

Artículo original

Frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Datos del registro RELESSAR transversal

Frequency of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus. RELESSAR record data

Lucila García¹, Carla Gobbi², Rosana Quintana³, Paula Alba⁴, Susana Roverano⁵, Analía Álvarez⁶, César Graf⁷, Cecilia Pisoni⁸, Alberto Spindler⁹, Catalina Gómez¹⁰, Heber Matías Figueredo¹¹, Silvia Papisidero¹², Raúl Paniego¹³, María Celina de la Vega¹⁴, Emma Civit¹⁵, Luciana González Lucero¹⁶, María Victoria Martire¹⁷, Rodrigo Maldonado Aguila¹⁸, Sergio Gordon¹⁸, Marina Micelli¹⁹, Romina Nieto²⁰, Gretel Rausch²¹, Vanina Gongora²², Agustina Damico²³, Diana Dubinsky²⁴, Alberto Orden²⁵, Johana Zacariaz²⁶, Julia Romero²⁷, Mariana Pera¹, Mario Goñi²⁸, Oscar Rillo²⁹, Roberto Báez³⁰, Valeria Arturi¹, Andrea González³¹, Florencia Vivero³², María Eugenia Bedoya³³, Marcela Shmid³⁴, Víctor Caputo³⁵, María Silvia Larroude³⁶, Nadia Domínguez¹⁹, Graciela Gómez³⁷, Graciela Rodríguez¹, Josefina Marín²⁶, Victoria Collado³⁷, Marisa Jorfen²⁸, Zaida Bedran³⁸, Ana Curti³⁹, María Victoria Gazzoni⁴⁰, Judith Sarano³⁸, Pablo Finucci Curi²², Romina Rojas Tessel⁴¹, Maira Arias Saavedra¹⁹, María Emilia Sattler⁴², Maximiliano Machado Escobar⁴³, Pablo Astesana², Úrsula París³⁹, Juan Manuel Vandale³², María Julia Santa Cruz¹², Bernardo Pons-Estel³, Mercedes García¹

RESUMEN

Introducción: el progreso en los tratamientos para el lupus eritematoso sistémico (LES) resultó en una disminución de la mortalidad; sin embargo, la enfermedad cardiovascular y las complicaciones infecciosas aún son las principales causas de muerte. La evidencia apoya la participación del sistema inmunológico en la generación de la placa aterosclerótica, así como su conexión con las enfermedades autoinmunes.

Objetivos: describir la frecuencia de eventos cardiovasculares (ECV) en el Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Argentina de Reumatología (RELESSAR) transversal, así como sus principales factores de riesgo asociados.

Materiales y métodos: estudio descriptivo y transversal para el cual se tomaron los pacientes ingresados en el registro RELESSAR transversal. Se describieron las variables sociodemográficas y clínicas, las comorbilidades, score de actividad y daño. ECV se definió como la presencia de al menos una de las siguientes patologías: enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular. El evento clasificado para el análisis fue aquel posterior al diagnóstico del LES. Se conformaron dos grupos macheados por edad y sexo 1:2.

Resultados: 1515 pacientes mayores de 18 años participaron del registro. Se describieron 80 pacientes con ECV (5,3%). En este análisis se incluyeron 240 pacientes conformando dos grupos. La edad media fue de 47,8 (14,4) y 47,6 (14,2) en el grupo con y sin ECV respectivamente. Los pacientes con ECV tuvieron mayor duración del LES en meses, mayor índice de Charlson, mayor SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology), mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas, síndrome antifosfolípido, hospitalizaciones y uso de ciclofosfamida. Las únicas variables asociadas en el análisis multivariado fueron el índice de Charlson ($p=0,004$) y el SLICC ($p<0,001$).

Conclusiones: los ECV influyen significativamente en nuestros pacientes, y se asocian a mayor posibilidad de daño irreversible y comorbilidades.

- ¹ Hospital Interzonal General de Agudos General San Martín, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ² Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina
- ³ Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (CREAR), Rosario, Santa Fe, Argentina
- ⁴ Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina
- ⁵ Hospital J.M. Cullen, Santa Fe, Argentina
- ⁶ Hospital Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Centro Médico Mitre, Paraná, Entre Ríos, Argentina
- ⁸ Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁹ Centro de Investigaciones Médicas Tucumán, Tucumán, Argentina
- ¹⁰ Hospital Central de Formosa, Formosa, Argentina
- ¹¹ Hospital de Alta Complejidad Pte. Juan Domingo Perón, Formosa, Argentina
- ¹² Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹³ Centro Pampeano de Reumatología y Rehabilitación (CePRER), Santa Rosa, La Pampa, Argentina
- ¹⁴ Investigaciones Médicas (CEIM), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

- ¹⁵ Hospital del Carmen, Godoy Cruz, Mendoza, Argentina
- ¹⁶ Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán, Argentina
- ¹⁷ Hospital Italiano de La Plata, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁸ Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Alende, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁹ Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ²⁰ Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina
- ²¹ Consultorio Privado, Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina
- ²² Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina
- ²³ Hospital de Niños de Santa Fe Dr. Orlando Alassia, Santa Fe, Argentina
- ²⁴ Hospital Clínicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ²⁵ Hospital Aeronáutico Central, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ²⁶ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ²⁷ Clínica Alvear San Juan, San Juan, Argentina
- ²⁸ Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina
- ²⁹ Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³⁰ Hospital General Roca, General Roca, Río Negro, Argentina
- ³¹ Hospital Eva Perón, San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³² Hospital Privado de la Comunidad, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³³ Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina
- ³⁴ Hospital Ángela Iglesia de Llano, Corrientes, Argentina
- ³⁵ Sanatorio Juncal, Temperley, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³⁶ Consultorio Privado, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³⁷ Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³⁸ Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Posadas, Misiones, Argentina
- ³⁹ Hospital Luis Carlos Lagomaggiore, Mendoza, Argentina
- ⁴⁰ Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina
- ⁴¹ Hospital Señor del Milagro, Salta, Argentina
- ⁴² Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina
- ⁴³ Hospital Eva Perón, Tucumán, Argentina
- Todos los autores pertenecen al Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Argentina de Reumatología (RELESSAR).

ABSTRACT

Introduction: progress in treatments for systemic lupus erythematosus (SLE) has resulted in a decrease in mortality; however, cardiovascular and infectious diseases remain the leading causes of death. Evidence supports the involvement of the immune system in the generation of atherosclerotic plaque, as well as its connection to autoimmune diseases.

Objectives: to describe the frequency of cardiovascular disease (CVD) in the cross-sectional RELESSAR registry, as well as its associated variables.

Materials and methods: a descriptive and cross-sectional study was performed using patients admitted to the cross-sectional RELESSAR registry. Sociodemographic variables, clinical variables, comorbidities, activity and damage scores were described. CVD was defined as at least one of the following: peripheral arterial disease, ischemic heart disease, or cerebrovascular accident. All patients with at least one CVD were included in our analysis (heart attack, central nervous system vascular disease, and peripheral arteries atherosclerotic disease). The event classified for the analysis was that after the diagnosis of SLE. SLE diagnosis was previous to CVD. Two groups matched by age and sex, 1:2 were formed.

Results: a total of 1515 patients older than 18 years participated in the registry. Eighty patients with CVD (5.3%) were described in the registry. Two-hundred and forty patients were included, according to two groups. The mean age was 47.8 (SD 14.4) and 47.6 (SD 14.2) in patients with and without CVD, respectively. Patients with CVD had a longer duration of SLE in months, a higher Charlson index, a higher SLICC, increased frequency of neurological manifestations, antiphospholipid syndrome, hospitalizations, and use of cyclophosphamide. The associated variables in the multivariate were the Charlson Index ($p=0.004$) and the SLICC ($p<0.001$).

Conclusions: CVDs have a significant influence on our patients, being associated with a greater possibility of damage and comorbidities.

INTRODUCCIÓN

El lupus es una enfermedad compleja y multisistémica. El progreso en los tratamientos para el lupus eritematoso sistémico (LES) resultó en una disminución de la mortalidad debido a la actividad de la enfermedad; sin embargo, los fenómenos cardiovasculares y las complicaciones infecciosas aún son las principales causas de muerte en estos pacientes^{1,2}. La evidencia apoya la participación del sistema inmunológico en la generación de la placa aterosclerótica, así como su conexión con las enfermedades autoinmunes^{3,4}. De este modo, el proceso aterosclerótico se acelera en pacientes con LES por una interacción compleja de factores de riesgo tradicionales e inmunológicos^{5,6}. Se ha descrito que los pacientes lúpicos tienen 7,9 veces más de riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y 10 veces más de riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) que la población general^{7,8}. La enfermedad cardiovascular en pacientes lúpicos aparece a edades más tempranas en comparación con la población general^{9,10}, y el LES es considerado un factor de riesgo independiente de disfunción endotelial⁵.

El objetivo de este estudio es describir la frecuencia de eventos cardiovasculares (ECV) en el Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Argentina de Reumatología (RELESSAR) transversal, así como sus principales factores de riesgo asociados.

Palabras clave: eventos cardiovasculares; lupus.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (43-50)

Contacto de la autora: Lucila García
E-mail: lucilagarciaar@hotmail.com.ar
Fecha de trabajo recibido: 09/11/22
Fecha de trabajo aceptado: 26/06/23

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: cardiovascular events; lupus.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y transversal para el cual se tomaron los pacientes ingresados en el registro RELESSAR transversal¹¹. Se describieron las variables sociodemográficas, clínicas del LES, tratamientos instaurados, comorbilidades a través del índice de Charlson, score de actividad (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*, SLEDAI)¹² y score de daño (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*, SLICC)¹³. La variable ECV se definió como la presencia de al menos una de las siguientes patologías: enfermedad arterial periférica (diagnóstico previo o clínica compatible, más prueba de imagen confirmatoria), cardiopatía isquémica (diagnóstico de angina de pecho o IAM, por la clínica y/o alteraciones en el electrocardiograma [ECG] y/o elevación enzimática y/o alteraciones en cateterismo cardíaco) o ACV (diagnóstico previo o la presencia de manifestaciones clínicas apoyados por un estudio de imagen)¹⁰. El ECV clasificado para el análisis fue aquel posterior al diagnóstico del LES. Se conformaron dos grupos macheados por edad y sexo (1:2), por lo que por cada paciente con ECV se incluyeron dos sin ECV.

En una primera instancia se realizó un análisis descriptivo para las variables. Las variables categóricas se compararon con el test chi-cuadrado o test de Fisher, y las continuas con la prueba t de Student, si se cumplía el supuesto de normalidad, o el test de Kruskal Wallis en caso que no se verificara dicho supuesto. Para analizar el supuesto de normalidad de las variables continuas se aplicó el test de Shapiro-Wilk. Se ajustó un modelo multivariado mediante una selección paso a paso hasta obtener el modelo óptimo con las variables significativas asociadas a ECV. Para las mismas se estimaron los *odds ratio* (OR) con sus intervalos del 95% de confianza. En todos los test se usó el nivel de significación estadística de 0,05. Se utilizó el *software* R para el análisis de los datos.

Este estudio se realizó acorde a las guías de buenas prácticas clínicas (*Good Clinical Practice*, GCP), definidas en la Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonisation*, ICH), y de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, la Ley 3301/09 y los lineamientos del Comité de Ética. Los datos personales se mantuvieron anónimos y protegidos según las normas internacionales y nacionales vigentes para garantizar la confidencialidad acorde a la Ley de Protección de los Datos Personales N° 25.326/2000. El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por un Comité de Ética independiente.

RESULTADOS

Un total de 1515 pacientes mayores de 18 años participó en el registro y se describieron 80 pacientes con ECV (5,3%). En este análisis se incluyeron 240 pacientes que conformaron dos grupos pareados por edad y sexo. La edad media en años en el grupo con ECV fue de 47,8 (DE 14,4) y en el grupo sin el evento de 47,6 (DE 14,2). La prevalencia de sexo femenino fue del 88,8% en el grupo con ECV, mientras que en el otro grupo fue del 94,4%. La mediana de tiempo de duración del LES fue mayor en el grupo con ECV (136 meses [Q1, Q3 27.1, 253] versus 81,4 meses [Q1, Q3 29.3, 184]; p= 0,029). Hubo una mayor

proporción de pacientes con hipertensión arterial (HTA) en el grupo con ECV con respecto al otro grupo (49,4% versus 29,9%; $p=0,005$). La mediana del valor del índice de Charlson fue mayor en el grupo con ECV (4,00 puntos [Q1, Q3 2.00, 5,25] versus 2,00 puntos [Q1, Q3 1.00, 3.00]; $p<0,001$), como así en el índice de daño SLICC (2,00 puntos [Q1, Q3 1.00, 3.00] versus 1.00 punto [Q1, Q3 0, 2.00]; $p<0,001$). Además, tuvieron mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas severas como psicosis (10,1% versus 2,5%; $p=0,023$) y convulsiones

(14,3% versus 5,0%; $p=0,029$), mayor frecuencia de síndrome antifosfolípido (50,0% versus 12,9%; $p<0,001$), mayor frecuencia de hospitalizaciones (66,7% versus 52,5%; $p=0,054$) y mayor uso de ciclofosfamida endovenosa (42,3% versus 25,2%; $p=0,016$) (Tabla 1).

Las únicas variables que mantuvieron una significancia estadística en el análisis multivariado fueron el índice de Charlson (OR 1.37, IC 95% 1,11-1,73; $p=0,004$) y el SLICC (OR 1.57, IC 95% 1,23-2,07; $p<0,001$) (Tabla 2).

Tabla 1: Características de los pacientes incluidos en el análisis. Comparación entre aquellos con y sin eventos cardiovasculares.

	Total (n=240)	Con ECV (n=80)	Sin ECV (n=160)	p valor
Edad, media (DE)	47,7 (14,3)	47,8 (14,4)	47,6 (14,2)	0,872
Sexo femenino, n (%)	222 (92,5)	71 (88,8)	151 (94,4)	0,194
Etnia, n (%)				
Caucásica	119 (49,6)	36 (45)	83 (51,9)	0,380
Mestiza	97 (40,4)	36 (45,0)	61 (38,1)	
Afrolatinoamericana	4 (1,6)	2 (2,5)	2 (1,2)	
Amerindia	17 (7)	4 (5)	13 (8,1)	
Otra	3 (1,2)	2 (2,5)	1 (0,6)	
Años de educación, mediana [Q1, Q3]	12 [9,7, 15]	12 [8,7, 15]	12 [10, 15]	0,570
Nivel socioeconómico, n (%)				
Alto	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,433
Medio alto	31 (12,9)	10 (12,5)	21 (13,1)	
Medio	107 (44,6)	31 (38,8)	76 (47,5)	
Medio bajo	92 (38,3)	34 (42,5)	58 (36,3)	
Bajo	10 (4,1)	5 (6,2)	5 (3,1)	
Duración de la enfermedad en meses, mediana [Q1, Q3]	97,3 [28,1, 209]	136 [27,1, 253]	81,4 [29,3, 184]	0,029
Manifestaciones clínicas, n (%)				
Rash	187 (78,6)	60 (76,9)	127 (79,4)	0,791
Lupus discoide	33 (14)	10 (12,7)	23 (14,7)	0,813
Úlceras orales	129 (54,2)	47 (58,8)	82 (51,9)	0,387
Artritis reumatoidea	192 (80,7)	61 (77,2)	131 (82,4)	0,437
Pleuritis	70 (30)	29 (38,2)	41 (26,1)	0,084
Nefritis lúpica	93 (38,8)	36 (45)	57 (35,6)	0,206
Convulsiones	19 (8)	11 (14,3)	8 (5)	0,029
Psicosis	12 (5)	8 (10,1)	4 (2,5)	0,023
Anemia hemolítica	31 (13)	11 (13,9)	20 (12,6)	0,932
Leucopenia	125 (53)	42 (52,5)	83 (53,2)	1
Linfopenia	89 (38,2)	32 (41,6)	57 (36,5)	0,549
Trombocitopenia	59 (25,8)	19 (25)	40 (26,1)	0,979

Tabla 1: Características de los pacientes incluidos en el análisis. Comparación entre pacientes con y sin eventos cardiovasculares.				
	Total (n=240)	Con ECV (n=80)	Sin ECV (n=160)	p valor
Datos serológicos, n (%)				
Anti-DNA positivo	154 (64,7)	54 (68,4)	100 (62,9)	0,493
Anti-Sm positivo	67 (31,9)	23 (33,3)	44 (31,2)	0,878
ANAs	234 (97,9)	80 (100)	154 (96,9)	0,172
Hipocomplementemia Sí, hace >10 días	136 (57,9)	49 (62)	87 (55,8)	0,593
Hipocomplementemia Sí, dentro de los últimos 10 días	53 (22,6)	15 (19)	38 (24,4)	
Anti-Ro	92 (42,4)	28 (40,0)	64 (43,5)	0,729
Anti-La	33 (15,3)	9 (12,7)	24 (16,7)	0,574
Comorbilidades, n (%)				
Dislipemia	46 (21,4)	16 (21,9)	30 (21,1)	1
Diabetes mellitus	10 (4,3)	3 (3,9)	7 (4,5)	1
Hipertensión arterial	86 (36,4)	39 (49,4)	47 (29,9)	0,005
SAF	57 (25,6)	38 (50,0)	19 (12,9)	<0,001
Anticuerpos aFL positivos	93 (50,8)	46 (65,7)	47 (41,6)	0,002
Índice de Charlson, Mediana [Q1, Q3]	3 [1, 4]	4 [2, 5,25]	2 [1, 3]	<0,001
Tabaquismo				
Ex fumador	50 (22,4)	17 (22,1)	33 (22,6)	0,705
Fumador	29 (13,0)	12 (15,6)	17 (11,6)	
Hospitalización por LES				
SLICC, Mediana [Q1, Q3]	1 [0, 2]	2 [1, 3]	1 [0, 2]	<0,001
SLEDAI, Mediana [Q1, Q3]	2 [0, 5]	2 [0, 6]	2 [0, 4]	0,661
Tratamientos, n (%)				
AINEs	174 (79,8)	57 (78,1)	117 (80,7)	0,784
Corticoides Bolos IV	40 (20)	8 (11,9)	32 (24,1)	0,210
Corticoides ≤10 mg/d de prednisona o equivalente	43 (21,5)	16 (23,9)	27 (20,3)	
Corticoides 10-30 mg/d	59 (29,5)	20 (29,9)	39 (29,3)	
Corticoides >30-60 mg/d	58 (29)	23 (34,3)	35 (26,3)	
MTX	44 (19,8)	12 (16,2)	32 (21,6)	0,439
Leflunomida	8 (3,6)	2 (2,7)	6 (4)	1
Abatacept	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,6)	1
Anti-TNF alfa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
AZA	78 (35,1)	32 (43,2)	46 (31,1)	0,101
Ciclofosfamida EV	67 (30,7)	30 (42,3)	37 (25,2)	0,016
MFM	47 (21,6)	18 (25)	29 (19,9)	0,489

Tabla 1: Características de los pacientes incluidos en el análisis. Comparación entre aquellos pacientes con y sin eventos cardiovasculares.

	Total (n=240)	Con ECV (n=80)	Sin ECV (n=160)	p valor
Antimaláricos	212 (95,9)	69 (94,5)	143 (96,6)	0,482
RTX	15 (6,8)	7 (9,5)	8 (5,4)	0,266
Belimumab	14 (6,6)	5 (7,1)	9 (6,3)	0,778

ECV: evento cardiovascular; DE: desvío estándar; Q1, Q3: cuartil 1, cuartil 3; SAF: síndrome antifosfolípido; aFL: anticuerpos antifosfolípidos; LES: lupus eritematoso sistémico; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; MTX: metotrexato; anti-TNF alfa: antifactor de necrosis tumoral alfa; AZA: azatioprina; MFM: micofenolato mofetil; RTX: rituximab.

Tabla 2: Variables asociadas a eventos cardiovasculares. Modelo uni y multivariado.

Variables	Univariado				Multivariado		
	N	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
Duración del LES	239	1,0	1,0, 1,0	0,022			
Pleuritis	233	1,7	0,9, 3,1	0,061			
Convulsiones	235	3,1	1,2, 8,4	0,019			
Psicosis	236	4,3	1,3, 16	0,020			
Anticuerpos aFL	183	2,6	1,4, 5,0	0,002			
Índice de Charlson	240	1,5	1,3, 1,9	<0,001	1,3	1,1, 1,7	0,004
Hipertensión arterial	236	2,2	1,3, 4,0	0,004			
Hospitalizaciones por LES	236	1,8	1,0, 3,2	0,040			
SLICC	240	1,8	1,5, 2,3	<0,001	1,5	1,2, 2,0	<0,001
AZA	222	1,6	0,9, 3,0	0,075			
Ciclofosfamida EV	218	2,1	1,1, 3,9	0,011			

ECV: evento cardiovascular; LES: lupus eritematoso sistémico; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; aFL: anticuerpos antifosfolípidos; AZA: azatioprina; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology; EV: endovenoso.

DISCUSIÓN

Los pacientes pertenecientes al registro RELESSAR transversal con ECV presentaron mayor frecuencia de comorbilidades y mayor índice de daño en comparación con aquellos que no tuvieron ECV.

La prevalencia de los ECV fue del 5,3%, más baja que la reportada por RELESSAR y otros estudios^{8-10,14-16}. La diferencia se debe a que la edad media de nuestros pacientes fue menor, con menor duración del LES^{8-10,14-16}. En concordancia con el estudio realizado por el registro RELESSAR, el compromiso neuropsiquiátrico, la utilización de drogas inmunosupresoras y los anticuerpos aFL se asociaron a la presencia de ECV. En nuestro estudio, dicha asociación no se mantuvo en el análisis multivariado¹⁰.

Un punto a remarcar, y encontrado en otros estudios, fue la presencia de comorbilidades y factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de ECV^{10,14,17}. En nuestro estudio, la HTA fue el único factor de riesgo que se asoció a ECV, aunque dicha asociación no se mantuvo en el análisis multivariado. La falta de asociación con factores de riesgo cardiovasculares clásicos puede deberse a que los pacientes con LES son más jóvenes que la población general que desarrolla ECV. Del mismo modo, podemos observar que una variable asociada directamente al LES, como es el daño acumulado, también jugó un rol primordial en el desarrollo de ECV. Un puntaje de SLICC alto es el resultado de una enfermedad agresiva, multiorgánica, que requirió el uso de inmunosupresores para tratar el compromiso severo de la misma¹⁸⁻²⁰.

Se ha descrito el rol potencial de los anticuerpos antifosfolípidos (aFL) en el desarrollo de la placa de ateroma a través de diferentes mecanismos, incluyendo la reactividad cruzada de aFL con LDL oxidada y reducción de la actividad de la paraoxonasa, enzima que protege contra la oxidación de LDL, entre otros^{6,21,22}. Este hallazgo también se observó en diversos trabajos^{10,15,23,24}. En nuestro registro, tanto la presencia del síndrome antifosfolípido (SAF) como de los aFL se asociaron a los ECV en el análisis univariado. Esto puede relacionarse, además, con el mayor compromiso neurológico como parte de las manifestaciones del SAF, al igual que en otros estudios^{1,9,10}. En nuestro estudio, los aFL se registraron en un solo momento de la enfermedad, no se analizó la persistencia de la positividad y los anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I no se determinaron en un 20% de los casos, por lo cual todos estos factores pueden influir en la falta de asociación con ECV en el análisis multivariado.

Otro punto a resaltar es el uso masivo de los antimaláricos en este registro, por lo cual no podemos demostrar su efecto beneficioso, como ya se estudió previamente²⁵⁻²⁸.

Este trabajo cuenta con limitaciones y fortalezas. Dentro de las principales limitaciones, fueron la recolección de datos de manera retrospectiva y la falta de seguimiento de los pacientes. En relación a las fortalezas, es importante remarcar que los hallazgos de este estudio pueden extrapolarse a los pacientes argentinos con LES, con buena representatividad geográfica.

Concluimos que los ECV influyen significativamente en nuestros pacientes, y se asocian a mayor posibilidad de daño irreversible y comorbilidades.

Agradecimientos

A la Unidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología (UNISAR) por la ayuda metodológica, y en particular a Karen Roberts por el apoyo en el análisis estadístico.

Este estudio no recibió financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, Fortin P, Sánchez-Guerrero J, Bae S, et al. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: data from an international inception cohort. *Arthritis Rheum* 2008 Feb 15;59(2):176-80. doi:10.1002/art.23353.
- Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M, Farewell VT. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol* 1997 Jun;24(6):1061-5.
- Bruce IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005 Dec;44(12):1492-502. doi: 10.1093/rheumatology/kei142.
- Malik M, Gor R, Siddiqui NA, Gor D, Ahmed KI. Elucidating the intriguing association between systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Cureus* 2021 Jun 9;13(6):e15538. doi: 10.7759/cureus.15538.
- El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 2004 Jul 27;110(4):399-404. doi: 10.1161/01.CIR.0000136807.78534.50.
- Bessant R, Duncan R, Ambler G, Swanton J, Isenberg DA, Gordon C, Rahman A. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Arthritis Rheum* 2006 Dec 15;55(6):892-9. doi: 10.1002/art.22343.
- Aviña-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, De Vera M, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a general population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017 Jun;69(6):849-856. doi: 10.1002/acr.23018.
- Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001 Oct;44(10):2331-7. doi: 10.1002/1529-0131(200110)44:10<2331::aid-art395>3.0.co;2-i.
- Bertoli AM, Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G, Edberg JC, Petri M, et al. PROFILE Study Group. Factors associated with arterial vascular events in PROFILE: a multiethnic lupus cohort. *Lupus* 2009 Oct;18(11):958-65. doi: 10.1177/0961203309104862.
- Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus. A Nationwide Study in Spain From the RELESSAR Registry. *Medicine (Baltimore)* 2015 Jul;94(29):e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183.
- García MA, Alba P, Del Campo-Pérez V, Roverano S, Quintana RM, Álvarez AP, et al. Multicenter lupus register from Argentina, the RELESSAR database: influence of ethnicity on disease phenotype. *Lupus* 2022 Apr;31(5):637-645. doi: 10.1177/09612033221083267.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
- Gladman D, Urowitz M, Fortin P, Isenberg D, Goldsmith C, Gordon C, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics conference on assessment of lupus flare and quality of life measures in SLE. Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group. *J Rheumatol* 1996 Nov;23(11):1953-5.
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997 Mar 1;145(5):408-15. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122.

15. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G Jr, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004 Dec;50(12):3947-57. doi: 10.1002/art.20622.
16. Becker-Merok A, Nossent J. Prevalence, predictors and outcome of vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009 May;18(6):508-15. doi: 10.1177/0961203308099233.
17. Mikdashi J, Handwerger B, Langenberg P, Miller M, Kitter S. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke* 2007; 38:281-285. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000254476.05620.14>
18. Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol* 2007 Jan;34(1):70-5.
19. Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, Pettersson S, Möller S, Fei GZ, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009;11(6):R186. doi: 10.1186/ar2878.
20. Tesfamichael R, Lam H, Lu O, Kapadia R, Siegel C, Sahakian L, et al. Lupus low disease activity state: predicting organ damage accrual and cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70 (suppl 9).
21. Bruce IN. Coronary heart disease (CHD) in lupus: round up the usual suspects? *Lupus* 2004;13(8):557-60. doi: 10.1191/0961203304lu1066ed.
22. Thiagarajan P. Atherosclerosis, autoimmunity, and systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001 Oct 16;104(16):1876-7.
23. Gustafsson JT, Herlitz Lindberg M, Gunnarsson I, Pettersson S, Elvin K, Öhrvik J, et al. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. A matter of renal involvement: case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. *PLoS One* 2017 Apr 17;12(4):e0174572. doi: 10.1371/journal.pone.0174572.
24. Bengtsson C, Ohman ML, Nived O, Rantapää-Dahlqvist S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus* 2012 Apr;21(4):452-9. doi: 10.1177/0961203311425524. Epub 2011 Nov 7.
25. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martínez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15(9):577-83. doi: 10.1177/0961203306071872.
26. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis* 2009 Feb;68(2):238-41. doi: 10.1136/ard.2008.093013.
27. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010 Mar;62(3):863-8. doi: 10.1002/art.27289.
28. Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliott JR, Toledo FG, Kuller L, et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010 Jun;37(6):1136-42. doi: 10.3899/jrheum.090994.