Este mayor riesgo entre los individuos con nefritis puede atribuirse principalmente a la hipertensión concomitante (49). La duración de la enfermedad, el daño orgánico crónico (reflejado en el SDI) y la actividad de la enfermedad, se identificaron en numerosos estudios como factores importantes para el desarrollo de ECV dentro del contexto del lupus (8, 50, 51). Una mayor duración del lupus también se ha asociado de manera independiente con calcificación de las coronarios y formación de placa carotídea, así como con progresión. Igualmente, el puntaje SDI resultó estar asociado de manera independiente con mayores puntajes GIM, formación de placa carotídea, ECV clínica y rigidez arterial (4, 52, 53).

Tratamientos

El uso prolongado de corticoesteroides se ha asociado con IM y angina, en tanto que mayores dosis acumuladas de esteroides también se han relacionado con formación de placa carotídea (4, 53). El uso de azatioprina y de ciclofosfamida también se ha relacionado con mayores índices de ECV clínica, placa carotídea y mayores valores de GIM, además de ser un determinante independiente de la formación de placa carotídea (1, 54). La asociación con inmunosupresión y esteroides pudiera parcialmente reflejar factores de confusión no

considerados debido a la severidad de la enfermedad; sin embargo, existe una sólida evidencia de que los glucocorticoides pueden exacerbar una serie de factores de riesgo clásicos, incluyendo la hipertensión, tolerancia a la glucosa alterada y dislipidemia.

Los antimaláricos (AM) se utilizan comúnmente en el tratamiento para el lupus y se dice que son beneficiosos para la ECV porque reducen el colesterol, reducen el riesgo de trombosis y posiblemente porque amortiguan la producción de interferón tipo 1 (IFN) (55-57). Adicionalmente, se ha identificado una relación inversa con el desarrollo de placa y rigidez carotídea / femoral, y se ha demostrado que protegen contra el síndrome metabólico (32, 54, 58). El micofenolato mofetil también puede jugar un papel potencialmente beneficioso en la prevención de la progresión de la aterosclerosis (59).

Autoanticuerpos

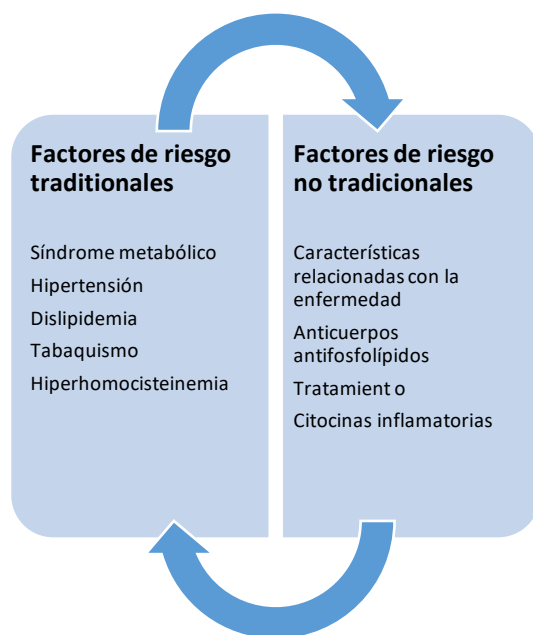
Los anticuerpos anti célula endotelial (AACE) y los aPLs parecieran desempeñar una función importante, aun cuando no se conocen cabalmente los mecanismos subyacentes. Los AACE pueden activar directamente las células endoteliales y se detectan en un 73% de los pacientes con LES; sin embargo, su importancia clínica no se ha confirmado claramente (60, 61).

Se ha demostrado que los APLs activan el endotelio e inhiben la adhesión de la anexina A5, una proteína que ha demostrado prevenir la ruptura de la placa al endotelio (62). También se ha identificado que los APLs son predictores independientes de eventos cerebrovasculares o vasculares periféricos e IM (4, 63).

La presencia de anticuerpos anti-lipoproteína de baja densidad oxidada (OxLDL) se ha identificado hasta en un 80% de los pacientes con LES con síndrome antifosfolípido (APS)

y se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con LES y antecedentes de ECV (64). En la Figura 1 se muestran los factores de riesgo de ECV tradicionales y no tradicionales.

Fig 1. Enfermedad cardiovascular en LES



MECANISMOS PATOGENÉTICOS

Los mecanismos de riesgo aumentado y acelerado en pacientes con LES aún no se han identificado. Es probable que sean múltiples mecanismos en acción, como resultado de una compleja interrelación entre los factores de riesgo cardíaco tradicionales y la inflamación inducida por el LES (65). La aterosclerosis no solamente es una consecuencia de la acumulación pasiva de lípidos en la pared del vaso, sino también es el resultado de la inflamación. Al igual que en patogenia del LES, la interrelación entre múltiples mediadores

inflamatorios, incluyendo a leucocitos, citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, complemento y anticuerpos, resulta en la formación de placas ateroscleróticas (66). En respuesta a diferentes factores tales como esfuerzos hemodinámicos o mediadores inflamatorios, el endotelio vascular se somete a una serie de cambios inflamatorios que pueden generar la formación de AACE. Las células endoteliales activadas estimulan las moléculas de adhesión leucocitaria tales como la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), y la E-selectina. También se expresan las citocinas quimioatrayentes tales como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), la interleucina 6 (IL-6) y la IL-8, induciendo una cascada de cambios proinflamatorios y proaterogénicos en el endotelio que llevan a la migración de los monocitos hacia el espacio subendotelial (67). También hay un reclutamiento de células T hacia el subendotelio mediante mecanismos similares, pero en menor volumen. Las moléculas de LDL son transportadas hacia la pared arterial, donde quedan atrapadas y al exponerse a las especies oxígeno-reactivas, se convierten oxLDL. OxLDL puede estimular la formación de AACE y son además fagocitadas por los monocitos / macrófagos infiltrantes, donde forman células espumosas, alrededor de las cuales se forman lesiones ateroscleróticas. Los monocitos y la células T infiltran el margen de la placa formada por las células espumosas. Las células del músculo de la media de la arteria se estimulan para su crecimiento y finalmente invaden la luz del vaso (68).

En este contexto, la deposición de IgG puede ser pro-aterogénica por la formación de complejos que contienen oxLDL y la posterior activación de los macrófagos y de las células dendríticas que pueden promover aterosclerosis, inhibiendo también a las células T reguladoras (Tregs). En LES, se acelera el daño vascular y los mecanismos de reparación

vascular son menos efectivos. Los pacientes con LES tienen altos niveles de células endoteliales apoptóticas, sufren mayor daño vascular y, tienen menores niveles de células progenitoras endoteliales circulantes (CPE) que reparan los tejidos arteriales dañados (69). La producción de células angiogénicas mielomonocíticas circulantes (CAC) también está alterada. La secreción de IFN $\pm$, estimulada en parte por los granulocitos de baja densidad sujetos a trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis), también elevadas en los pacientes con LES, induce la apoptosis de las CPEs y convierte a las CAC en células dendríticas, perdiendo así su capacidad para reparar el daño vascular en las células endoteliales (70).

POSIBLES BIOMARCADORES DE ATEROSCLEROSIS EN LES

Anticuerpos antifosfolípidos

En la cohorte del estudio LUMINA (Lupus in Minorities: Nature vs. nurture), los aPLs fueron un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (43). En la cohorte Hopkins Lupus, el anticoagulante lúpico fue el único aPL asociado a IM (63). Diversos estudios que utilizaron medidas de aterosclerosis subclínica, no pudieron identificar asociaciones significativas con los aPLs luego de ajustar para los factores de confusión (4, 6, 54); sin embargo, Ahmad y colaboradores sí mostraron una asociación entre la placa carotídea y APL, al igual que un estudio de seguimiento de la misma cohorte, sugiriendo su función directa en la aterogénesis, así como su papel en precipitar eventos arteriales (16, 50).

Proteína C-reactiva

La proteína C-reactiva (PCR) no es solamente un marcador de inflamación sistémica, sino que puede jugar un papel directo en la patogenia de la aterosclerosis. No obstante, en sujetos con LES, el papel de la PCR como predictor de aterosclerosis no está tan definido. Los niveles

elevados de PCR se han asociado con eventos cardiovasculares en la cohorte de LUMINA (51) y los niveles de la PCR de alta sensibilidad (hs-PCR) se asociaron con mortalidad cardiovascular en una cohorte prospectiva sueca de lupus (71). La Hs-PCR también se ha relacionado tanto con progresión transversal (32) como longitudinal de GIM carotídeo (34). Sin embargo, otros estudios no encontraron relación entre aterosclerosis y PCR en LES (6, 54).

HDL por-inflamatorio (piHDL)

Durante estados de inflamación crónica, el HDL puede convertirse de su estado anti-inflamatorio a un estado pro-inflamatorio (65). La función del HDL es anormal en mujeres con LES; 45% de las mujeres con LES, en comparación son el 20% de pacientes con artritis reumatoide y el 4% de los controles, tenían un piHDL incapaz de prevenir la oxidación del LDL (65). También se ha descrito la disfunción del HDL en el síndrome antifosfolípido (SAP) primario y el piHDL se asocia marcadamente con la progresión de la placa carotídea y GIM (65, 72).

Paraoxonasa

La paraoxonasa-1 sérica (PON1) se ha identificado como uno de los componentes importantes del HDL, que impide la peroxidación lipídica y bloquea los efectos pro-inflamatorios (73). Los niveles disminuidos de la actividad de la PON1 también se han relacionado con aterosclerosis en la población general (74). También se han visto niveles alterados de la actividad de PON1 en pacientes con LES. En un estudio, la actividad de PON1 estaba reducida en pacientes con LES y SAP, en comparación con los controles, a pesar de que no hubo reducción de la capacidad antioxidante total del plasma (75). En otro estudio

con 55 pacientes con LES, los títulos de anticuerpos anti-apoA1 se correlacionaron inversamente con la actividad de PON1, y estudios in-vitro confirmaron que los anticuerpos apo-AI tienen un efecto inhibitorio directo sobre la actividad de PON1 (76). Se ha asociado la actividad reducida de PON1 con aumento de GIM carotídeo y dilatación anormal mediada por flujo en pacientes con SAP primario (76).

Adipocitocinas

La adipocina leptina es un péptido anoréxico; los pacientes con SMet presentan niveles elevados de leptina circulante, pero desarrollan resistencia a la leptina similar a la resistencia a la insulina en la diabetes tipo II (77). Varios estudios de cohortes pequeñas han demostrado niveles de leptina elevados en pacientes adultos con LES (78, 79). Los niveles de leptina fueron significativamente más elevados en pacientes con LES con placa carotídea, en comparación con los que no tenían placa, además de mostrar una pobre correlación con GIM carotídeo (65). En otra cohorte, los niveles de adiponectina se asociaron de manera significativa e independiente con placa carotídea en LES (80).

Homocisteína

La homocisteína es otro predictor de aterosclerosis en la población general (81). La homocisteína puede tener una función directa en la patogenia del LES, por sus efectos tóxicos sobre el endotelio (82). La hiperhomocisteinemia puede ser consecuencia de edad avanzada, de insuficiencia renal, de medicamentos como el metotrexato, de la genética y/o de factores relacionados con la dieta (65).

En un estudio de una cohorte con 337 pacientes con LES, la hiperhomocisteinemia fue un predictor independiente de ACV y eventos cardiovasculares (13). En otros varios estudios,

los niveles elevados de homocisteína en LES se correlacionaron con progresión de la aterosclerosis subclínica en LES (34, 54, 83, 84).

Niveles de vitamina D

Recientemente se ha determinado que los bajos niveles de vitamina D pueden ser un posible biomarcador de ECV. Los pacientes con bajos niveles de vitamina D o con deficiencia de ésta, han mostrado una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, entre ellos dislipidemia, hipertensión, SMet, aPLs y niveles elevados de hs-PCR (85). En un estudio prospectivo en 890 pacientes con LES, en una gran cohorte inicial internacional, múltiples análisis de regresión logística revelaron que los pacientes en los altos cuartiles de 25-hidroxitamina D (25 (OH) D) tenían menor probabilidad de presentar factores de riesgo cardiovascular, incluyendo hipertensión e hiperlipidemia, en tanto que se observó una tendencia no significativa de un menor HR de eventos cardiovasculares en cuartiles sucesivamente más altos de niveles de 25-(OH) D (86). Pocos estudios han abordado la posible relación entre la hipovitaminosis D y las alteraciones desfavorables de estos marcadores biofísicos de riesgo cardiovascular. Un estudio demostró que los pacientes con rigidez arterial acusaban mayores niveles de vitamina D sérica y la mayoría estaban tomando suplementos de Vitamina D-Ca. Se requieren estudios prospectivos con un mayor número de pacientes y seguimiento (87). En la Tabla 1 se muestran los posibles biomarcadores de ECV en LES.

Tabla 1. Posibles biomarcadores para enfermedad cardiovascular en LES

- Anticuerpos antifosfolípidos
- Proteína C-reactiva
- HDL pro-inflamatorio
- Paraoxonasa
- Adipocitocinas
- Homocisteína
- Niveles de vitamina D

MEDIDAS DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA

Se ha dicho que la identificación de pacientes asintomáticos con enfermedad subclínica importante es la clave para la prevención primaria dirigida de la ECV sintomática. De acuerdo con esta premisa, se han desarrollado y perfeccionado algoritmos de estratificación de riesgo, con miras a estimar el riesgo a futuro de eventos cardiovasculares, con el mayor valor predictivo posible. En el caso de la población general, la mayoría de las herramientas de estratificación de riesgo se basan en los niveles bien establecidos de factores de riesgo cardiovascular, tales como el índice de riesgo de Framingham (88). Otros ejemplos son el índice de Reynolds (89) que incluye la PCR de alta sensibilidad, el sistema de la tabla de Sheffield (90), y el sistema europeo SCORE. Estos diversos métodos son similares en cuanto a su baja sensibilidad y especificidad global para el desarrollo de ECV, dado que excluyen varios factores genéticos de riesgo emergentes y otros desconocidos. La mayoría de estos índices no toman en consideración la presencia de enfermedades autoinmunes. De hecho, varios estudios han demostrado que dichos sistemas de calificación del riesgo de la población subestiman sistemáticamente el riesgo de ECV en LES y por lo tanto no deben utilizarse para la estratificación del riesgo en LES.

Se ha sugerido el uso de algoritmos de estratificación específicos para LES, con particular énfasis en los puntajes compuestos de evaluación de riesgo, incluyendo tanto los factores de riesgo tradicionales como los nuevos biomarcadores. El puntaje de los predictores de riesgo PREDICTS (Predictors of Risk for Elevated Flares, Damage Progression, and Increased Cardiovascular disease in Patients with SLE – Predictores de Riesgo de Exacerbaciones, Progresión del Daño y Aumento de Enfermedad Cardiovascular en Pacientes con LES) se propuso en base a la presencia de al menos tres biomarcadores positivos o la combinación de diabetes más al menos uno de los biomarcadores analizados (65). En el Reino Unido se ha utilizado el algoritmo QRISK para calcular la probabilidad de un evento cardiovascular mayor en los próximos 10 años; el puntaje de riesgo QRISK3 incluyó variables clínicas tales como enfermedad renal crónica, migraña, corticoesteroides y LES (91). Se ha visto que el índice QRISK3 identifica un porcentaje mucho mayor de pacientes con LES que presentan >10% de riesgo a 10 años de ECV (92).

La recomendación de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) fue calcular el riesgo de ECV a 10 años utilizando la Evaluación Sistemática de Riesgo Coronario - SCORE – a pesar de que el riesgo real está subestimado para pacientes con LES (93).

También se han utilizado otras modalidades para hacer el tamizaje de aterosclerosis subclínica en pacientes con LES, tales como una valoración ecográfica de la carótida que permite evaluar el espesor de la pared arterial y la densidad de la placa. Los pacientes con un daño acumulado mayor, medido según la calificación de daño SDI, tenían una mayor probabilidad de presentar placa (4).

Se puede lograr una mejor valoración ecográfica de las placas de la carótida utilizando el análisis integrado de retrodispersión del complejo carótida-íntima, que pareciera

correlacionarse con el contenido de calcio y colágeno de la pared vascular, para una evaluación no invasiva de la esclerosis arterial (94). Algunos argumentan que también debe hacerse una insonación de las arterias femorales en pacientes sin LES, pues la placa femoral también se asocia a un mayor riesgo de enfermedad coronaria sin afección carotídea (95). Un método alternativo al ultrasonido es la angiotomografía de alta resolución, que se enfoca principalmente en mejorar la precisión y la sensibilidad y permite hacer una “histología” “virtual” de las placas, pues se ha demostrado su correlación con los hallazgos histológicos de las placas ateromatosas en la bifurcación de la carótida (96). Sin embargo, ninguna de estas técnicas de imágenes se recomienda en la práctica de rutina para el tamizaje de la enfermedad cardiovascular.

ESTRATEGIAS DE MANEJO PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS DESENLACES DE LA ECV

Las intervenciones dirigidas a promover la salud incluyen la modificación de la dieta, el ejercicio y dejar de fumar; éstas intervenciones se recomiendan porque pueden contribuir a mejorar los desenlaces de los pacientes en el largo plazo. Un buen manejo de la enfermedad enfocado en la remisión de los síntomas y signos, la prevención de la acumulación de daño y una mejor calidad de vida, también contribuye a mejorar el riesgo de la ECV.

Terapia hipolipemiente

En pacientes con LES e hiperlipidemia, se redujo la mortalidad en los pacientes tratados con estatinas; más aún, estos pacientes tuvieron una menor incidencia de infarto al miocardio y de accidentes cerebrovasculares (97). Interesantemente, varios estudios no han podido encontrar cambios significativos en los marcadores sustitutos de la aterosclerosis con la

terapia con estatinas. En un estudio realizado en adultos con LES, sin eventos cardiovasculares previos, los pacientes se aleatorizaron para recibir 40 mg/día de atorvastatina o placebo; no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en la progresión de los índices de calcificación coronaria a lo largo de dos años (31). Por el contrario, en otro estudio se observaron menos depósitos de calcio en las coronarias medidos por tomografía computarizadas en pacientes con LES, sin factores de riesgo cardiovascular, después de un año de tratamiento con 40 mg de atorvastatina, en comparación con placebo (98). En niños con LES, otro estudio no encontró ningún beneficio en términos de la progresión de GIM carotídeo en los que fueron aleatorizados para recibir atorvastatina.

En general, estos estudios sugieren que la terapia con estatinas no debe ofrecerse de rutina a todos los pacientes con LES como estándar de atención. El abordaje ideal para las terapias hipolipemiantes dirigidas en pacientes con LES aún no está claramente establecido, pero posiblemente sea conveniente en pacientes con niveles elevados de LDL y en quienes los cambios de hábitos y los abordajes no farmacológicos no resultan exitosos en el logro del objetivo de un LDL ideal.

Agentes antiplaquetarios y anticoagulantes

Dos metaanálisis estudiaron el efecto de los fármacos antitrombóticos (agentes antiplaquetarios y anticoagulantes) sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con LES (99). El desenlace principal fue la eficacia del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de eventos tromboticos en pacientes con LES y factores de riesgo cardiovascular. Los resultados de ambos metaanálisis indicaron que el ácido acetilsalicílico es efectivo para la prevención primaria de la trombosis. Otro estudio no mostró diferencias en la tasa de eventos tromboticos entre pacientes que recibieron solamente ácido acetilsalicílico o la combinación de ASA +

warfarina; sin embargo, la tasa de eventos trombóticos en el grupo no tratado fue el doble que la tasa del grupo intervenido (100). Otro estudio evaluó la efectividad de la prevención primaria (ácido acetilsalicílico) y de la prevención secundaria (ácido acetilsalicílico + cumarina) de la terapia antitrombótica. Se analizaron tres grupos diferentes: pacientes con LES y aPLs positivos, pacientes con LES y SAP y pacientes con LES y aPLs negativos. La presencia de eventos cardiovasculares fue más baja en todos los grupos (101).

Por lo tanto, debe considerarse el ácido acetilsalicílico para todos los pacientes con LES, especialmente aquellos con un riesgo cardiovascular significativo (aPLs positivos, hipertensión, dislipidemia), a menos que esté contraindicado (102).

Tratamiento específico para LES

Varios estudios han analizado la efectividad de los antimaláricos sobre el riesgo cardiovascular en LES. El uso de AM en pacientes con LES y de los factores de riesgo cardiovascular, es útil para la prevención primaria de los eventos trombóticos, pues tienen efectos positivos conocidos sobre los niveles de glucosa, la resistencia a la insulina y los niveles de LDL (103-105).

La discrepancia entre los estudios con relación a la efectividad de los AM en la prevención de la ECV puede deberse a diferencias en términos de la presencia / ausencia de un grupo control y del estado de la enfermedad, de la variabilidad en la definición de los desenlaces clínicos y la heterogeneidad de la composición étnica de las poblaciones estudiadas. Todavía más importante, puede deberse a la diferencia en el tiempo de exposición de los pacientes a los AM antes del evento (102). Ciertamente, se ha sugerido un efecto de la exposición a los

AM dependiente del tiempo en otros estudios (33, 56). En la Figura 2 se muestran las estrategias para la prevención y el tratamiento de la ECV en LES.

Fig 2. Prevención y tratamiento de la ECV en LES



Referencias

1. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *J Autoimmun.* 2017;82:1-12.
2. Gistera A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(6):368-80.
3. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2008;121(10 Suppl 1):S3-8.

4. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-15.
5. Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, Wojdyla D, Jacobelli S, Massardo L, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *Lupus.* 2015;24(8):788-95.
6. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2407-15.
7. Bruce IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(12):1492-502.
8. Haque S, Skeoch S, Rakieh C, Edlin H, Ahmad Y, Ho P, et al. Progression of subclinical and clinical cardiovascular disease in a UK SLE cohort: the role of classic and SLE-related factors. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000267.
9. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation.* 2004;110(4):399-404.
10. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976;60(2):221-5.

11. Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nasonova V, Mosca M, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16(5):309-17.
12. Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol Suppl*. 1987;14 Suppl 13:223-6.
13. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1992;93(5):513-9.
14. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44(10):2331-7.
15. Avina-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, De Vera M, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus: A General Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):849-56.
16. Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H, Lunt M, Patrick MG, Teh LS, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):983-8.
17. Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities. *J Rheumatol*. 2000;27(10):2372-7.
18. Maksimowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(12):2458-63.

19. Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR, et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):846-50.
20. Theodoridou A, Bento L, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Prevalence and associations of an abnormal ankle-brachial index in systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1199-203.
21. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Stein CM. Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3651-9.
22. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt C, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):27-33.
23. Mok CC, Poon WL, Lai JP, Wong CK, Chiu SM, Wong CK, et al. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):42-9.
24. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jimenez-Jaimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodriguez del Aguila MD, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus*. 2008;17(9):849-59.
25. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3159-67.

26. Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):261-8.
27. Sacre K, Escoubet B, Zennaro MC, Chauveheid MP, Gayat E, Papo T. Overweight Is a Major Contributor to Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus Patients at Apparent Low Risk for Cardiovascular Disease: A Cross-Sectional Controlled Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(48):e2177.
28. Sanchez-Perez H, Tejera-Segura B, de Vera-Gonzalez A, Gonzalez-Delgado A, Olmos JM, Hernandez JL, et al. Insulin resistance in systemic lupus erythematosus patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):885-92.
29. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Mediavilla JD, Jimenez-Jaimez J, Diaz-Chamorro A, et al. Prevalence of and factors associated with hypertension in young and old women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1026-32.
30. Tselios K, Koumaras C, Urowitz MB, Gladman DD. Do current arterial hypertension treatment guidelines apply to systemic lupus erythematosus patients? a critical appraisal. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):521-5.
31. Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):760-5.
32. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):151-9.

33. Tektonidou MG, Kravvariti E, Konstantonis G, Tentolouris N, Sfrikakis PP, Protogerou A. Subclinical atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Comparable risk with Diabetes Mellitus and Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(3):308-12.
34. Kiani AN, Post WS, Magder LS, Petri M. Predictors of progression in atherosclerosis over 2 years in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(11):2071-9.
35. Sabio JM, Martinez-Bordonado J, Sanchez-Berna I, Vargas-Hitos JA, Mediavilla JD, Navarrete-Navarrete N, et al. Nighttime Blood Pressure Patterns and Subclinical Atherosclerosis in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2310-7.
36. Castelli WP, Cooper GR, Doyle JT, Garcia-Palmieri M, Gordon T, Hames C, et al. Distribution of triglyceride and total, LDL and HDL cholesterol in several populations: a cooperative lipoprotein phenotyping study. *J Chronic Dis.* 1977;30(3):147-69.
37. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62(5):707-14.
38. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, et al. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: data from an international inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2008;59(2):176-80.
39. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus.* 1997;6(6):533-9.

40. Olusi SO, George S. Prevalence of LDL atherogenic phenotype in patients with systemic lupus erythematosus. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:75-80.
41. Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, Skaggs BJ, McMahon M. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):213.
42. Delgado Alves J, Kumar S, Isenberg DA. Cross-reactivity between anti-cardiolipin, anti-high-density lipoprotein and anti-apolipoprotein A-I IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(7):893-9.
43. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Jr., Alarcon GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3947-57.
44. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1149-55.
45. den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, et al. Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet.* 1995;345(8954):882-5.
46. Bonciani D, Antiga E, Bonciolini V, Verdelli A, Del Bianco E, Volpi W, et al. Homocysteine serum levels are increased and correlate with disease severity in patients with lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(1):76-81.

47. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martinez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Diaz-Chamorro A, Olvera-Porcel C, et al. Relationship between homocysteine levels and hypertension in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(10):1528-35.
48. Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, Morthala S, Kealey C, Flagg SD, et al. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2220-7.
49. Gustafsson JT, Herlitz Lindberg M, Gunnarsson I, Pettersson S, Elvin K, Ohrvik J, et al. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus,-A matter of renal involvement: Case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174572.
50. Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A, et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol*. 2010;37(2):322-9.
51. Pons-Estel GJ, Gonzalez LA, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vila LM, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):817-22.
52. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from

the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1706-13.

53. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibanez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30(9):1955-9.

54. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2399-406.

55. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S16-22.

56. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med*. 1994;96(3):254-9.

57. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood*. 2010;115(11):2292-9.

58. Garcia MA, Alarcon GS, Boggio G, Hachuel L, Marcos AI, Marcos JC, et al. Primary cardiac disease in systemic lupus erythematosus patients: protective and risk factors--data from a multi-ethnic Latin American cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1431-8.

59. Kiani AN, Magder LS, Petri M. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. *Rheumatol Int*. 2012;32(9):2701-5.

60. Dieude M, Senecal JL, Raymond Y. Induction of endothelial cell apoptosis by heat-shock protein 60-reactive antibodies from anti-endothelial cell autoantibody-positive systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3221-31.
61. Duval A, Helley D, Capron L, Youinou P, Renaudineau Y, Dubucquoi S, et al. Endothelial dysfunction in systemic lupus patients with low disease activity: evaluation by quantification and characterization of circulating endothelial microparticles, role of anti-endothelial cell antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(6):1049-55.
62. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Borghi MO. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies. *Clin Immunol*. 2004;112(2):169-74.
63. Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):593-5.
64. Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1993;341(8850):923-5.
65. McMahon M, Skaggs B. Pathogenesis and treatment of atherosclerosis in lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(3):475-95, viii.
66. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011;12(3):204-12.
67. Hunt BJ. The endothelium in atherogenesis. *Lupus*. 2000;9(3):189-93.
68. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-55.

69. Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, Kehrer C, Pfenninger D, Lewis E, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood*. 2004;103(10):3677-83.
70. Denny MF, Yalavarthi S, Zhao W, Thacker SG, Anderson M, Sandy AR, et al. A distinct subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs. *J Immunol*. 2010;184(6):3284-97.
71. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, Elvin K, Lundberg IE, Hansson LO, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R46.
72. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, Fitzgerald J, Sahakian L, Ragavendra N, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2428-37.
73. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(4):222-32.
74. Navab M, Hama SY, Cooke CJ, Anantharamaiah GM, Chaddha M, Jin L, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res*. 2000;41(9):1481-94.
75. Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S, Stanyer L, Nourooz-Zadeh J, Ravirajan C, et al. Antibodies to high-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated

with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2686-94.

76. Batuca JR, Ames PR, Isenberg DA, Alves JD. Antibodies toward high-density lipoprotein components inhibit paraoxonase activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:137-46.

77. Sweeney G. Cardiovascular effects of leptin. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(1):22-9.

78. Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, Cardona-Munoz EG, Salazar-Paramo M, Gonzalez-Ortiz M, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2002;22(4):138-41.

79. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1545-52.

80. Reynolds HR, Buyon J, Kim M, Rivera TL, Izmirly P, Tunick P, et al. Association of plasma soluble E-selectin and adiponectin with carotid plaque in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):569-74.

81. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 1993;87(4):1107-13.

82. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res.* 1980;18(1-2):113-21.

83. Refai TM, Al-Salem IH, Nkansa-Dwamena D, Al-Salem MH. Hyperhomocysteinaemia and risk of thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2002;21(6):457-61.
84. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001;104(16):1887-93.
85. Mak A. The Impact of Vitamin D on the Immunopathophysiology, Disease Activity, and Extra-Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).
86. Ravenell RL, Kamen DL, Spence JD, Hollis BW, Fleury TJ, Janech MG, et al. Premature atherosclerosis is associated with hypovitaminosis D and angiotensin-converting enzyme inhibitor non-use in lupus patients. *Am J Med Sci*. 2012;344(4):268-73.
87. Mellor-Pita S, Tutor-Ureta P, Rosado S, Alkadi K, Granado F, Jimenez-Ortiz C, et al. Calcium and vitamin D supplement intake may increase arterial stiffness in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(4):1177-86.
88. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
89. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243-51, 4p following 51.

90. Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1995;346(8988):1467-71.
91. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2099.
92. Edwards N, Langford-Smith AWW, Parker BJ, Bruce IN, Reynolds JA, Alexander MY, et al. QRISK3 improves detection of cardiovascular disease risk in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000272.
93. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45.
94. Kawasaki M, Ito Y, Yokoyama H, Arai M, Takemura G, Hara A, et al. Assessment of arterial medial characteristics in human carotid arteries using integrated backscatter ultrasound and its histological implications. *Atherosclerosis*. 2005;180(1):145-54.
95. Smith E, Croca S, Waddington KE, Sofat R, Griffin M, Nicolaides A, et al. Cross-talk between iNKT cells and monocytes triggers an atheroprotective immune response in SLE patients with asymptomatic plaque. *Sci Immunol*. 2016;1(6).
96. Croca S, Rahman A. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):364-72.

97. Andrades C, Fuego C, Manrique-Arija S, Fernandez-Nebro A. Management of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus*. 2017;26(13):1407-19.
98. Plazak W, Gryga K, Dziedzic H, Tomkiewicz-Pajak L, Konieczynska M, Podolec P, et al. Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R117.
99. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):192-200.
100. Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, Tektonidou MG, Aguirre A, Mico L, et al. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):275-84.
101. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Soltesz P, Shoenfeld Y, Szegedi G, et al. Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a 5-year follow-up. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(2):131-7.
102. Fasano S, Margiotta DP, Navarini L, Pierro L, Pantano I, Riccardi A, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review. *Lupus*. 2017;26(14):1463-72.

103. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):238-41.
104. Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliott JR, Toledo FG, Kuller L, et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1136-42.
105. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20-8.