

Revisión de la literatura

Complicaciones cardiovasculares en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, de acuerdo a la fisiopatología de la enfermedad: Revisión de la literatura.

Cardiovascular complications in a patient with Systemic Lupus Erythematosus, according to the pathophysiology of the disease: literature review.

Natalia Cruz-Ossa^{1,a}, Luisa Hurtado-Rossi^{1,a}, Valentina Ávila^{1,a}

1. Estudiante de Medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

CORRESPONDENCIA

Natalia Cruz Ossa

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-3267-9356>

Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

E-mail: natic98@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 08 de junio de 2022.

ACEPTADO: 16 de mayo de 2023.

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que puede afectar cualquier sistema del cuerpo del individuo, desarrollando una gran variedad de manifestaciones clínicas. Cada paciente varía en la presentación de la enfermedad, dificultando y retrasando el diagnóstico y su manejo. La principal causa de muerte en estos pacientes es dada por las complicaciones cardiovasculares, como el accidente cerebrovascular (ACV) y el infarto de miocardio. **Objetivo:** Identificar las complicaciones cardiovasculares que se pueden desarrollar en pacientes con LES, de acuerdo con la fisiopatología propia de la enfermedad. **Método:** Se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura en Medline utilizando las pautas de la Declaración PRISMA para la selección de estudios publicados, utilizando los términos "Systemic lupus erythematosus" y "cardiovascular disease". **Resultados:** Teniendo en cuenta las 30 publicaciones obtenidas en la búsqueda sistematizada de la literatura, 24 demostraron la presencia de una relación entre el LES y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. Estas complicaciones incluyen aterosclerosis, ACV, enfermedad vascular periférica, miocarditis, entre otras, siendo las más comunes el ACV, el infarto de miocardio y la aterosclerosis. **Conclusiones:** El LES es una patología que compromete varios sistemas del cuerpo, presentándose más comúnmente con síntomas constitucionales, mucocutáneos y músculo-esqueléticos. Sin embargo, es esencial reconocer las complicaciones cardiovasculares que pueden desarrollarse a partir de esta patología inflamatoria. De esta manera, se puede llegar a un diagnóstico oportuno y proporcionar un mejor manejo, para disminuir la mortalidad por esta causa.

Key words: Lupus eritematoso sistémico, sistema cardiovascular, complicaciones cardiovasculares, inflamación, autoinmunidad, autoanticuerpos.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that can affect any system of the individual's body, developing a wide variety of clinical manifestations. Each patient varies in the presentation of the disease, delaying their diagnosis and management. The main cause of death in these patients is caused by cardiovascular complications, such as stroke and myocardial infarction. **Objective:** To identify the cardiovascular complications that can develop in patients with SLE, according to the pathophysiology of the disease. **Method:** A systematic search of the literature in Medline was carried out using the guidelines of the PRISMA Declaration for the selection of published studies, using the terms "Systemic lupus erythematosus" and "cardiovascular disease". **Results:** Taking into account the 30 publications obtained in the systematic search of the literature, 24 demonstrated the presence of a relationship between SLE and the development of cardiovascular complications. These complications include atherosclerosis, stroke, peripheral vascular disease, myocarditis, among others, the most common being stroke, myocardial infarction, and atherosclerosis. **Conclusions:** SLE is a pathology involving several body systems, most commonly presenting with constitutional, mucocutaneous and musculoskeletal symptoms. However, it is essential to recognize the cardiovascular complications that can develop from this inflammatory pathology as well. This way, it is possible to reach an opportune diagnosis and provide better management, to reduce mortality from this cause.

Palabras clave: Systemic lupus erythematosus, cardiovascular system, cardiovascular complications, inflammation, autoimmunity, autoantibodies.

Cruz-Ossa N, Hurtado-Rossi L, Ávila V. Complicaciones cardiovasculares en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, de acuerdo a la fisiopatología de la enfermedad: Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(2):105-124.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida con la capacidad de afectar cualquier sistema del cuerpo del individuo, desarrollando una gran variedad de manifestaciones clínicas. Según Fava *et al*, existe una interacción entre la eliminación apoptótica alterada, regulación positiva del sistema inmune, activación del complemento, producción de complejos inmunitarios e inflamación tisular que culminan en una autoinmunidad sostenida. Debido a las distintas manifestaciones clínicas, cada paciente varía en la presentación de la enfermedad, dificultando y retrasando el diagnóstico y su manejo. Esta enfermedad autoinmune tiene predilección por mujeres en edad fértil, entre 15 y 44 años.¹

Las características clínicas del LES varían desde una enfermedad leve con compromiso en mucosas y piel, a una patología grave con compromiso multiorgánico, ya que todos los sistemas del cuerpo pueden verse afectados por esta patología. Dentro de los síntomas constitucionales se encuentran el malestar general, la fiebre, las mialgias y la pérdida de peso. Las manifestaciones mucocutáneas se presentan en un 80% de los pacientes. Algunas de las lesiones que se pueden encontrar en esta patología incluyen el lupus eritematoso cutáneo agudo (ACLE, por sus siglas en inglés), el lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE, por sus siglas en inglés), y el lupus eritematoso cutáneo crónico (CCLE, por sus siglas en inglés). El último incluye el lupus hipertrófico/verrugoso, el profundo, y el discoide mucoso, entre otros. Las presentaciones musculoesqueléticas se ven en el 80-90% de los pacientes, y varían desde artralgias leves hasta deformidades por artritis. Por su parte, la artritis lúpica es inflamatoria, poliarticular, simétrica que si bien puede alterar cualquier articulación, afecta mayoritariamente las articulaciones pequeñas de las muñecas, las rodillas y las manos.

Adicionalmente, se puede desarrollar una necrosis avascular en un 10% de los pacientes con LES. El sistema hematológico también se ve afectado, generando en el 50% de estos pacientes anemia de origen ferropénico, hemolítico autoinmune o aplásico. Además, se puede desarrollar leucopenia y trombocitopenia. En cuanto a las manifestaciones cardiovasculares, el LES tiene la capacidad de afectar cualquier capa del corazón, es decir, el pericardio, miocardio y endocardio, al igual que las arterias coronarias.²

Las manifestaciones cardiovasculares son la primera causa de muerte en pacientes con LES. Ocurre en un 50% de los casos y puede presentarse en forma de pericarditis, miocarditis, enfermedad valvular y vasculitis coronaria.³ La pericarditis es el compromiso más frecuente en estos pacientes. Es sintomática en 25% de pacientes con LES, con un cuadro clínico de dolor torácico, disnea, palpitations, fatiga y electrocardiográficamente se presenta elevación difusa del ST o depresiones del PR. Se encuentra en el 11%

a 54% de los casos derrame pericárdico mediante ecocardiograma, que por histopatología presentan células mononucleares, material fibroso y la tinción del complemento C3 e inmunoglobulinas en el pericardio por medio de inmunofluorescencia directa, lo que indica una reacción mediada por inmunocomplejos.⁴ Cabe recordar que el fluido pericárdico que se extraiga expone un infiltrado neutrofilico predominante de tipo exudado.

El compromiso valvular se presenta entre 11 a 74% de los pacientes con LES como una endocarditis de Libman-Sacks, que corresponde a la formación de vegetaciones estériles que puede ocurrir en todas la válvulas cardiacas, siendo la principal la válvula mitral. Tradicionalmente se considera que dichas lesiones no tienden comúnmente a desarrollar compromiso funcional valvular significativo, sin embargo nuevos estudios indican que existe un mayor incidencia de hasta el 18%.⁵ Las lesiones están compuestas principalmente por células inflamatorias y depósitos de complejos inmunes, en especial los anticuerpos anticardioli-pina han sido los que con mayor frecuencia se han identificado. Debido a la inmunosupresión propia del tratamiento de LES, una cirugía de reparo valvular tiende a un alto riesgo de mortalidad por lo que actualmente se estudia la eficacia del reemplazo vía catéter como alternativa.⁶

Otra presentación es la miocarditis. Esta se encuentra en 7% a 10% de todos los casos de LES, esta al igual que la pericarditis se presenta más comúnmente de manera asintomática, cuando se manifiesta presenta un cuadro clínico similar al de falla cardiaca con taquicardia sin esfuerzo y disnea, además de otros síntomas como fiebre, palpitations y dolor torácico. La miocarditis lúpica en ecocardiograma presenta una hipocinesia global y mediante RMN un realce tardío de gadolinio lo que se correlaciona con los síntomas correspondientes a disfunción miocárdica y hallazgos patológicos donde se ha descrito a la inflamación perivascular como lesión primaria que desencadena necrosis de cardiomiocitos y un infiltrado significativo de células mononucleares. Mutaciones en el DNA exonucleasa Trex1 se ha identificado en el 3% de los pacientes con LES, y en estudios en ratones aquellos con dicha mutación tienden a desarrollar un cuadro de miocarditis fatal.⁶

La última presentación cardiaca incluye la enfermedad coronaria aterosclerótica, es la causa de muerte más común en pacientes con inicio tardío de LES. La razón es que la inflamación sistémica presente genera aterosclerosis acelerada que lleva a una enfermedad cardiaca isquémica de presentación temprana. Actualmente reportes epidemiológicos documentan que en mujeres con LES entre los 35 y 44 años tienen un riesgo 50 veces mayor de sufrir un evento coronario agudo que en mujeres de la misma edad sanas. También se le puede sumar la presencia de factores de riesgo no tradicionales como el uso de corticosteroides, niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), activación del complemento, los anticuerpos antifosfolípidos incluyendo la beta 2 glicoproteína

Complicaciones cardiovasculares en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

1, anticuerpos contra la LDL oxidada, entre otros.⁷ Los factores de riesgo que tradicionalmente se han estudiado para determinar el riesgo cardiovascular, por sí solos, no explican la elevada incidencia de manifestaciones de este tipo en pacientes con LES. Por lo tanto, existe una tendencia hacia la investigación sobre qué factores podrían afectar dicha predisposición. Es creciente el conocimiento científico que indica la influencia de la autoinmunidad y el desarrollo de la patología cardiovascular. Por ejemplo, se postula a la inflamación crónica como causa de proliferación y disrupción endotelial que desencadena aterosclerosis temprana en pacientes con LES, por esto se encuentran en auge investigaciones sobre agentes potencialmente benéficos como canakinumab, que bloquea la acción interleuquina proinflamatoria 1- β , descrita como clave la fisiopatología del LES.⁷

Además, variantes genéticas también han sido recientemente caracterizadas como posibles causantes del elevado riesgo cardiovascular en LES, estudios han logrado identificar locus específicos en dichos pacientes que se expresan y codifican genes que promueven la producción de citoquinas proinflamatorias en especial la IL-9 y IL-10, lo que es coherente con la teoría de la inflamación crónica como factor clave dentro de la fisiopatología de esta enfermedad.⁸ Por lo tanto, el objetivo de esta revisión consiste en identificar las complicaciones cardiovasculares que se pueden desarrollar en pacientes con LES, de acuerdo con la fisiopatología propia de la enfermedad. Para ello, se realizará una búsqueda sistematizada de la literatura a través de PubMed.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura en la base de datos de PubMed, utilizando las recomendaciones de la Declaración PRISMA.⁹ Los términos utilizados en la búsqueda fueron: “*Systemic lupus erythematosus*” y “*cardiovascular disease*”. Se combinaron los términos con el conector AND en PubMed, y se adicionaron filtros que delimitaron la búsqueda en artículos observacionales y meta-análisis publicados en los últimos cinco años, en humanos y en idioma inglés, identificando 108 publicaciones. Finalmente, después de examinar los títulos y resúmenes, se incluyeron 30 artículos que contribuyeron a la solución de la pregunta (Figura 1).

RESULTADOS

Teniendo en cuenta las 30 publicaciones obtenidas en el proceso de búsqueda, se organizó la información a partir de las siguientes categorías: año de publicación, tipo de estudio, objetivo, metodología, población y muestra, complicaciones cardiovasculares descritas, resultados y conclusiones (Tabla 1). Considerando que uno de los filtros para la búsqueda fue artículos publicados en los últimos cinco años, las publicaciones más antiguas fueron del 2017, y la más reciente del 2022. Se obtuvieron nueve publica-

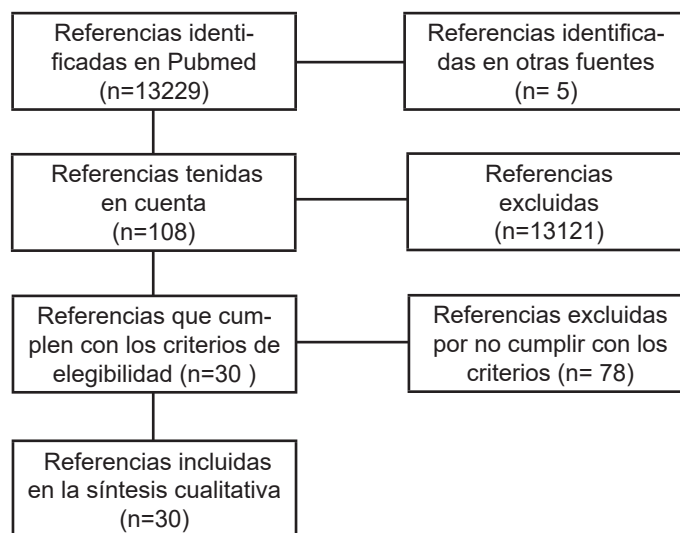


Figura 1. Estrategia de selección de los artículos a partir de la Declaración PRISMA

ciones del año 2017, cuatro publicaciones del 2018, tres publicaciones del 2019, seis publicaciones del 2020, siete publicaciones del 2021 y dos publicaciones del 2022. Adicionalmente, según el tipo de estudio, se obtuvieron seis meta-análisis, 12 estudios descriptivos, una revisión sistemática de la literatura, 12 revisiones sistemáticas y meta-análisis.

De las publicaciones seleccionadas, en seis no se identificó ninguna relación entre el LES y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. De esta manera, 24 sí demostraron dicha relación. Dentro de las complicaciones cardiovasculares se encontraron: microsangrados cerebrales (una publicación), enfermedad cardiovascular (ECV) (cuatro publicaciones), aterosclerosis (seis publicaciones), accidente cerebrovascular (nueve publicaciones), infarto de miocardio (siete publicaciones), enfermedad vascular periférica (cuatro publicaciones), insuficiencia cardíaca (dos publicaciones), hipertensión arterial (tres publicaciones), disfunción endotelial (dos publicaciones), angina (dos publicaciones), fibrilación auricular (una publicación), menor reserva de flujo coronario (una publicación), taquicardia sinusal (una publicación), pericarditis y miocarditis (una publicación), muerte (dos publicaciones), preeclampsia e hipertensión arterial gestacional (una publicación), hipertensión pulmonar (tres publicaciones), vasculitis (una publicación), y enfermedad valvular (una publicación).

DISCUSIÓN

Basándose en las publicaciones de la Tabla 1, se evidenciaron en total 19 complicaciones cardiovasculares asociadas al LES.

Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre el lupus eritematoso sistémico y complicaciones cardiovasculares

| Autores | Año | Tipo de estudio | Objetivo | Metodología | Población y muestra | Complicaciones cardiovasculares descritas | Resultados | Conclusiones | Relación entre LES y CCV (si / no) |
|-----------------------------|------|-------------------------------------|---|--|--|--|--|--|------------------------------------|
| Yeoh H, et al ¹⁰ | 2018 | Observacional | Relación entre MSC (Micro Sangrados Cerebrales) e Hipertensión sistémica y la Sustancia Blanca (HSB), con base a sus asociaciones con la enfermedad de vasos pequeños (EVP) y neuroinflamación, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). | Presencia, ubicación y clasificación de los MSC se evaluaron por imágenes ponderadas por susceptibilidad. El volumen de HSB se midió cuantitativamente. Se compararon las características clínicas y marcadores serológicos. También se realizaron 2 análisis de subgrupos separados después de (1) dividir HSB en subgrupos de lesiones inflamatorias frente a EVP y (2) dividir HSB en aquellos con subgrupos de MSC frente a sin. | Se compararon 31 pacientes con LES con HSB y 27 pacientes con LES con resonancia magnética cerebral normal. | Los pacientes que presentaban RM con Hipertensión de Sustancia Blanca presentaron más Microsangrados Cerebrales, y dentro de dicho subgrupo los pacientes en su mayoría tenían transitorios autoinmunes, por ejemplo presentaban mayor actividad de LES, más duración desde el diagnóstico y más diagnóstico de síndrome antitofolipéidico. | El grupo HSB mostró MSC más frecuentes que el grupo MR normal ($p < 0,001$). El grupo HSB mostró mayor índice de actividad de la enfermedad de LES, mayor duración de la enfermedad y mayor incidencia de síndrome antitofolipéidico que el grupo con RM normal ($p = 0,02$, $0,04$ y $0,04$, respectivamente). Dentro del grupo HSB, el subgrupo de lesiones inflamatorias mostró MSC más frecuentes y volumen de HSB más grande que el subgrupo EPV ($p < 0,001$ y $0,02$, respectivamente). | En pacientes con LES, los MSC podrían estar relacionados con HSB de gran volumen y lesiones inflamatorias. MSC junto con las HSB grave podría usarse como un biomarcador de imagen de vasculitis en pacientes con LES. | Si |
| Lu, X, et al ¹¹ | 2021 | Revisión Sistemática y Metaanálisis | Identificar el riesgo de ECV (Enfermedad Cardiovascular) en pacientes con LES, los factores de riesgo de ECV en pacientes con LES y el riesgo de ECV en pacientes con nefritis lúpica (NL). | Bases de datos en línea para buscar los estudios elegibles desde enero de 2013 hasta agosto de 2020. | 20 estudios, incluidos 378.479 pacientes con LES, 1.279.390 personas en la población general o controles sanos y 1036 pacientes con NL, de Asia, Europa y América del Norte. | Los pacientes con LES a comparación de la población sana tienen más riesgo de desarrollar ECV, aterosclerosis, ACV, IAM, Enfermedad Vascular Periférica e Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión, sin embargo esto no ocurre para el desarrollo de Arteropatía Coronaria. A comparación de los pacientes con LES, los pacientes con Nefritis Lúpica tienen mayor riesgo de ECV. | En comparación con la población general/saludable, el riesgo de ECV en pacientes con LES aumentó 2 veces (RR = 2,35, IC del 95%: 1,95–2,84, $P < 0,05$), estos tenían un riesgo significativamente mayor de aterosclerosis (RR = 2,31, IC del 95%: 1,16–4,60), ACV (RR = 2,30, IC 95%: 1,52–3,50), IAM (RR = 2,66, IC 95%: 1,97–3,59), enfermedad vascular periférica (RR = 2,56, IC del 95%: 1,07–6,09) e IC (RR = 2,89, IC del 95%: 1,63–5,13), pero sin un aumento significativo del riesgo de arteropatía coronaria (RR = 1,93, IC del 95%: 0,67–5,59). Además eran más susceptibles a desarrollar hipertensión (RR = 2,31, IC 95%: 1,62 3,29). | Los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de desarrollar CVD en comparación con la población general o sana. | Si |
| Mak A, et al ¹² | 2017 | Metaanálisis | Identificar la dilatación mediada por el flujo dependiente del endotelio (ED-FMD): Endothelium-dependent flow-mediated dilation (ED-FMD), marcador biofísico de disfunción endotelial, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). | Evaluación ED-FMD de la arteria braquial (baED-FMD) mediante ultrasonografía entre pacientes con LES sin ECV y controles sanos (C) emparejados por edad, género e IMC. Posterior se realiza metaanálisis exhaustivo de estudios de casos y controles que compararon baED-FMD entre pacientes con LES y C determinando el tamaño del efecto de baED-FMD como diferencia de media estandarizada (SMD: standardized mean difference). | Se estudiaron 71 pacientes con LES y 71 con CS (Controles Sanos). Metaanálisis de 25 estudios de casos y controles que involucran a 1313 pacientes con LES y 1012 CS. | Disfunción endotelial en pacientes con LES, dentro de la cual sus factores de riesgo más asociados son diabetes mellitus, enfermedad renal y hipertensión diastólica. | Los pacientes con LES tienen una baED-FMD más baja que los HC ($3,72 \pm 2,8$ % frente a $4,63 \pm 3,1$ %, $p = 0,032$). Del estudio de metaanálisis también reportó menor baED-FMD en pacientes con LES en comparación con CS (SMD $-1,077$, $p < 0,001$). | Los pacientes con LES sin ECV tienen una función endotelial alterada, que tiene como principales causas enfermedades como: Diabetes mellitus, enfermedad renal y hipertensión diastólica. | Si |

Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre el lupus eritematoso sistémico... (continuación)

| Autores | Año | Tipo de estudio | Objetivo | Metodología | Población y muestra | Complicaciones cardiovasculares descritas | Resultados | Conclusiones | Relación entre LES y CCV (si / no) |
|--|------|--|--|---|--|---|---|---|------------------------------------|
| Gupta A, <i>et al</i> ³ | 2021 | Observacional | Estudiar la relación entre el uso de hidroxicloroquina (HCQ) y la fibrilación auricular en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). | Cohorte retrospectiva de pacientes adultos con LES desde el 1 de diciembre de 2014 hasta el 30 de mayo de 2017. Los pacientes se clasificaron como usuarios o no usuarios de HCQ. El resultado primario fue la fibrilación auricular incidente. | 1.647 pacientes con LES, de los cuales 917 eran usuarios de HCQ y 730 no usuarios. | Los pacientes con LES sin tratamiento con HCQ tienen un mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular. | Total de 23 eventos de fibrilación auricular, incluidos 3 en usuarios de HCQ y 20 en no usuarios. | El uso de HCQ se asoció con disminución del 88 % en el riesgo de FA incidente en pacientes con LES. | Si |
| Restivo V, <i>et al</i> ⁴ | 2022 | Revisión sistemática de la Literatura y Metanálisis. | Evaluación de eventos cardiovasculares sintomáticos o asintomáticos en pacientes con enfermedades reumáticas como AR y LES. | La investigación bibliográfica obtuvo todos los manuscritos publicados en idioma inglés entre 2015-2019, total de 2355 artículos. Analizaron todos los estudios prospectivos disponibles que evaluaron longitudinalmente la incidencia de nuevos eventos sintomáticos (IAM, ACV isquémico y enfermedad arterial periférica) en población sana en comparación con cohortes de pacientes afectados por 2 enfermedades autoinmunes sistémicas: LES y AR. | Después de la selección a través de criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 4 artículos examinados íntegramente. El subgrupo de pacientes con LES y 2 pacientes con AR y LES. | Los pacientes con LES tienen mayor riesgo de desarrollar un evento cardiovascular sistémico, dentro de estos pacientes menores de 46 años presentan la mayor incidencia, el subgrupo de pacientes que también padece NL tendrá el doble del riesgo. | Pacientes con LES tuvieron un RR de 1,98 (IC 95%: 1,18-3,31) de eventos cardiovasculares sintomáticos en comparación con la cohorte no expuesta. Este RR es mayor en pacientes menores de 46 años de edad que en pacientes de 46 años o más (RR 2,21 vs 1,89), variando desde un RR de 7,90 para Chuang <i>et al.</i> a 0,77 para Falasinnu <i>et al.</i> La nefritis lúpica (LN) aumentó 2 veces riesgo cardiovascular en pacientes con LES (RR = 3,68; IC 95%: 2,24, 6,04) comparado con pacientes con LES sin NL (RR = 1,84; IC 95%: 1,45-2,32). | Mayor incidencia con el doble de riesgo de nuevos eventos cardiovasculares sintomáticos en pacientes con LES frente a una población de pacientes sanos, lo que sugiere una evaluación integral y no estrictamente patológica de los pacientes afectados por una enfermedad inflamatoria crónica como LES. | Si |
| Fernández-Gutiérrez B, <i>et al</i> ⁵ | 2017 | Observacional | Análisis en diversas enfermedades inflamatorias inmunomediadas la influencia de variables demográficas y clínicas en la prevalencia de enfermedad cardiovascular y comparar sus prevalencias estandarizadas. | Se realizaron modelos de regresión logística bivariable y multivariable y de efectos mixtos para cada condición y la cohorte general, respectivamente. Las prevalencias estandarizadas (en sujetos por cada 100 pacientes, con intervalos de confianza del 95 %) se calcularon mediante análisis marginal. | Pacientes diagnosticados con AR, artritis psoriásica, psoriasis, LES, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, de centros de reumatología, gastroenterología y dermatología de atención terciaria de consultas externas ubicadas en toda España, entre 2007 y 2010. Se incluyeron 9951 pacientes. | Las cohortes de AR y LES tenían la mayor prevalencia de HTA (29,7% y 23,4%, respectivamente), AR, LES y psoriasis tuvieron la mayor prevalencia de dislipidemia (20,1%, 16,5% y 17,5%, respectivamente). | Después de ajustar por factores de riesgo cardiovascular tradicionales y demográficos, el lupus eritematoso sistémico exhibió la mayor prevalencia estandarizada de ECV. | EI LES, la AR y la psoriasis se asocian con una mayor prevalencia de ECV en comparación con otras enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Se deben establecer programas de prevención específicos en sujetos afectados con estas condiciones para prevenir ECV | Si |
| Erre GL, <i>et al</i> ⁶ | 2018 | Revisión Sistemática de la Literatura | Realizar una revisión sistemática y metanálisis de estudios con tamaño de muestra pequeño que investigue las asociaciones entre la presencia de ERS (Enfermedad Reumática Sistémica) y RFC (Reserva de Flujo Coronario) para aumentar el poder estadístico y la precisión. | Revisaron estudios de bases de datos como PubMed, Web of Science, Scopus y Google Scholar, desde el inicio hasta marzo de 2018, se buscaron estudios que informaran sobre CFR en RD en comparación con sujetos sanos. Se calcularon las diferencias de medias estandarizadas (DME) con intervalos de confianza (IC) del 95%. | 21 estudios (709 pacientes con ER) 650 controles sanos) se incluyeron en el metanálisis. | Pacientes con características autoinmunes prevalentes (p. ej., LES) mostraron una RFC (Reserva de Flujo Coronario) significativamente más baja en comparación con los pacientes con características autoinmunes (p. ej., artritis psoriásica). | Los resultados agrupados mostraron que los valores de CFR fueron significativamente más bajos en pacientes con ERS (Enfermedad Reumática Sistémica) que en controles sanos. | Existe un deterioro significativo en la RFC (Reserva de Flujo Coronario) en pacientes con ERS (Enfermedad Reumática Sistémica) con respecto a la población general. Las diferencias en los mecanismos patogénicos pueden influir en la gravedad del deterioro de la RFC en las ERS. | Si |

Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre el lupus eritematoso sistémico... (continuación)

| Autores | Año | Tipo de estudio | Objetivo | Metodología | Población y muestra | Complicaciones cardiovasculares descritas | Resultados | Conclusiones | Relación entre LES y CCV (si / no) |
|--------------------------------------|------|--------------------------------------|--|---|---|--|--|---|------------------------------------|
| Mendoza-Pinto C, et al ¹⁷ | 2020 | Revisión sistemática y meta-análisis | Realizar una revisión sistemática y meta-análisis que reporte enfermedades cardiovasculares en pacientes con LES, medido por distensión endotelial (DE) y rigidez arterial periférica (RAP). | Revisar estudios de bases de datos que analizan la relación del LES con la DE (dilatación mediada por flujo [DMF]), dilatación mediada por nitroglicerina [DMN] y tonometría arterial periférica [TAP] y RAP (índice de aumento [AIx], velocidad de onda de pulso [VOP]). | El metaanálisis incluyó 49 estudios. Se incluyeron datos de DMF de 18 estudios que incluyeron 943 sujetos con LES (edad media = 38,71 [IC del 95%: 36,21, 41,21] años) y 644 controles no afectados (edad media = 38,63 [IC del 95%: 36,11, 41,15] años). | Los pacientes con LES tienen mayor distensión endotelial y rigidez vascular periférica que pacientes sanos. | En comparación con los controles no afectados, la DMF en sujetos con LES disminuyó en un 4,3 % (IC del 95 %: -6,13 %, -2,47 %); p < 0,001). Se observó un RAP significativamente mayor entre los pacientes con LES y los controles según la VOP general (DM = 1,12 m/s; IC del 95 %: 0,72-1,52; p < 0,001), pero no para la VOP braquial-tobillo. Aix también aumentó en pacientes con LES en comparación con controles sanos (DM = 4,55 %; IC del 95 %: 1,48-7,63; p = 0,003). | Los pacientes con LES mostraron alteración de la DMF, un predictor independiente de eventos cardiovasculares. Hubo un mayor grado de RAP en pacientes con LES en comparación con los controles. | Si |
| Monção CSA, et al ¹⁸ | 2018 | Observacional. | Evaluar la incidencia y la variabilidad de los factores de riesgo tradicionales de enfermedad arterial coronaria (EAC) en una cohorte de pacientes con lupus e investigar si el uso de prednisona predice un aumento en el número de factores de riesgo. | Estudio observacional, se calculó la incidencia acumulada de los factores de riesgo tradicionales, la tasa de incidencia (con intervalo de confianza del 95%) de HTA, diabetes, dislipidemia e hipertriglicéidemia, y la frecuencia de desaparición de los factores de riesgo. Se calculó además el síndrome metabólico (MetS) y la puntuación de riesgo de Framingham (FRS). | Un total de 151 mujeres, 37,8 ± 11,1 (media ± DE) años al inicio del estudio, fueron reevaluadas después de un período medio de 39 meses. | La hipertensión, síndrome metabólico y obesidad son dentro de la gran incidencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes que presentan en pacientes con LES los más prevalentes en este estudio. | La incidencia acumulada de factores de riesgo varió de 39,1% (obesidad abdominal) a cero (tabaquismo), y la tasa de incidencia varió de 133,2 (87,8-178,6) por 1000 personas-año (dislipidemia) a 10,4 (1,3-19,5) por 1000 personas-año (diabetes). La incidencia acumulada de MetS fue del 18,8 % y el 11,7 % de 143 pacientes con FRS (Framingham risk score) baja al inicio (T1) se clasificaron en la categoría de alto riesgo al final del estudio (T2). Dislipidemia fue el factor de riesgo más variable, con un 43,6% de desaparición en T2. | Alta incidencia de factores de riesgo tradicionales de CAD en un grupo joven de mujeres con LES, dentro de estos, los factores de riesgo con mayor incidencia de base que más persistieron fueron la hipertensión, síndrome metabólico y obesidad abdominal. La frecuencia de dislipidemias presentó un curso muy dinámico, que más allá de la variabilidad natural del colesterol, se produce debido a los cambios en la actividad de la enfermedad del lupus y tratamiento. Borba et al, describen un perfil lipídico inflamatorio en pacientes con lupus se caracteriza por niveles elevados de colesterol muy LDL (VLDL) y triglicéridos y niveles bajos de Colesterol HDL. | Si |
| Bunthun PK, et al ¹⁹ | 2018 | Revisión sistemática y meta-análisis | Comparar sistemáticamente la trombosis arterial/venosa, la pérdida fetal y la muerte embrazada con LES, síndrome antifosfolípido primario (PAPS) y síndrome antifosfolípido secundario (SAPS). | Se buscó en EMBASE, Medline, google scholar y journals artículos relevantes que compararan LES con SAPS y/o PAPS en el embarazo. Criterios de inclusión: ensayos aleatorizados o estudios observacionales que compararan LES con APS en mujeres embarazadas; informarán los resultados adversos centrándose principalmente en trombosis arterial/venosa, pérdidas fetales y muerte fetal. | Se incluyeron un total de 941 gestantes; 556 eran candidatas a LES; 200 fueron candidatas de e PAPS; y 185 eran candidatas del SAPS. | APS tiene una asociación mayor a trombosis arterial/venosa que LES en mujeres embarazadas | APS se asoció con un riesgo significativamente mayor de pérdida fetal (RR: 4,49, IC 95%: 2,09-9,64; P = 0,0001), mortalidad y la trombosis arterial/venosa (RR: 6,65, IC 95%: 2,14-20,60; P = 0,0011) y (RR: 3,95, IC 95%: 1,28-12,16; P = 0,02). Se compararon pacientes con PAPS con LES, y la pérdida fetal y los trastornos arteriales/venosos fueron más altos con el PAPS. En el caso de SAPS con LES (sin anticuerpos antifosfolípidos), la trombosis arterial/venosa, muerte fetal y la pérdida fetal fueron mayores con SAPS. | PAPS y SAPS se asociaron con una trombosis arterial/venosa significativamente mayor, pérdida fetal y muerte fetal en comparación con LES. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas cuando se comparó PAPS con SAPS. | Si |

Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre el lupus eritematoso sistémico... (continuación)

| Autores | Año | Tipo de estudio | Objetivo | Metodología | Población y muestra | Complicaciones cardiovasculares descritas | Resultados | Conclusiones | Relación entre LES y CCV (si / no) |
|----------------------------------|------|-----------------|---|--|---|---|--|--|------------------------------------|
| Gu MM, et al ⁶⁰ | 2019 | Meta-análisis | Identificar la ocurrencia y el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) (accidente cerebrovascular e infarto de miocardio [IM]) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). | Se buscó en PubMed y en un manual adicional, estudios publicados hasta el 31 de marzo de 2018. Cálculo de la relación agrupada (RR) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de accidente cerebrovascular y/o IM | 24 estudios dando 122.377 pacientes con LES y 357.811 controles fueron incluidos en este metanálisis. | Infarto de miocardio, ACV. | 24 estudios incluidos. Para IM, se informó que un total de 1.516 pacientes con LES tuvieron IM (n = 96.154) durante un seguimiento medio de 9,98 años; incidencia 2,0 % (IC 95 %: 1,7–2,4 %), es decir, 0,20/100 pirs; en los cinco estudios, 360 pacientes con LES (n = 18.943) y 817 los controles tenían IM (n = 111.525), lo que revela que el riesgo de IM en LES población fue 3,04 veces mayor que en la población general (RR = 3,04, IC 95%: 1,81–5,11). Para accidente cerebrovascular, la incidencia de 17 estudios durante el período de seguimiento 10,09 usando un modelo aleatorio fue 4,4% (95% IC: 3,6–5,1%), es decir, 0,44/100 pirs; en los 7 estudios, 694 pacientes con LES (n = 22.594) y 4.034 controles tuvieron accidente cerebrovascular (n = 255.023), lo que indica que el riesgo de IM en la población con LES fue 1,95 veces mayor que en la población general (RR = 1,95, IC 95%: 1,52–2,53). | Con base en los hallazgos de informes anteriores, nuestro meta-análisis mostró que los pacientes con LES han estado en mayor riesgo de eventos CV. | SI |
| Landgren AJ, et al ⁶¹ | 2019 | Observacional | Conocer la tasa de mortalidad y causas de muerte en pacientes con LES dentro de una región definida en el sur de Suecia durante 1981–2014 y determinar si estos han cambiado con el tiempo. | En 1981 se inició estudio en pacientes con LES fue en el sur de Suecia. Todos los pacientes con LES dentro de un área geográfica definida fueron identificados y utilizando métodos previamente validos incluyendo registros de diagnóstico e inmología. Los pacientes con diagnóstico confirmado de LES fueron seguidos prospectivamente en el Departamento de Reumatología en Lund. Los datos clínicos fueron recogidos en visitas periódicas. Los pacientes fueron reclutados desde 1981 hasta 2006 y seguidos hasta 2014. La cohorte de pacientes se dividió en dos grupos según el año del diagnóstico para determinar endencias seculares. | 200.000 individuos adultos de 8 municipios del sur de Suecia. 175 pacientes fueron diagnosticados con LES, de los cuales 149 eran mujeres y 26 hombres. Eran principalmente caucásicos. | Muerte por enfermedades cardíacas, ACV | En total, 175 fueron diagnosticados con LES durante el período de estudio con un total de 60 muertes. La mayoría de los pacientes (51,7%) fallecieron por enfermedad cardiovascular. También las infecciones (15%), la malignidad (13,3%) y LES (6,7%) causaron la muerte. La tasa de mortalidad estandarizada se incrementó en pacientes por un factor de 2,5 en comparación con la población general. Las muertes ocurrieron en un tasa constante a lo largo de todo el período de observación. Sin diferencia significativa en estandarizados la tasa de mortalidad se observó entre los sexos, pero aumentó en las pacientes de mayor edad. | Tasa de mortalidad sustancialmente elevada entre los pacientes con LES en comparación con la población general. Las tasa de mortalidad no cambiaron significativamente durante el período de observación que abarcó 3 décadas. La principal causa de muerte fue la enfermedad cardiovascular y este hallazgo fue consistente a lo largo del tiempo | SI |

Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre el lupus eritematoso sistémico... (continuación)

| Autores | Año | Tipo de estudio | Objetivo | Metodología | Población y muestra | Complicaciones cardiovasculares descritas | Resultados | Conclusiones | Relación entre LES y CCV (si / no) |
|--------------------------------|------|--------------------------------------|---|---|---|--|---|--|------------------------------------|
| Forte F, et al ²³ | 2020 | Revisión sistemática y meta-análisis | Nuestro objetivo era realizar un meta-análisis de estudios que evalúan la asociación entre LES y enfermedades arteriales periféricas (PAD) | Los estudios se buscaron sistemáticamente en PubMed, Web of Science, Scopus y EMBASE según mediante los términos de búsqueda preferidos. Fueron incluidos todos los estudios que proporcionaban datos sobre la prevalencia de PAD y los valores del índice tobillo-brazo (ITB) en pacientes con LES y non-LES controls. Fueron excluidos reportes de caso, series de casos con un grupo de control, revisiones y estudios en animales | Ocho estudios que informaron sobre 263 258 pacientes con LES y 768 487 controles | Aterosclerosis, infarto de miocardio y ACV. | 8 estudios informaron sobre 263 258 pacientes con LES y 768 487 controles. Las enfermedades arteriales perifericas del 15,8 % (IC del 95 %: 10,5 %, 23,2 %) en pacientes con LES y del 3,9 % (IC del 95 %: 1,8 %, 7,9 %) en controles con un cociente de probabilidad de 4,1 (IC del 95 %: 1,5, 11,6; P <0,001). 5 estudios con el índice tobillo-brazo mostraron valores bajos en 280 pacientes con LES en comparación con 201 controles (diferencia de medias: 0,018; IC del 95%: 0,034, 0,001; P 1/40,033). Los modelos de meta-regresión mostraron que la edad, la HTA y la DM estaban asociadas con la diferencia en la prevalencia de PAD entre pacientes con LES y sin controles de LES. | Los pacientes con LES muestran una mayor prevalencia de PAD y menor valor del ITB en comparación con los controles non-LES. Esto debe tenerse en cuenta al planificar la prevención, estrategias convencionales y de rehabilitación para estos pacientes crónicos con discapacidad funcional y malos resultados a largo plazo | SI |
| Bienias P, et al ²³ | 2017 | Observacional | La taquicardia sinusal se informa con frecuencia en el lupus eritematoso sistémico (LES). Si bien hay datos limitados sobre la capacidad posterior al ejercicio para disminuir la frecuencia cardiaca (es decir, recuperación de la frecuencia cardiaca, HRR) en este grupo de pacientes. | Estudiamos 70 pacientes consecutivos con LES y 30 controles sanos. Todos se sometieron a un examen clínico detallado, ecocardiografía, monitoreo Holter con variabilidad de la frecuencia cardiaca y prueba de esfuerzo en cinta rodante utilizando el protocolo de Bruce. Los valores de HRR se calcularon como la diferencia entre la FC máxima durante el ejercicio y FC en el primer (HRR1) y tercer (HRR3) minuto de descanso. Individuos con enfermedad coronaria, enfermedad arterial, diabetes mellitus y sospecha de hipertensión pulmonar fueron excluidas de análisis adicional (n 14 15). | 70 pacientes adultos con LES, 15 no fueron incluidos por lo que en total se usaron 55 individuos con LES. Mujeres/ hombres: 487/ Edad 41,5 +/- 12,4 años. | Taquicardia sinusal crónica, pericarditis, miocarditis | Cincuenta y cinco pacientes con LES fueron elegibles para este estudio: edad 41,5 +/- 12,4 años, 87,3% mujeres, puntuación SLICC/ACR-DI 3,58 +/- 1,85. En el grupo de LES, el 36,4 % de los pacientes recibieron bloqueadores beta, generalmente por taquicardia sinusal y/o taquicardia arterial previamente detectada, hipertensión arterial. La media de HRR1 (36,9 +/- 12,6 frente a 49,5 18,6, p 1/4 0,0004) y HRR3 (55,5 14,3 frente a 69,2 16,4, p 1/4 0,0001) fue menor en LES que en individuos sanos. Correlaciones negativas fueron reveladas entre la puntuación SLICC/ACR-DI y HRR1 (r 1/4 -0,299, p 1/4 0,01), HRR3 (r 1/4 -0,361, p 1/4 0,001) y capacidad de ejercicio (r 1/4 -0,422, p < 0,0001). Además, el tratamiento con betabloqueantes altera significativamente HRR1, HRR3 y capacidad de ejercicio en LES. | Los pacientes con LES se caracterizan por atenuación de la recuperación del ritmo cardiaco (HRR) después del ejercicio. En nuestro estudio, la alteración del HRR se asoció con la gravedad de la enfermedad y el tratamiento con bloqueadores beta y, probablemente, con la duración de la enfermedad. El uso de la evaluación de HRR en LES puede usarse como un marcador adicional de la disfunción del sistema nervioso autónomo cardiaco. | SI |

Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre el lupus eritematoso sistémico... (continuación)

| Autores | Año | Tipo de estudio | Objetivo | Metodología | Población y muestra | Complicaciones cardiovasculares descritas | Resultados | Conclusiones | Relación entre LES y CCV (si / no) |
|---------------------------------|------|-----------------|---|---|---|---|--|---|------------------------------------|
| Duan J, et al ²⁴ | 2021 | Meta-análisis | Este metanálisis tuvo como objetivo evaluar la efectividad de HCQ para mejorar los resultados maternos y fetales en embarazos con LES. | Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, MEDLINE, EMBASE y la base de datos Cochrane para artículos relevantes en inglés, y Wanfang, CNKI y VIP para artículos en chino, desde el inicio de las bases de datos hasta 30 de abril de 2020. Estos estudios compararon los resultados maternos y/o fetales entre pacientes embarazadas con LES a las que se les administró HCQ durante el embarazo (grupo HCQ) y aquellas a las que no se les administró HCQ (grupo HCQ). Dos investigadores extrajeron los datos y evaluaron la calidad utilizando la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) y criterios GRADE de forma independiente. Se calcularon los odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. Todo estadístico los análisis se realizaron utilizando el software Stata 12.0. | Se incluyeron en el estudio nueve estudios (3 casos y controles, 4 cohortes retrospectivas, 2 cohortes prospectivas, 2 cohortes retrospectivas) | Hipertensión gestacional, preeclampsia | Nueve estudios con 1132 embarazadas (3 casos y controles, 2 cohortes retrospectivas, 4 cohortes prospectivas). La preeclampsia, la hipertensión gestacional y la prematuridad fueron significativamente más bajas en el HCQb que en el grupo HCQ (OR 0.35, IC 95% 0.21-0.59), (OR 0.41, IC 95% 0.19-0.89) y (OR 0.55, IC 95% 0.36-0.86), respectivamente. No hubo diferencias significativas en las tasas de Síndrome HELLP (OR 0.88, IC 95% 0.19-3.96), diabetes gestacional (OR 2.3, IC 95% 0.44-12.12), eventos trombóticos (OR 0.26, IC 95% 0.05-1.51), aborto espontáneo (OR 1.77, IC 95% 0.96-3.26), ruptura prematura de membranas (OR 0.58, IC 95% 0.24-1.39), oligohidramnios (OR 0.90, IC 95% 0.38-2.14), nacido vivo (OR 1.22, IC del 95% 0.60-2.47), muerte fetal (OR 1.00, IC del 95% 0.50-2.00), muerte congénita malformación (OR 0.53, IC 95% 0.14-2.04), bajo peso al nacer (OR 0.77, IC 95% 0.43-1.39), sufrimiento intrauterino (OR 1.07, IC del 95%: 0.41-2.76), restricción del crecimiento intrauterino (OR 0.57, IC del 95%: 0.06-5.43), o puntuación APGAR a los cinco minutos <7 (OR 0.72, IC 95% 0.20-2.58). | El tratamiento con HCQ durante el embarazo podría reducir el riesgo de preeclampsia, hipertensión del embarazo y prematuridad en pacientes con LES. La certeza de la evidencia es alta pero la mayoría de los estudios incluidos son retrospectivos estudios y no ensayos controlados aleatorios. Por tanto, el manejo multidisciplinario de las pacientes embarazadas con LES debe promover el uso de HCQ, independientemente de la actividad o gravedad de la enfermedad. | No |
| Hachulla E, et al ²⁵ | 2017 | Observacional | Estudiar las características y las tasas de supervivencia de los pacientes con LES-HAP comprobados por RHC inscritos en el Registro francés de HP entre junio de 2003 y junio de 2013 y compararlos con los pacientes con LES sin HAP (LES-no HAP). | Identificamos a los pacientes con LES-Hipertensión arterial pulmonar (HAP) incluidos en registro del French Pulmonary Hypertension (PH) con diagnóstico confirmado por cateterismo cardiaco derecho (CCD). Un grupo de control de 101 pacientes con LES sin HAP (SLE-non HAP) fue seleccionado de centros expertos en LES que participan en el registro PH. La supervivencia se estimó por el método de Kaplan-Meier. Cocientes de riesgo asociados con los predictores potenciales de muerte se estimaron utilizando los modelos de riesgos proporcionales de Cox. | De los 69 pacientes con LES-HAP identificados en el Registro francés de HP, 51 fueron incluidos en el estudio. No se diferenciaron del grupo de control en términos de edad, sexo | Hipertensión arterial pulmonar | De 69 pacientes con LES-HAP identificados en el HP, 51 fueron incluidos. No se diferenciaron del grupo de control en términos de edad, sexo o duración del LES. Los anticuerpos anti-SSA/SSB pueden ser un factor de riesgo de HAP y la presencia de anticuerpos anti-U1-RNP parece ser un factor protector en términos de supervivencia. | Si | |

Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre el lupus eritematoso sistémico... (continuación)

| Autores | Año | Tipo de estudio | Objetivo | Metodología | Población y muestra | Complicaciones cardiovasculares descritas | Resultados | Conclusiones | Relación entre LES y CCV (sí / no) |
|-------------------------------|------|--------------------------------------|--|---|--|---|--|---|------------------------------------|
| Dregan A, et al ⁶⁵ | 2017 | Transversal y cohorte prospectiva | El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la relación entre los trastornos inflamatorios con enfermedades cardiometabólicas y su mortalidad en una población comunitaria. | Los datos del Biobanco del Reino Unido se utilizaron para realizar dos investigaciones: un estudio transversal para estimar el riesgo cardiometabólico y un estudio de cohorte prospectiva para estimar el riesgo de mortalidad. Se utilizaron análisis de regresión binaria para modelar la asociación entre enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, diabetes tipo 2, tromboembolismo venoso y enfermedad arterial periférica con siete trastornos inflamatorios (por ejemplo, artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, espondilitis anquilosante (EA), vasculitis sistémica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (CU)). Se utilizaron los riesgos proporcionales de Cox para estimar la mortalidad por todas las causas y relacionada con enfermedades cardiovasculares. | Recopila datos detallados de fenotipos y genotipos de más de medio millón de participantes de entre 40 y 69 años (502641) -> Alrededor del 4% (n=19, 082) de la población estudiada (n=5 02 641) recibió un diagnóstico de enfermedad crónica trastorno inflamatorio | Infarto de miocardio, angina, ACV | Alrededor del 4% (n=19, 082) de la población estudiada (n=5 02 641) recibió un diagnóstico de enfermedad crónica trastorno inflamatorio. El trastorno inflamatorio más frecuente fue la psoriasis (n=6286), y el menos frecuente fue el LES (n=654). LES mostró la asociación más fuerte con riesgo múltiple (riesgo relativo (RR) 6,36; IC 95% 4,37 a 9,25) de enfermedades cardiometabólicas, seguido de la AR (R 1,70; IC 95%: 1,59 a 1,83), CU (RR 1,69; IC 95%: 1,51 a 1,89), EA (R 1,28; IC 95%: 1,09 a 1,52), vasculitis (RR 1,64; IC 95%: 1,42-1,90) y psoriasis (RR 1,25; 95%: 1,16 a 1,35). La magnitud de la asociación fue mayor entre los participantes prescritos antiinflamatorios no esteroideos o fármacos corticosteroides, con mayor riesgo cardiometabólico múltiple dentro del LES (RR 12,35; IC del 95%: 7,18 a 21,24), seguido de CU (RR 3,81; IC del 95%: 2,69 a 5,38), enfermedad de Crohn (RR 3,07; IC del 95%: 1,85 a 5,11); AR (R: 3,06; IC del 95%: 2,44 a 3,85) y psoriasis (RR 2,36; IC 95%: 1,88 a 2,95), EA (RR 2,25; IC 95%: 1,48 a 3,41). | Los trastornos inflamatorios se asocian con un mayor riesgo de acontecimientos cardiometabólicos, que pueden variar según el tratamiento antiinflamatorio y su duración. La mortalidad por cualquier causa también fue mayor entre los trastornos inflamatorios específicos en comparación con la ausencia de trastornos inflamatorios. | SI |
| Henrot P, et al ⁶⁷ | 2017 | Revisión sistemática y meta-análisis | Determinar si la aterosclerosis subclínica está aumentada en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en comparación con individuos sanos, utilizando el espesor carotídeo de la íntima-media (CIMT), la presencia de placa carotídea (PC) o la dilatación mediada por flujo (FMD). | Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática utilizando Medline, Embase y Cochrane. Dos revisores examinaron de forma independiente los artículos para identificar estudios que compararon las tasas de aterosclerosis en pacientes con LES versus controles sanos. Los resultados se agruparon en un metaanálisis. Los factores que influyeron en los resultados de CIMT, CP o FMD fueron recogidos. | De los 154 artículos inicialmente identificados, 68 fueron seleccionados para el metaanálisis | Disfunción microvascular, aterosclerosis | De los 154 artículos inicialmente identificados, 68 fueron seleccionados para el metaanálisis. En comparación con los controles sanos, los pacientes con LES tenían una CIMT significativamente mayor (media diferencia (DM) de 0,08 mm, IC 95% [0,06 - 0,09], p<0,05), más CP (odds ratio 2,01, 95% IC [1,63 - 2,47], p<0,05) y disminución de la fiebre aftosa (DM -3,96 %, IC del 95 % [-5,37 a -2,54], p<0,05). Hubo una marcada heterogeneidad entre los estudios. Sin embargo, los resultados del metaanálisis que incluyó solo el CIMT según las recomendaciones internacionales también mostraron un aumento del CIMT en pacientes con LES y heterogeneidad fue baja (DM 0,04 mm, IC del 95 % [0,02 -0,06], p<0,05; I ² =23%). | Los pacientes con LES muestran un aumento de la aterosclerosis subclínica en comparación con los controles sanos. CIMT es una medida prometedora para las evaluaciones de riesgo cardiovascular porque no es invasiva, no se basa en radiación y es reproducible. Por lo tanto, CIMT se puede proponer como una alternativa a la evaluación confiable de CP y a la fiebre aftosa, que está influenciada por factores independientes como de fumar. Los estudios futuros deben centrarse en reducir la heterogeneidad de estas medidas mediante procedimientos estandarizados. | SI |

Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre el lupus eritematoso sistémico... (continuación)

| Autores | Año | Tipo de estudio | Objetivo | Metodología | Población y muestra | Complicaciones cardiovasculares descritas | Resultados | Conclusiones | Relación entre LES y CCV (sí / no) |
|--------------------------------------|------|--------------------------------------|--|--|---|---|--|--|------------------------------------|
| Xie Q <i>et al</i> ²⁸ | 2020 | Meta-análisis | El propósito de nuestro estudio fue detectar genes diana candidatos y miARN en accidentes cerebrovasculares mediante meta-análisis y miARN mensajero (ARNm) y miARN. | Se utilizó meta-análisis y bioinformática para explorar vías relacionadas con enfermedades y redes reguladoras (GEO) mediante una recuperación sistemática, que contenían tres conjuntos de datos de ARNm (102 muestras de sangre periférica en total) y dos conjuntos de datos de miARN (59 muestras de sangre periférica en total) y dos conjuntos de datos de ARNm de expresión (DE) diferentes (155 ARNm regulados al alza y 66 regulados al baja) y 185 miARN-DE utilizando el paquete metaDE y las herramientas GEO2R. Se realizaron y visualizaron enriquecimientos funcionales adicionales de DE-miRNA, DE-miRNA e interacción proteína-proteína (PPI) utilizando Cytoscape. | Cinco conjuntos de datos fueron recolectados de la base de datos Gene Expression Omnibus (GEO) que contenían tres conjuntos de datos de ARNm (102 muestras de sangre periférica en total) y dos conjuntos de datos de miARN (59 muestras de sangre periférica en total) y dos conjuntos de datos de ARNm de expresión (DE) diferentes (155 ARNm regulados al alza y 66 regulados al baja) y 185 miARN-DE utilizando el paquete metaDE y las herramientas GEO2R. Se realizaron y visualizaron enriquecimientos funcionales adicionales de DE-miRNA, DE-miRNA e interacción proteína-proteína (PPI) utilizando Cytoscape. | ACV | Se recopiló cinco conjuntos de datos de la base de datos Gene Expression Omnibus (GEO) mediante revisión sistemática, que contenían tres conjuntos de datos de ARNm (102 muestras de sangre periférica en total) y dos conjuntos de datos de miARN (59 muestras de sangre periférica en total) y dos conjuntos de datos de ARNm de expresión (DE) diferentes (155 ARNm regulados al alza y 66 regulados al baja) y 185 miARN-DE utilizando el paquete metaDE y las herramientas GEO2R. Se realizaron y visualizaron enriquecimientos funcionales adicionales de DE-miRNA, DE-miRNA e interacción proteína-proteína (PPI) utilizando Cytoscape. | El estudio identificó seis ARNm centrales y dos ARNm regulados en la patogénesis del ACV, y se identificó el papel del LES y las infecciones atípicas en el ACV, lo que puede ayudar en el desarrollo de la medicina de precisión para tratar esta patología isquémica. Sin embargo, el papel de estos biomarcadores novedosos y los mecanismos moleculares subyacentes en ACV requieren más experimentos fundamentales y evidencia clínica. | NO |
| Yazdany J <i>et al</i> ²⁹ | 2020 | Revisión sistemática y meta-análisis | Evaluar el riesgo de ACV e infarto de miocardio en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) a través de una revisión sistemática y meta-análisis. | Búsquedas en MEDLINE y EMBASE hasta mayo de 2020 para identificar estudios observacionales que evaluarían el riesgo de ACV e IM en pacientes adultos con LES en comparación con la población general o controles sanos. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios para calcular los cocientes de riesgos agrupados y los IC del 95 % para el ACV y el IM. | Revisión de la literatura: 26 estudios en el meta-análisis, 14 de ACV, 5 de infarto de miocardio y 7 de ambos. | Infarto de miocardio y ACV hemorrágico e isquémico. | En total, se incluyeron 26 estudios en este meta-análisis: 14, 5 y 7 estudios sobre ictus, IM y ictus e IM, respectivamente. El RR agrupado para ACV isquémico fue 2,18 (IC del 95 %: 1,78 a 2,67; 12,75 %), hemorragia intracerebral 1,84 (IC del 95 %: 1,16 a 2,90; 12,67 %), hemorragia subaracnoidea 1,95 (IC del 95 %: 0,69 a 5,52; 12,94 %, accidente cerebrovascular compuesto 2,13 (IC del 95 %: 1,73 a 2,61; 12,88 %) e IM 2,99 (IC del 95 %: 2,34 a 3,82; 12,85 %). | Se identificó que los pacientes con LES tenían un riesgo dos o tres veces mayor de ACV e infarto de miocardio. Se necesitan investigaciones futuras sobre la interacción entre los factores de riesgo modificables específicos del LES conocidos y el riesgo de ACV e infarto de miocardio para apoyar el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento. | SI |
| Sadras V, <i>et al</i> ³⁰ | 2020 | Observacional | Evaluar si β-1,4 GalT-V estaba presente en niveles elevados en pacientes con LES, una enfermedad que se asocia con un mayor riesgo de aterosclerosis. | Muestras de suero de pacientes con LES de la cohorte de Johns Hopkins y muestras de suero de control de miembros adultos sanos de la comunidad. Todas las muestras de suero se analizaron con inmunoensayos ligados a enzimas. Estos ensayos utilizaron anticuerpos generados contra antígenos que nos permitieron medir la absorbancia de las fosfolipinas oxidadas por apolipoproteína B-100 (ox-PC/apoB) y la concentración de lipoproteína(a) (Lp(a)) y β-1,4 GalT-V. | 50 pacientes con LES de la cohorte de Johns Hopkins y 50 adultos sanos de la comunidad en Baltimore. | Elevación de enzimas relacionadas con la inflamación y la aterosclerosis. | La concentración sérica de β-1,4 GalT-V y de Lp(a) es mayor en pacientes con LES; El nivel sérico de ox-PC/apoB es mayor en pacientes con LES. Se encontró que no hubo una asociación significativa entre los valores de β-1,4 GalT-V, Lp(a) y ox-PC y la incidencia de eventos cardiovasculares en el grupo de LES. No podemos utilizar estos datos para afirmar que los niveles elevados de β-1,4 GalT-V aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con LES. | Los pacientes con LES tienen niveles elevados de β-1,4 GalT-V y ox-PC, que previamente han sido reconocidos como factores de riesgo para la aterosclerosis. | No |

Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre el lupus eritematoso sistémico... (continuación)

| Autores | Año | Tipo de estudio | Objetivo | Metodología | Población y muestra | Complicaciones cardiovasculares descritas | Resultados | Conclusiones | Relación entre LES y CCV (si / no) |
|--|------|--------------------------------------|--|--|---|--|---|---|------------------------------------|
| Bundhun PK, <i>et al</i> ¹¹ | 2017 | Revisión sistemática y meta-análisis | Comparar sistemáticamente el LES de inicio en la infancia versus el de inicio en la edad adulta a través de un meta-análisis utilizando un gran número de pacientes que se extrajeron de estudios basados en diferentes regiones, con diferentes grupos étnicos, para obtener un resultado generalizado. | Búsquedas en bases de datos electrónicas para publicaciones relevantes que compararan el LES de inicio en la niñez con el de inicio en la edad adulta. Se utilizó la Escala de Newcastle Ottawa (NOS) para evaluar la calidad metodológica de los estudios y el software RevMan (versión 5.3) para realizar este análisis en el que se utilizaron cocientes de riesgos (RR) e intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %) como los parámetros estadísticos. | Revisión de la literatura | Afección pulmonar, afectación renal, fenómeno de Raynaud, vasculitis. | Los resultados de este análisis mostraron que la afectación pulmonar fue significativamente mayor con el LES de inicio en la edad adulta (RR: 1,51, IC del 95 %: 1,18-1,93; p = 0,001), mientras que la afectación renal fue significativamente mayor con el LES de inicio en la infancia (RR: 0,65; IC 95%: 0,55-0,77; p = 0,00001). El fenómeno de Raynaud y la fotosensibilidad fueron significativamente mayores en el LES del adulto (RR: 1,29; IC 95 %: 1,04-1,60; p = 0,02) y (RR: 1,08; IC 95 %: 1,01-1,17; p = 0,03), respectivamente. El LES de inicio en la niñez se asoció con anemia hemolítica, trombocitopenia, leucocitopenia e infopnea significativamente más altas. Las convulsiones y las manifestaciones oculares fueron significativamente mayores con el LES de inicio en la infancia (RR: 0,57; IC 95 %: 0,47-0,70; p = 0,00001) y (RR: 0,34; IC 95 %: 0,21-0,55; p = 0,00001), respectivamente. La vasculitis y la fiebre fueron significativamente mayores con el LES en la infancia. | El LES de inicio en la infancia se asoció con características clínicas adversas significativamente más altas, en las que el compromiso neurológico, el compromiso renal, las úlceras orales, la erupción malar, la vasculitis, la fiebre, las manifestaciones oculares y hematológicas fueron significativamente más altas, mientras que el compromiso pulmonar, el fenómeno de Raynaud y la fotosensibilidad fueron significativamente más altos con LES de inicio en el adulto. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la afectación gastrointestinal, la afectación cardiovascular, la erupción discoidal, la psoriasis, la alopecia, la serositis y la artritis. | NO |
| Fernández-Garcés M, <i>et al</i> ¹² | 2019 | Observacional | Diseñado para conocer la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular no mortales y eventos cardiovasculares (ECV) en 335 mujeres españolas diagnosticadas de LES entre 2003 y 2013. | Estudio observacional, transversal, multicéntrico, desarrollado con base en la Red Temática riesgo/LES. Participaron en el estudio 31 especialistas en medicina interna, reumatología y nefrología con experiencia en enfermedades autoinmunes, de 9 hospitales españoles distribuidos homogéneamente. Todos los pacientes adultos diagnosticados de LES y seguidos en uno de estos centros durante el periodo de estudio (febrero de 2003-abril de 2013) fueron incluidos en una base de datos y seguidos consecutivamente por sus respectivos centros. | 335 mujeres españolas diagnosticadas con LES entre 2003 y 2013. | ECV, que afectó con mayor frecuencia al cerebro, seguido del corazón y, por último, la vasculatura periférica. | La edad promedio de los pacientes fue de 36,0 años; 35 pacientes (10,7%) presentaron al menos 1 ECV, que afectó con mayor frecuencia al cerebro, seguido del corazón y, por último, la vasculatura periférica. Tanto el número de ingresos por LES (intervalo de confianza [IC] del 95 %, odds ratio [OR] = 1,024-1,27, p = 0,017) como la puntuación del índice de cronicidad de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) se tradujo en un aumento de la OR de estos pacientes que presentaban un ECV. Respecto a los factores de riesgo clásicos, únicamente la interacción entre la HTA y el tratamiento con fármacos antihipertensivos influyó en la presencia de ECV. La presencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz también se relacionó con ECV. | El mejor predictor de la presentación de ECV en pacientes con LES es la actividad de la enfermedad a largo plazo. Una mayor actividad de la enfermedad de LES da como resultado una mayor actividad inflamatoria y un mayor riesgo de sufrir un CVE. Por tanto, el objetivo terapéutico de los clínicos debe ser minimizar en la medida de lo posible la actividad de la enfermedad en los pacientes con LES para evitar que presenten complicaciones cardiovasculares. | SI |

Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre el lupus eritematoso sistémico... (continuación)

| Autores | Año | Tipo de estudio | Objetivo | Metodología | Población y muestra | Complicaciones cardiovasculares descritas | Resultados | Conclusiones | Relación entre LES y CCV (si / no) |
|--|------|--------------------------------------|--|--|---------------------------|---|--|--|------------------------------------|
| Hu S, et al ³ | 2021 | Revisión sistemática y meta-análisis | Evaluar la asociación entre el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEB) y el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas. | Estudios de cohortes controlados aleatorios (ECA) desde el inicio hasta enero de 2021. Los odds-ratios combinados (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95% para los resultados cardiovasculares se calcularon en el modelo de efectos fijos y aleatorios según corresponda. Los factores asociados con los riesgos de eventos cardiovasculares también se estudiaron en análisis de sensibilidad y análisis de metarregión. | Revisión de la literatura | insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, muerte, ACV. | En comparación con los usuarios que no usan FAMEB, los riesgos de IM (OR = 0,74, IC del 95 % 0,63 a 0,87), insuficiencia cardíaca (OR = 0,84, IC del 95 % 0,74 a 0,95), enfermedad cardiovascular (CV), muerte (OR = 0,62, IC del 95 % 0,40 a 0,95), mortalidad por todas las causas (OR = 0,64, IC del 95 % 0,58 a 0,70) y 3P-MACE (punto final compuesto de IM, ACV, y muerte CV) (OR = 0,69, IC del 95 % 0,53 a 0,89) se redujeron significativamente en los usuarios de bDMARD, lo que se debió principalmente a la reducción del riesgo en pacientes con artritis reumatoide (AR). Los inhibidores de TNF-α exhibieron beneficios consistentes en la reducción de los riesgos de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte CV. | El uso de FAMEB podría estar asociado con la reducción de riesgos de eventos cardiovasculares, especialmente en pacientes con AR. Los eventos CV pueden ser menos frecuentes en usuarios de bDMARD con inhibidores de TNF-α o seguimiento durante más de un año. Se necesitan más investigaciones para validar las conclusiones. | SI |
| Munguia-Realpozo P, et al ⁴ | 2021 | Revisión sistemática y meta-análisis | Evaluar el impacto de la terapia antimaláricos en biomarcadores de aterosclerosis tradicionales y novedosos en pacientes con LES. | Búsqueda en MEDLINE, Embase y la biblioteca Cochran de estudios que evaluaran el impacto de los biomarcadores de aterosclerosis en el LES. La extracción de datos incluyó biomarcadores séricos, funcionales y estructurales tradicionales y novedosos. Se realizó una síntesis narrativa de los hallazgos y un metanálisis con efectos aleatorios estimando las diferencias de medias, OR, HR e IC del 95%. | Revisión de la literatura | Variabilidad de la presión arterial. Elevación de marcadores estructurales como el espesor de la íntima media carotídea, la placa carotídea y la calcificación de la arteria coronaria. | Además, los riesgos de insuficiencia cardíaca, muerte CV, mortalidad por todas las causas y 3P-MACE se redujeron significativamente en los usuarios de bDMARD con un seguimiento de más de un año. | Existe alguna evidencia sobre las asociaciones entre la terapia AM y algunos marcadores AT. Sin embargo, los datos en los que se basó esta conclusión fueron de evidencia baja a muy baja. | NO |
| Hussain K, et al ⁵ | 2021 | Revisión sistemática y meta-análisis | Agrupar datos de estudios para estimar la frecuencia de lesiones valvulares en pacientes con LES. También tiene como objetivo demostrar la asociación entre VHD en LES y positividad de anticuerpos antirreumáticos. | Se incluyeron 27 estudios después de identificar resúmenes relevantes de PubMed, Scopus y Google Scholar desde el inicio de la base de datos hasta 2019. Los criterios de inclusión consistieron en estudios de cohortes y de casos y controles en inglés. Tres revisores realizaron de forma independiente la selección de estudios, la extracción de datos y la evaluación de la calidad mediante la escala de Newcastle-Ottawa para evaluar el riesgo de sesgo. | Revisión de la literatura | Enfermedades valvulares, insuficiencia mitral, prolapso de la válvula mitral, insuficiencia tricúspidea, engrosamiento valvular. | Para VHD en pacientes con SLE, la válvula más comúnmente involucrada fue la válvula mitral, siendo el 19,7% de las lesiones insuficiencia mitral. En cuanto a lesiones morfológicas, engrosamiento valvular (11,06%) y vegetaciones (11,76%) se encontraban entre los más prevalentes. Otras lesiones fueron prolapso de válvula mitral e insuficiencia tricúspidea en 9,25% y 10,86% de los pacientes, respectivamente. | El LES se asocia con VHD, y debe considerarse una manifestación clínica de LES en ausencia de otras patologías valvulares. Existe una clara asociación entre la VHD en el LES y la positividad de anticuerpos antirreumáticos. Esta asociación sugiere que este subgrupo de pacientes con LES podría beneficiarse de un ecocardiograma de detección. | SI |

Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre el lupus eritematoso sistémico... (continuación)

| Autores | Año | Tipo de estudio | Objetivo | Metodología | Población y muestra | Complicaciones cardiovasculares descritas | Resultados | Conclusiones | Relación entre LES y CCV (si / no) |
|--------------------------------------|------|--------------------------------------|---|--|--|--|--|---|------------------------------------|
| Kawai VK, <i>et al</i> ⁶⁷ | 2021 | Meta-análisis | Probar la hipótesis de que la predisposición genética al lupus eritematoso sistémico (LES) aumenta el riesgo de trastornos cardiometabólicos. | Utilizando 41 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados con el LES, se calculó una puntuación de riesgo genético ponderado (wGRS) para el LES. Se analizó la relación entre este wGRS y 9 fenotipos cardiometabólicos previamente asociados con LES: fibrilación auricular, ACV isquémico, enfermedad coronaria, HTA e hipercolesterolemia. Se analizó la asociación de todo el fenómeno (pheWAS) para descubrir nuevas asociaciones clínicas con una predisposición genética al LES. Los hallazgos se replicaron en la red Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE). Para definir mejor la asociación entre los alelos de riesgo relacionados con el LES y los fenotipos cardiometabólicos seleccionados, se realizó un metanálisis de regresión. | Se utilizaron 41 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados con el LES, se calculó una puntuación de riesgo genético ponderado (wGRS) para el LES | Fibrilación auricular, ACV isquémico, Enfermedad coronaria, HTA e hipercolesterolemia. | La wGRS se asoció significativamente con diabetes tipo 1. En el PheWAS, el wGRS se asoció con varios fenotipos autoinmunes, trastornos renales y neoplasias cutáneas; pero solo se replicaron las asociaciones con fenotipos autoinmunes. El principal hallazgo de este estudio fue que una predisposición genética al LES basada en SNP comunes no se asocia con un mayor riesgo de fenotipos cardiometabólicos, pero sí con un mayor riesgo de otros trastornos autoinmunitarios. | Una GRS ponderada para LES se asoció con un mayor riesgo de varios fenotipos relacionados con la autoinmunidad, incluida la diabetes tipo 1, pero no con trastornos cardiometabólicos. | NO |
| Lv TT, <i>et al</i> ⁶⁸ | 2017 | Meta-análisis | Para obtener una estimación más precisa de la prevalencia de la HP en el LES, se realizó un metanálisis. | Búsqueda en la literatura relevante en PubMed y EMBASE hasta noviembre de 2017. Se obtuvo un total de 1366 artículos después de buscar en las bases de datos, y finalmente se incluyeron 23 estudios en el metanálisis. | Literaturas de EMBASE y PubMed hasta noviembre de 2017. | Hipertensión pulmonar | Los análisis de subgrupos demostraron que había diferencias significativas en la prevalencia de hipertensión pulmonar en pacientes con LES de diferente género, edad, regiones, año de publicación y métodos de diagnóstico. | El estudio confirma que la HP es prevalente en pacientes con LES, pero fue significativamente diferente entre diferentes sexos, edades, regiones, años de publicación y métodos de diagnóstico. Además, también se destaca la necesidad de una identificación eficiente de la HP en el LES. | SI |
| Li H, <i>et al</i> ⁶⁹ | 2022 | Revisión sistemática y meta-análisis | Obtener una mejor estimación del riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con LES. | Se realizó una revisión de la literatura restringida en inglés de acuerdo con las pautas PRISMA utilizando bases de datos clave, examinando todos los artículos publicados hasta el 31 de octubre de 2017. Los términos de búsqueda específicos incluyeron "LES" y "enfermedad de la arteria coronaria", así como los términos MeSH apropiados. | Literatura en inglés según las pautas PRISMA. | Enfermedad coronaria | Nueve estudios fueron identificados e incluidos en este metanálisis. El cociente de riesgo combinado de EAC en pacientes con LES fue de 3.39 (IC del 95 %: 2.15-5.35). La heterogeneidad estadística de este metanálisis fue alta, con un valor de I ² del 79.5 %. Se observó constantemente un riesgo elevado de EAC en pacientes con LES femeninos y masculinos (cociente de riesgo combinado: 3.27 [IC del 95 %: 2.01-5.30] y 3.16 [IC del 95 %: 2.02-4.94], respectivamente). | Los pacientes con LES tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar EAC. Sin embargo, dado que había relativamente pocos estudios disponibles para incorporarlos a este metanálisis, existe una clara necesidad de realizar más estudios con tamaños de muestra más grandes que analicen mejor las diferencias relacionadas con el género. | SI |

En un metanálisis¹¹ donde se incluyeron 20 estudios con una cohorte de 378 479 pacientes con LES y 1 279 390 de personas de la población general como controles sanos, se determinó que en comparación de dicha población, los pacientes con LES tienen un riesgo dos veces mayor de padecer una enfermedad cardiovascular y dentro de estas, las principales complicaciones incluyeron el accidente cerebrovascular (ACV), infarto de miocardio, aterosclerosis y enfermedad vascular periférica. Adicionalmente, en menor proporción se delimitaron hipertensión pulmonar, fibrilación auricular, vasculitis, entre otras.

ACV

El ACV es una lesión neurológica consecuencia de una isquemia o una hemorragia. El primero consiste en un flujo sanguíneo disminuido en el cerebro, mientras que el segundo hace referencia al sangrado dentro de la cavidad craneal. Esta lesión puede generar una discapacidad leve o severa, afectar la calidad de vida e incluso la muerte.¹¹ En la búsqueda sistemática realizada, se distinguieron 10 publicaciones^{11,15,20-22,26,29,33,36,37} que incluían el ACV como complicación en pacientes con LES.

En primera instancia, Xiaohong Lu *et al.*,¹¹ realiza un meta-análisis basado en las recomendaciones PRISMA, donde se encuentra que nueve estudios expresaron ACV como una de las complicaciones asociadas al LES, por lo cual concluyen que estos pacientes tienen un riesgo significativamente mayor de padecer un ACV. Por otro lado, Ming-Ming Gu *et al.*²⁰ tenían el objetivo de dilucidar la incidencia y el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con LES basándose en metanálisis. Esta publicación argumenta que la incidencia de ACV en pacientes con LES fue del 4,4%, y que el riesgo de ACV aumenta 1,96 veces en pacientes con LES. De igual manera, AJ Landgren *et al.*²¹ hace referencia a un estudio observacional del LES en Suecia iniciado en 1981, que incluyó 165 pacientes diagnosticados con LES, de los cuales 60 murieron en el transcurso del estudio. Se establece que la mayoría de dichas muertes se debían a ECV, de las cuales el ACV correspondió al 6,7% de ellas. Por su parte, Forte *et al.*²² establecen que los pacientes con LES presentan mayor prevalencia de enfermedad arterial periférica, y a su vez, manifiestan que estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar ACV, asintomática o sintomática. Toman ocho estudios que informaron sobre 263 258 pacientes con LES, y documentan que hay mayor riesgo de ACV en pacientes con LES.

Adicionalmente, Dregan *et al.*²⁶ utilizaron el UK Biobank para recopilar datos detallados de fenotipos y genotipos de participantes entre 40 y 69 años, con diagnóstico previo de enfermedades autoinmunes, incluyendo el LES. Se concluye que los trastornos inflamatorios se asocian con un mayor riesgo de acontecimientos cardiometabólicos, y específicamente, la prevalencia del ACV en pacientes con LES fue del 6%. Asimismo, la publicación de

Yazdany *et al.*²⁹ tenía el objetivo de evaluar el riesgo de ACV e infarto de miocardio en pacientes con LES a partir de una revisión de la literatura con 26 estudios, de los cuales 14 eran de ACV, cinco de infarto de miocardio y siete de ambos. En esta publicación, se estableció que el LES se asocia a mayor riesgo de ACV compuesto con un RR de 2,13; hemorragia intracerebral con un RR de 1,84; ACV isquémico con RR de 2,18. Por otro lado, el riesgo de hemorragia subaracnoidea no aumentó en individuos con LES de forma significativa. De esta manera, se determinó que el riesgo de ACV era dos a tres veces mayor en pacientes con diagnóstico de LES.

Fernández-Gutierrez *et al.*¹⁵ realiza un estudio transversal de pacientes con diagnósticos de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y LES, y que hayan presentado infarto de miocardio, ACV, o enfermedad vascular periférica. Se menciona que el riesgo de ACV isquémico y hemorrágico en pacientes con diferentes enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID, por sus siglas en inglés), incluyendo el LES, es mayor que la población general. De hecho, se determinó que la tasa de incidencia es mayor en aquellos con LES. Por otro lado, la revisión sistemática elaborada por Hu *et al.*³³ tenía el objetivo de evaluar la relación del uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb) y el riesgo de ECV en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas. En este, se determinó que los FAMEb no disminuyeron el riesgo de ACV en pacientes con LES comparado con el tratamiento sin FAMEb. Sin embargo, los estudios sobre el efecto cardiovascular de los FAMEb en el LES fueron limitados.

Por su parte, en el estudio observacional de Guraieb-Chahi *et al.*,³⁶ cuyos objetivos incluyen determinar la prevalencia de ACV en pacientes con LES y determinar el pronóstico y la recurrencia a largo plazo en estos pacientes, se estableció una prevalencia del 3,1% de ACV. No obstante, menciona que dos metaanálisis estimaron una prevalencia de enfermedades cerebrovasculares en pacientes con LES entre 4,4% y 7,2%. Adicionalmente, observaron que el ACV más común fue el de tipo isquémico (59%), y que, de forma llamativa, la hemorragia subaracnoidea fue más frecuente que la hemorragia intracerebral (14% en comparación con 10%, respectivamente). También se observó la presentación del ACV en el curso del LES, determinando que la trombosis venosa cerebral se da más frecuentemente al inicio del diagnóstico de la enfermedad autoinmune, mientras que los ACV isquémicos se presentan antes o poco después del diagnóstico y después de varios años de ser diagnosticado. Por último, menciona factores comunes en pacientes con LES, como la enfermedad de vasos pequeños, las microtrombosis y el depósito de complemento, generan potencialmente una oclusión vascular y eventualmente terminar en el ACV. Por último, Kawai *et al.*³⁷ pretendían determinar si existe predisposición genética del LES que aumente el riesgo de trastornos cardiometabólicos. Sin embargo, el principal

hallazgo del estudio fue que la predisposición genética al LES no se asocia con mayor riesgo de fenotipos cardiometabólicos, basándose en SNP comunes.

Infarto de miocardio

El infarto de miocardio (IM) es ocasionado por la disminución o interrupción del flujo sanguíneo a una porción del corazón, generando necrosis del músculo cardíaco. Además debe haber un aumento o disminución (o ambos) en un test de sangre sensible al daño del músculo cardíaco (troponina I o T) con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia junto con evidencia clínica de síntomas de isquemia.⁴⁰ En la búsqueda sistemática se evidenciaron cinco publicaciones^{15,20,22,26,29} que reportaron el infarto de miocardio como una de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con LES.

En el estudio de meta-análisis de Ming-Ming Gu, *et al*²⁰ se evaluó la ocurrencia y el riesgo cardiovascular en 24 estudios, en los cuales 15 reportaron infarto de miocardio en pacientes con LES. Además, esta publicación mostró que el riesgo de IM en la población con LES fue 3,04 veces mayor que en la población general, especialmente en pacientes jóvenes, concluyendo que los pacientes con LES tienen en mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Así mismo en la revisión sistemática y meta-análisis de Francesco Forte, *et al*²² mostró que la enfermedad arterial periférica tenía mayor prevalencia en pacientes con LES que en los que no tenían LES. Adicionalmente documentó que hay mayor riesgo de eventos CV en pacientes con LES, en particular un incremento en el IM.

Dregan *et al*²⁶ realizó un estudio transversal que tuvo como objetivo evaluar la relación entre los trastornos inflamatorios con las enfermedades cardiometabólicas y su mortalidad en una población comunitaria. Para la investigación se utilizó una población (n=502,641) entre 40 a 69 años del biobanco del Reino Unido, el 4% fue diagnosticada con un trastorno inflamatorio crónico (n=19,082), en el que LES fue el menos frecuente (n=654), pero tuvo la asociación más fuerte con riesgo múltiple de enfermedades cardiometabólicas, siendo la combinación de ACV y enfermedad coronaria aguda la más común. Por otra parte la revisión sistemática y metanálisis de Yazdany *et al*²⁹ evaluó el riesgo de ACV e IM en pacientes adultos con LES en 26 estudios, los cuales 12 eran de infarto de miocardio, entre estos 6 evaluaban los eventos fatales y no fatales y 6 solo los no fatales. Debido a esto se asoció a LES con un incremento del riesgo de IM, con un RR de 2,99.

Siguiendo con los estudios que asocian LES con IM, un estudio observacional de Fernández-Gutiérrez *et al*¹⁵ analizó en pacientes (n=9951) de España entre 2007 a 2010 diagnosticados con diversas enfermedades inflamatorias inmunomediadas IMID, la influencia de variables demográficas y clínicas en la prevalencia

de enfermedad cardiovascular (definido como angina, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica y ACV). Mostrando que los pacientes con LES (n=760) exhibieron la prevalencia estandarizada de ECV más alta, con 4,5 de intervalo de confianza del 95%.

Aterosclerosis

La aterosclerosis consiste en un engrosamiento de la pared arterial que conlleva a la pérdida de la propiedad de elasticidad de los vasos. Dentro de su fisiopatología, el estrés crónico sobre el endotelio vascular desencadena disfunción endotelial, permitiendo la invasión de células inflamatorias y posterior adhesión plaquetaria. Estas liberan el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP) que estimula la proliferación de células del músculo liso (CML) en la capa íntima del vaso y además promueve la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos. Los macrófagos y CML fagocitan LDL oxidado y se convierten en células espumosas, las cuales producen una matriz extracelular compuesta principalmente de colágeno que desarrollan una placa ateromatosa con tendencia a ser inestable, puesto que componentes celulares como los macrófagos secretan además metaloproteinasas, enzimas que disminuyen la integridad estructural de la capa fibrosa del ateroma. La capa íntima del vaso sufre un proceso activo de recomposición celular y aumento de matriz extracelular de tipo fibrosa que de manera progresiva promueven el desarrollo de calcificaciones dentro de la pared vascular y con esto rigidez en el vaso.³⁰

En la búsqueda sistemática realizada, se distinguieron tres publicaciones^{17,27,30} que incluían la aterosclerosis como complicación en pacientes con LES. Es importante destacar que en la fisiopatología de LES existen moléculas que promueven el desarrollo de la aterosclerosis. Cuando las células del endotelio vascular se ven expuestas a citoquinas proinflamatorias secretan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), que se une a sus receptores en esas mismas células y activan a la enzima β -1,4 galactosil transferasa V (β -1,4 GalT- V), la cual transfiere residuos de galactosa a un glicosfingolípido (glucosilceramida), generando como producto final la lactosilceramida (LacCer). Dicha molécula activa a la NADP(H) oxidasa para generar especies reactivas de oxígeno que desencadenan una cascada celular que conlleva a la expresión de la molécula ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule) que permite la recepción y captación de células inflamatorias al poseer un ligando específico llamado Mac-1, dicha adhesión promueve diapedesis y migración transendotelial clave en el inicio de la fisiopatología de la aterosclerosis como fue nombrado anteriormente. En un estudio observacional³⁰ se detectó en el suero de pacientes con LES analizado mediante inmunoensayos, una concentración media de 1,9748 (0,7314) mg/dL de β -1,4 GalT- V a comparación de 0,9915 (0,103) mg/dL en pacientes sanos, concluyendo así que los pacientes con LES tienen una concentración de dichas biomoléculas estadísticamente significativamente mayor (con un valor

de p significativo ($<0,0001$), lo que destaca una nueva hipótesis en la alta prevalencia de aterosclerosis en pacientes con LES.

Existen varios parámetros que permiten identificar disfunción endotelial DE, entre ellos está la dilatación mediada por flujo (DMF) y otros para definir la Rigidez Arterial Periférica (RAP) como lo son la velocidad de onda de pulso (VOP), dichas variables según la fisiopatología de la aterosclerosis tienden a verse afectadas, estudios¹⁷ realizados en pacientes con LES, indicaron que la DMF disminuyó en un 4,3% (IC del 95 %: -6,13 %, -2,47%), además de que la RAP era significativamente mayor en dichos pacientes a comparación de controles sanos, y que está resultado se basaba principalmente en una VOP corporal general más baja (DM = 1,12 m/s; IC del 95 %: 0,72-1,52; $p < 0,001$).

Cabe destacar que esta manifestación suele ocurrir de manera asintomática, diversos métodos se han empleado para identificar su presencia subclínica, entre ellos la prueba de espesor de íntima-media carotídea (*Carotid artery intimal medial thickness* o CIMT por sus siglas en inglés). Un estudio realizado en pacientes con LES,²⁷ encontró que en comparación con los controles sanos, los pacientes con LES tenían un CIMT significativamente mayor (DM de 0,08 mm, IC 95% [0,06 - 0,09], $p < 0,05$), lo que indica que es una medida temprana y subclínica para evaluar la prevalencia en pacientes con LES con compromiso vascular aterosclerótico, dicha medición es una intervención preventiva prometedor, en especial por su carácter no invasivo, sin base en la radiación y fácilmente reproducible, que podría impactar la morbimortalidad al implementarse en programas de prevención en pacientes con LES.

Enfermedad arterial periférica

Finalmente, en la búsqueda sistemática realizada, se distinguieron tres publicaciones^{15,22,32} que incluían la enfermedad arterial periférica (EAP) como una complicación cardiovascular prevalente en pacientes con LES. La EAP como se define como una condición en donde existe una disminución del lumen de arterias periféricas, en especial de miembros inferiores, dado por el desarrollo componentes ateroscleróticos. La vasculatura arterial en pacientes con LES tiende a verse afectada de manera temprana y subclínica, los factores de riesgo clásicos para el desarrollo de enfermedad cardiovascular por sí solos no explican la alta prevalencia de complicaciones vasculares en dichos pacientes.

Un estudio que tenía como objetivo analizar la influencia de variables demográficas y clínicas en la prevalencia de ECV (definido por diagnóstico previo de angina, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica y/o ACV) en seis enfermedades inflamatorias inmunomediadas (EII), un total de 9.951 pacientes fueron incluidos. Este estudio ajustó las variables demográficas y factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, LES tuvo la mayor prevalencia estandarizada de ECV, seguido por enferme-

dades como la artritis reumatoide y psoriasis.¹⁵ De manera más específica, una revisión sistemática y metanálisis,²² evaluó la asociación de esta complicación y el LES, se incluyeron ocho estudios con un total de 263.258 pacientes con LES y 768.487 controles encontraron que la prevalencia de las enfermedades arteriales periféricas fue del 15,8 % (IC del 95 %: 10,5 %, 23,2 %) en pacientes con LES y del 3,9 % (IC del 95 %: 1,8 %, 7,9 %), cinco de los ocho estudios reportaron medidas que orientan hacia el grado de oclusión del lumen arterial, dentro de estas se determinó que el índice tobillo-brazo (ITB) mostró valores significativamente más bajos en 280 pacientes con LES en comparación con 201 controles (diferencia de medias: 0,018; IC del 95%: 0,034, 0,001; $P 1/40,033$). Lo anterior demuestra la alta prevalencia de EAP en pacientes con LES, dicha complicación a largo plazo resulta en discapacidad funcional por lo que se debe prevenir sus resultados a largo plazo, con estrategias que detecten en prevención el desarrollo silente de dicha manifestación.

Para finalizar, Fernández-Garcés *et al*³² realizó un estudio observacional sobre la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular no mortales y eventos cardiovasculares (ECV) en mujeres españolas diagnosticadas con LES entre 2003 y 2013. De las 335 pacientes femeninas con LES, el 10,7% ($n=35$) presentó al menos 1 ECV, de los cuales la enfermedad arterial periférica fue el 11,4% ($n=4$) y la combinación de enfermedades cardíacas y periféricas se presentó en una paciente.

Es evidente que los pacientes con LES son más propensos a sufrir eventos cardiovasculares en comparación con la población general, incluyendo el ACV, el infarto de miocardio y la enfermedad arterial periférica. Estas complicaciones tienen el potencial de producir cierta discapacidad en los pacientes, afectando su salud y estilo de vida. Por consiguiente, se deben orientar prácticas preventivas y enfatizar la detección temprana de las distintas variables que puedan desencadenar alguna de las complicaciones cardiovasculares, para así disminuir la morbimortalidad de esta patología.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los 31 artículos incluidos en esta revisión sistemática de la literatura, se identificó una importante correlación entre el LES y el desarrollo posterior de complicaciones cardiovasculares en comparación con la población general. Se distinguieron 19 complicaciones asociadas, dentro de las cuales las principales fueron: ACV, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica y aterosclerosis. A diferencia de pacientes con alto riesgo cardiovascular desarrollado en el contexto de comorbilidades crónicas (diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia, entre otros), los pacientes con LES desarrollan dichas complicaciones particularmente a edades más tempranas. Las publicaciones incluidas en esta revisión tenían una media de

edad de los pacientes con LES y población general sana entre los 30 y 40 años.

Se atribuye como causa de las complicaciones cardiovasculares el desarrollo acelerado de aterosclerosis en LES. Los artículos revisados sugieren la hipótesis donde pacientes con LES presentan niveles mayores de enzimas que promueven procesos de disfunción endotelial y migración de células inflamatorias que afectan la integridad estructural y funcional de los vasos. Las complicaciones nombradas se explican por factores generados en consecuencia de la aterosclerosis como disminución de la distensibilidad vascular y flujo sanguíneo efectivo, desprendimiento de la placa ateromatosa, o la combinación de dichos factores.

Como es evidente, el LES es una patología con la capacidad de afectar varios sistemas del cuerpo, presentándose más comúnmente con síntomas constitucionales, mucocutáneos y músculo-esqueléticos. Sin embargo, es esencial reconocer también las complicaciones cardiovasculares que pueden producirse a partir de esta enfermedad inflamatoria, ya que son la primera causa de muerte en pacientes con LES. De esta manera, se puede llegar a un diagnóstico oportuno e incluso a un mejor manejo, para así disminuir la mortalidad por esta causa.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen a la profesora Sandra Moreno Correa por su contribución en la edición del estilo narrativo científico del artículo.

REFERENCIAS

- Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019; 96:1-13. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.11.001
- Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Maldonado Triminio JO, Rodríguez Aguilar DG, Izaguirre Rodríguez EO. Miocarditis como manifestación inicial de Lupus Eritematoso Sistémico: Reporte de caso. *Rev Med Hondur* [Internet]. 2020; 88(2):110-4.
- Muñoz-Calvo H, Cuando el Lupus “muere” el corazón [Internet]. SCC. 2022 [citado el 27 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://scc.org.co/cuando-el-lupus-muerde-el-corazon/>
- Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C, *et al* Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988; 319:817-23.
- Miner J, Kim A. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2014; 40(1):51-60.
- Zapata-Cárdenas A, Pinto Peñaranda L, Saldarriaga Giraldo C, Velásquez Franco C, Márquez Hernández J. El corazón en lupus eritematoso sistémico: revisión estructurada de la literatura. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2013; 20(3):148-154
- Kreps M.D. A, Paltoo B.A. K, McFarlane M.D I. Cardiac Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Medical Case Reports.* 2018; 6(9):180-183.
- Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010; 135(11):507-11. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.015
- Yeoh H, Lee JY, Lee YJ, Park DW, Kim TY, Ahn GY, Bae SC, Kim YS, Kim HY, Kim CK, Kim JY, Kim H, Han JW. Relationship between cerebral microbleeds and white matter MR hyperintensities in systemic lupus erythematosus: a retrospective observational study. *Neuroradiology.* 2019; 61(3):265-274. DOI: 10.1007/s00234-018-2130-1
- Lu X, Wang Y, Zhang J, Pu D, Hu N, Luo J, An Q, He L. Patients with systemic lupus erythematosus face a high risk of cardiovascular disease: A systematic review and Meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2021; 94:107466. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107466
- Mak A, Kow NY, Schwarz H, Gong L, Tay SH, Ling LH. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus - a case-control study and an updated meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep.* 2017 Aug 4;7(1):7320. DOI: 10.1038/s41598-017-07574-1
- Gupta A, Shields KJ, Manzi S, Wasko MC, Sharma TS. Association of Hydroxychloroquine Use With Decreased Incident Atrial Fibrillation in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021; 73(6):828-832. DOI: 10.1002/acr.24494
- Restivo V, Candiloro S, Daidone M, Norrito R, Cataldi M, Minutolo G, Caracci F, Fasano S, Ciccía F, Casuccio A, Tuttolomondo A. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular risk in rheumatological disease: Symptomatic and non-symptomatic events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2022; 21(1):102925. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102925
- Fernández-Gutiérrez B, Perrotti PP, Gisbert JP, Domènech E, Fernández-Nebro A, Cañete JD, Ferrándiz C, Tornero J, García-Sánchez V, Panés J, Fonseca E, Blanco F, Rodríguez-Moreno J, Carreira P, Julià A, Marsal S, Rodríguez-Rodríguez L; IMID Consortium. Cardiovascular disease in immune-mediated inflammatory diseases: A cross-sectional analysis of 6 cohorts. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(26):e7308. DOI: 10.1097/MD.0000000000007308
- Erre GL, Buscetta G, Paliogiannis P, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, Zinellu A. Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2018; 38(7):1179-1190. DOI: 10.1007/s00296-018-4039-8
- Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-González N, García-Carrasco M, Munguía-Realpozo P, Etcheagaray-Morales I, Morales-Sánchez H, Berra-Romani R, Cervera R. Endothelial dysfunction

- and arterial stiffness in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020; 297:55-63. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.028
18. Monção CSA, Martins LN, Penteado MPS, Reis RCP, Santos FMM, Lanna CCD, Ribeiro AL, Telles RW. Incidence of cardiovascular risk factors in female patients with systemic lupus erythematosus: a 3-year follow-up cohort. *Lupus*. 2018; 27(11):1790-1798. DOI: 10.1177/0961203318790676
 19. Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F. Arterial/venous thrombosis, fetal loss and stillbirth in pregnant women with systemic lupus erythematosus versus primary and secondary antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18(1):212. DOI: 10.1186/s12884-018-1850-x
 20. Gu MM, Wang XP, Cheng QY, Zhao YL, Zhang TP, Li BZ, Ye DQ. A Meta-Analysis of Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus. *Immunol Invest*. 2019; 48(5):505-520. DOI: 10.1080/08820139.2019.1567534
 21. Landgren AJ, Ingvarsson RF, Bengtsson AA, Jönsen A. Good survival rates in systemic lupus erythematosus in southern Sweden, while the mortality rate remains increased compared with the population. *Lupus*. 2019; 28(12):1488-1494. DOI: 10.1177/0961203319877947
 22. Forte F, Buonaiuto A, Calcaterra I, Iannuzzo G, Ambrosino P, Di Minno MND. Association of systemic lupus erythematosus with peripheral arterial disease: a meta-analysis of literature studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(11):3181-3192. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa414
 23. Bienias P, Czurzyński M, Chrzanowska A, Dudzik-Niewiadomska I, Irzyk K, Oleszek K, Kalińska-Bienias A, Kisiel B, Tlustochowicz W, Pruszczyk P. Attenuated post-exercise heart rate recovery in patients with systemic lupus erythematosus: the role of disease severity and beta-blocker treatment. *Lupus*. 2018; 27(2):217-224. DOI: 10.1177/0961203317716318
 24. Duan J, Ma D, Wen X, Guo Q, Gao J, Zhang G, Xu K, Zhang L. Hydroxychloroquine prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus*. 2021; 30(7):1163-1174. DOI: 10.1177/09612033211007199
 25. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, Cottin V, Habib G, Prevot G, Chabanne C, Foïs E, Amoura Z, Mouthon L, Le Guern V, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sobanski V, Sitbon O; French Collaborators Recruiting Members. Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus: Results From the French Pulmonary Hypertension Registry. *Chest*. 2018; 153(1):143-151. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.014
 26. Dregan A, Chowienczyk P, Molokhia M. Cardiovascular and type 2 diabetes morbidity and all-cause mortality among diverse chronic inflammatory disorders. *Heart*. 2017 Dec;103(23):1867-1873. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311214
 27. Henrot P, Foret J, Barnette T, Lazaro E, Duffau P, Seneschal J, Schaefferbeke T, Truchetet ME, Richez C. Assessment of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018; 85(2):155-163. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.12.009
 28. Xie Q, Zhang X, Peng S, Sun J, Chen X, Deng Y, Yi L. Identification of novel biomarkers in ischemic stroke: a genome-wide integrated analysis. *BMC Med Genet*. 2020; 21(1):66. DOI: 10.1186/s12881-020-00994-3
 29. Yazdany J, Pooley N, Langham J, Nicholson L, Langham S, Embleton N, Wang X, Desta B, Barut V, Hammond E. Systemic lupus erythematosus; stroke and myocardial infarction risk: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2020; 6(2):e001247. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001247
 30. Sadras V, Petri MA, Jones SR, Peterlin BL, Chatterjee S. Glycosphingolipid-associated β -1,4 galactosyltransferase is elevated in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2020 Jul;7(1):e000368. DOI: 10.1136/lupus-2019-000368
 31. Bundhun PK, Kumari A, Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(37):e8086. DOI: 10.1097/MD.0000000000008086
 32. Fernández-Garcés M, Haro G, Micó ML. Predisposing factors to nonfatal cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. An observational, cross-sectional, multicenter study in Spain from the risk/systemic lupus erythematosus thematic network. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(43):e17489. DOI: 10.1097/MD.00000000000017489
 33. Hu S, Lin C, Cai X, Zhu X, Lv F, Nie L, Ji L. The Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and the Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm*. 2021; 2021:7712587. DOI: 10.1155/2021/7712587
 34. Munguía-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Berra-Romani R, Sierra-Benito C, Méndez-Martínez S, Cervera R. The impact of antimalarial agents on traditional and non-traditional subclinical atherosclerosis biomarkers in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(9):102887. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102887
 35. Hussain K, Gauto-Mariotti E, Cattoni HM, Arif AW, Richardson C, Manadan A, Yadav N. A Meta-analysis and Systematic Review of Valvular Heart Disease in Systemic Lupus Erythematosus and Its Association With Antiphospholipid Antibodies. *J Clin Rheumatol*. 2021; 27(8):e525-e532. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001464. PMID: 32558678
 36. Guraieb-Chahín P, Cantú-Brito C, Soto-Mota A, Guerrero-Torres L, Flores-Silva F, Chiquete E, Fragoso-Loyo H, González-Duarte A, Valdés-Ferrer SI. Stroke in systemic lupus erythematosus: epidemiology, mechanism, and long-term outcome. *Lupus*. 2020; 29(5):437-445. DOI: 10.1177/0961203320908947
 37. Kawai VK, Shi M, Liu G, Feng Q, Wei W, Chung CP, Walunas TL, Gordon AS, Linneman JG, Hebring SJ, Harley JB, Cox NJ, Roden DM, Stein CM, Mosley JD. Pleiotropy of systemic lupus erythematosus risk alleles and cardiometabolic disorders:

- A phenome-wide association study and inverse-variance weighted meta-analysis. *Lupus*. 2021; 30(8):1264-1272. DOI: 10.1177/09612033211014952
38. Lv TT, Wang P, Guan SY, Li HM, Li XM, Wang B, Pan HF. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2018; 187(3):723-730. DOI: 10.1007/s11845-017-1727-4
39. Li H, Tong Q, Guo L, Yu S, Li Y, Cao Q, Li J, Li F. Risk of Coronary Artery Disease in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2018; 356(5):451-463. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.08.001
40. Saleh M, Ambrose JA. Understanding myocardial infarction. 2018; 7(1):1378. DOI: 10.12688/f1000research.15096.1