

Aterogénesis en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Gaspar Catalá, Álvaro Huarte, Sandra Consani, Wilson Benia, Aníbal Manfredi, Gabriela Casavieja y Pablo Catalá

Clínica Médica. Hospital Maciel. Montevideo. Uruguay.

Objetivo. Estudiar la prevalencia de aterosclerosis clínica y subclínica en pacientes con enfermedades autoinmunes (EAI) sistémicas.

Pacientes y método. Se estudió a 65 pacientes con EAI: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y vasculitis. La edad media fue de 47 años, y el 89% pertenecía al sexo femenino. Respecto a la actividad de la EAI, se definieron 2 estadios evolutivos: remisión completa y enfermedad activa, que incluye remisión parcial, estabilidad sin progresión y progresión de la enfermedad, considerando que expresan persistencia de la actividad inflamatoria clínica. La aterosclerosis clínica se estudió a partir de los antecedentes de episodios cardiovasculares y del examen físico. Se realizó estudio Doppler carotídeo a 32 pacientes seleccionados al azar, valorando la aterosclerosis subclínica (placa de ateroma, espesor de la íntima media) y la disfunción endotelial. En todos se dosificó proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) plasmática y lipidograma.

Resultados. Se detectó aterosclerosis clínica en el 53,8%, con una asociación estadísticamente significativa con la actividad de EAI. La prevalencia de aterosclerosis fue del 75%. Entre los 32 pacientes estudiados con Doppler, el 43,8% tenía placas carotídeas y el 25% presentó lesiones subclínicas. Se observó un 53% con disfunción

endotelial. El 37,5% de los casos tenían placas sin manifestaciones clínicas. Como un marcador útil de presencia de placas, el 64% de los pacientes con lesiones tenían la PCRus patológica.

Conclusiones. Destaca la elevada frecuencia de aterosclerosis clínica y subclínica en pacientes con enfermedades autoinmunes, relacionada con la actividad inflamatoria, que requiere diagnóstico precoz con Doppler.

Palabras clave:

Ateroma. Aterosclerosis. Disfunción endotelial. Enfermedad autoinmune sistémica.

ATHEROGENESIS IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES

Objective. To study the prevalence of clinical and subclinical atherosclerosis in patients with systemic autoimmune diseases (SAD).

Patients and method. Sixty-five patients with one of the following SAD were studied: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, and vasculitis. The mean age was 47 years, and 89% of the patients were female. Two stages of SAD were defined: complete remission and active disease. To evaluate the degree of chronic inflammation, the latter stage included partial remission, stable disease without progression, and disease progression. Clinical atherosclerosis was studied through previous cardiovascular events and physical examination. Carotid Doppler examination was performed in 32 randomly selected patients with measurement of subclinical atherosclerosis (atheroma plaques, intimal-medial thickness) and endothelial dysfunction. In all patients C-reactive protein (CRP) was measured using an ultrasensitive assay and lipid tests were performed.

Correspondencia: Dr. G. Catalá Visconti.
Clínica Médica. Hospital Maciel.
Washington 175. Montevideo. Uruguay.
Correo electrónico: gcatala@hc.edu.uy
mabelesquivel@yahoo.com

Recibido el 26 de enero de 2006 y aceptado el 19 de octubre de 2006.

Results. Clinical atherosclerosis was detected in 53.8% of the patients, with a statistically significant association with SAD activity. The prevalence of atherosclerosis was 75%. Among the 32 patients who underwent Doppler study, carotid plaques were observed in 43.8% and subclinical lesions were found in 25%. Endothelial dysfunction was observed in 53%. Plaques were found in 37.5% without clinical symptoms. Sixty-four percent of patients with lesions showed pathological ultrasensitive C-reactive protein levels, indicating the utility of this protein as a marker of atherosclerotic plaques.

Conclusions. The prevalence of clinical and subclinical atherosclerosis in patients with SAD was high and was related to inflammatory activity. Early diagnosis through Doppler evaluation is required.

Key words:

Atheroma. Atherosclerosis. Endothelial dysfunction. Systemic autoimmune disease.

Objetivos

Objetivo principal

Estudiar la prevalencia de aterosclerosis clínica y subclínica, en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

Objetivo secundario

Estudiar en el mismo grupo la prevalencia de los factores de riesgo clásicos (Framingham).

Pacientes y método

Población estudiada

Se realizó un estudio descriptivo de una serie de casos identificados como enfermedades autoinmunes sistémicas.

Los casos fueron seleccionados entre los pacientes internados en el servicio de medicina interna y los asistidos en la consulta ambulatoria de la policlínica de enfermedades autoinmunes del Hospital Maciel, entre los años 1995 y 2004.

Se estudió una serie de 65 casos de enfermedades autoinmunes sistémicas. Se definió como caso todo paciente que presentara alguna de las siguientes afecciones, según las especificaciones de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)¹: lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásicas y enteropáticas, síndrome de Sjögren, conectivitis mixta, dermatopolimiositis, esclerosis sistémica y poliarteritis nudosa y vasculitis necrosantes.

Como variables se determinaron el sexo, la edad, la procedencia, la afección autoinmune, el tiempo de evolución desde el diagnóstico y los tratamientos realizados.

Para evaluar la actividad de la enfermedad autoinmune se determinaron 2 estadios evolutivos: remisión completa o enfermedad activa. En la enfermedad activa se incluyó: remisión parcial, estabilidad sin progresión y progresión de la enferme-

dad; este parámetro procuró evaluar el grado de actividad inflamatoria de las afecciones crónicas.

Se consignaron los siguientes factores de riesgo vascular: tabaquismo, hipertensión arterial (definida por el Joint National Committee 7), antecedente familiar de enfermedad arteriosclerótica (infarto agudo de miocardio, angina estable e inestable, accidente cerebrovascular, arteriopatía obstructiva periférica) en familiares de primer grado (madre, padre, hijo, hermano) menores de 55 años en el varón y de 65 años en la mujer; dislipemia definida por colesterol total > 200 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad LDL > 160 mg/dl, triglicéridos > 150 mg/dl y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad HDL < 40 mg/dl; antecedente de metabolismo glucídico alterado, definido como glucemia en ayunas mayor a 100 mg/dl; obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30) o sobrepeso (IMC 25-30). Asimismo se analiza la presencia de enfermedad cardiovascular establecida y su presentación precoz, síndrome metabólico (ATP-III) y cálculo de la ecuación de Framingham.

Paraclínica

Complementando el estudio de los factores de riesgo y el grado de actividad inflamatoria, a todos los pacientes estudiados se les realizó estudio analítico que comprendía: glucemia en ayunas, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus [Hs-CRP: *particle-enhanced immunonephelometric assay*, en un nefelómetro Behring 100]). Sus valores definen 3 categorías de riesgo vascular: bajo: < 1 mg/l; moderado: entre 1 y 3 mg/l; alto: > 3 mg/l²⁻⁵.

Ultrasonografía

Se seleccionaron 32 casos de forma aleatoria para la realización de ecografía de vasos arteriales del cuello y estudio de la función endotelial por técnica de vasodilatación, mediada por flujo de la arteria humeral.

Los pacientes consintieron en someterse a estudio vascular no invasivo. El equipo fue un ecógrafo Doppler color de alta resolución marca ATL y modelo Apogee 800 Plus, con transductor vascular de 7 MHz.

Estudio de la función endotelial periférica. Vasodilatación mediada por flujo de la arteria humeral (VDMF) según técnica aceptada⁶ y que se describe en detalle en otra publicación⁷.

La oportunidad de la medición fue: ayuno de 4 h, en reposo, ambiente tranquilo, temperatura entre 20 y 25 °C. Se realizó ecografía de la arteria humeral (de preferencia izquierda), con transductor vascular lineal de 7 MHz, en enfoque longitudinal, inmediatamente por encima del pliegue del codo, sin comprimirla, marcando el sitio de aplicación del transductor sobre la piel.

Se midieron en situación basal el flujo de la arteria con Doppler pulsado, con corrección de ángulo de 60 grados y el diámetro de la arteria humeral en situación basal, con cursor manual, mediante el promedio de 5 medidas.

Se realizó compresión de la arteria humeral, por encima del sitio de medición, con manguito de presión arterial, superando por 50 mmHg la presión arterial sistólica, durante 5 min.

En los primeros 15 s de la liberación de la oclusión arterial se midió la velocidad media de la arteria humeral posdescompresión.

Entre el minuto y los 5 min de la descompresión, cada 30 s se midió el diámetro de la arteria humeral posdescompresión. Se promediaron 5 medidas. El diámetro posdescompresión corresponde al máximo diámetro en ese lapso.

Se determinó la vasodilatación mediada por flujo en porcentaje (VDMF %), que es igual al cociente entre la diferencia del diámetro posdescompresión menos el diámetro basal, dividido por el diámetro basal.

Se diagnosticó disfunción endotelial cuando la VDMF fue menor o igual a 10%.

Espesor de la íntima media (EIM) y placas de ateroma de carótida. Se realizó ecografía arterial Doppler color de vasos del cuello, de alta resolución, con transductor vascular lineal de 7 MHz, determinando la presencia de placas de ateroma de las arterias carótidas primitivas, internas y externas –definidas como un engrosamiento localizado de más de 1,3 mm del EIM y/o de más de 50% con respecto al EIM circundante–, el grado de obstrucción, la repercusión hemodinámica, la constitución de las placas y el flujo de las arterias vertebrales.

Se realizó medición del EIM, en enfoque longitudinal de las arterias carótida primitiva derecha e izquierda, en el sector situado 20 mm antes (más proximal) del inicio del bulbo carotídeo, ajustando la ganancia de forma que hubiera pocos ecos en su interior, enfocando con zoom en el sector medio de la pantalla, determinando la distancia entre las interfaces luz-íntima y media-adventicia de la pared distal, con cursor manual, promediando 5 valores, con impresión de fotos. Se diagnosticó espesor de la íntima media aumentado cuando fue $\geq 0,60$ mm en < 20 años, $\geq 0,70$ mm en < 50 años o $\geq 0,80$ mm en > 50 años.

Análisis estadístico

La recolección de los datos por revisión de historias clínicas y entrevista a pacientes estuvo a cargo de residentes y docentes de las clínicas médicas, debidamente capacitados.

Los datos se analizaron utilizando los paquetes estadísticos de Epi-info y SPSS. El análisis de asociación entre variables se realizó mediante la prueba de χ^2 y test de Fisher⁶.

En cuanto a los aspectos éticos, los pacientes incorporados al estudio fueron debidamente informados sobre las características del mismo y sus objetivos. Se les brindó la oportunidad de manifestar su voluntad de participar mediante la firma de un documento de consentimiento informado.

Los pacientes que presentaron alguna alteración en los estudios realizados recibieron una adecuada información y orientación sobre los resultados. Fueron derivados a los servicios del Hospital Maciel u otras instituciones, donde se les brindó el tratamiento oportuno para cada caso.

Resultados

Los 65 pacientes estudiados con enfermedades autoinmunes sistémicas predominantemente procedían de Montevideo (63%) y eran de sexo femenino (89%); el 51% de las mujeres estudiadas se encuadraban en la etapa premenopáusicas. En cuanto a la edad, se observó una clara distribución bimodal, con mayor frecuencia en los grupos etarios de 30 a 39 años y de 50 a 59 años; la media de edad fue 47 años, con una desviación estándar (DE) de $\pm 13,8$ años.

La mayoría de los casos (43%) correspondió a pacientes con LES, seguido en frecuencia por artritis reumatoide, definidas ambas patologías por los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología; el grupo de otras enfermedades au-

toinmunes alcanzó el 14,4% de la serie, incluyendo el 6% de vasculitis sistémicas (4 casos).

La duración media \pm DE de la enfermedad fue de $6,9 \pm 6,3$ años. En el 12,3% de los pacientes la enfermedad tenía menos de un año de evolución; en la mayoría de los casos (70,8%) la duración de la enfermedad fue de entre 1 y 10 años, mientras que en el 15,4% de los casos se situó entre 11 y 20 años.

Los pacientes recibieron en su mayoría tratamiento con hidroxicloroquina (70,8%) y corticoides (69,2%), solos o combinados; el 44% recibió otros inmunosupresores.

Mediante la historia clínica, los antecedentes personales de episodios cardiovasculares y las alteraciones en el examen físico (soplo carotídeo, soplo lumbar, alteraciones en el fondo de ojo), la presencia de aterosclerosis se confirmó en el 53,8% de los pacientes con enfermedades autoinmunes, de los cuales el 18% relató antecedentes de episodios cardiovasculares.

Entre los 32 pacientes que fueron estudiados con Doppler, el 75% presentó aterosclerosis clínica o subclínica. En el 43,8% se detectaron placas en la prueba de ultrasonidos carotídea (fig. 1). En dos tercios de los casos eran placas unilaterales; en cuanto al número, la cantidad más frecuente de placas fue de 2. La prevalencia de las placas mostró un incremento con la edad. El 53% de los pacientes presentaba disfunción endotelial. Curiosamente aparecieron 6 pacientes sin disfunción endotelial, que sin embargo presentaban placas en el ultrasonido carotídeo; los factores causales de esta situación y su posible vinculación con el tratamiento abren nuevos interrogantes para investigar.

El espesor de la íntima media mostró valores patológicos en el 47% de los casos.

Al analizar la relación entre actividad de la enfermedad con presencia de placas en la prueba de ultrasonidos arterial, se observó que el 44,4% de los pacientes con enfermedad activa presentaba placas, sin diferencia estadísticamente significativa de los pacientes con enfermedad inactiva (42%) (fig. 2).

Varias series internacionales han demostrado que la actividad de la enfermedad es un factor predictivo independiente de aterosclerosis, fundamentalmente en cohortes de mujeres con LES⁷. En el presente estudio se detectó el 58,5% de los pacientes con enfermedad activa, según los estadios evolutivos definidos.

El 54% de la serie presentó PCR ultrasensible alterada (> 3 mg/l).

Se midió la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular según

los criterios señalados previamente –sección Pacientes y método– y se constataron antecedentes familiares de aterosclerosis en el 35,4% de los pacientes; hipertensión arterial en el 43%, con una prevalencia mayor que la población general en Uruguay, que es del 34%; la glucemia alterada (que incluyó pacientes con glucemia alterada en ayunas, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus) se observó en el 10,8%; la dislipemia ascendió al 61,5%, con hipertrigliceridemia en el 66,2% y disminución de HDL en el 60%; el sobrepeso (IMC 25-30) se detectó en el 26,8% de los pacientes, y la obesidad (IMC > 30) en el 27,7%; la prevalencia de sobrepeso resultó similar a la población general, con una prevalencia mayor de obesidad a la comunicada por Pisbarro et al (ENSO 2000)^{8,9}. La obesidad central (circunferencia abdominal mayor a 88 cm en la mujer y 102 cm en el varón) se encontró en el 47,7% (tabla 1). El 32,3% de los pacientes presentaron síndrome metabólico.

El análisis bivalente no mostró una asociación entre la exposición a los factores de riesgo cardiovascular y la presencia de aterosclerosis en estos pacientes, a excepción de la hipertensión arterial (Odds ratio [OR] = 4,2; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-13,5). Esto sugiere fuertemente que el determinante principal de la aterosclerosis en esta población es la presencia de enfermedades autoinmunes.

El 90,8% de los pacientes estudiados presentó una ecuación de Framingham con un riesgo menor al 10% de episodios coronarios a 10 años. Sólo el 7,7% presentaba riesgo intermedio, y únicamente el 1,5% riesgo alto de episodios futuros.

Discusión

La prevalencia de aterosclerosis en las enfermedades autoinmunes sistémicas es muy elevada, si bien no existen en Uruguay datos de prevalencia de enfermedad aterosclerótica en la población general en el mismo grupo etario y sexo.

Como ya se mencionó en nuestro estudio, el 18% de los pacientes había presentado episodios cardiovasculares previos, y el 7,7% de los pacientes tuvieron antecedentes de episodios coronarios, coincidiendo con las distintas series internacionales: Manzi (6,6%), Urowitz (10%) y Petri (8,6%)^{7,10}.

Se ha demostrado que la presencia de aterosclerosis subclínica es también más frecuente, como se evidencia en los distintos estudios no invasivos. Nosotros encontramos el 43,8% de placas en la prueba de ultrasonidos carotídea, cifras similares a otros autores, que estudiaron mujeres con LES con la misma técnica; en su estudio de Pittsburg, Man-

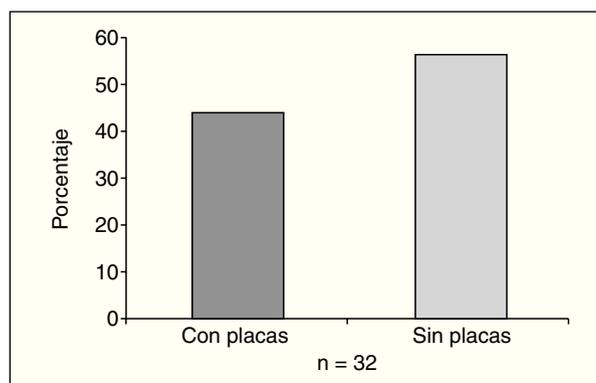


Figura 1. Pacientes estudiados según la presencia de placas.

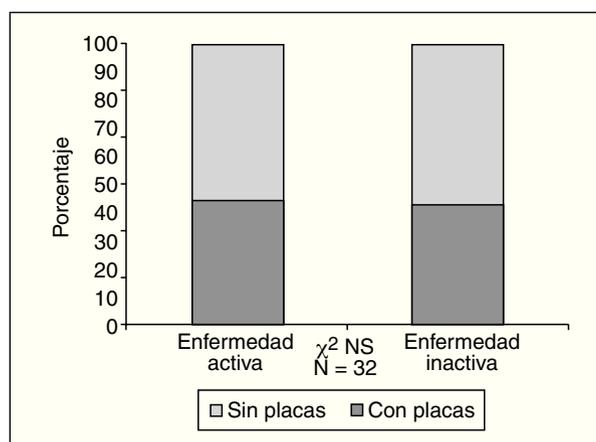


Figura 2. Pacientes estudiados según la actividad de la enfermedad y la presencia de placas. NS: no significativo.

zi comunicó el 40% de placas, y Roman, el 42%. Estos resultados coinciden con los comunicados por estudios basados en autopsias en mujeres con LES, que notifican el 45% de placas^{7,11,12}.

El hecho de que no se observaran diferencias significativas respecto a la presencia de placas entre los pacientes con y sin actividad de la enfermedad no contribuye a confirmar los planteamientos iniciales, pero puede obedecer a un número de casos demasiado pequeño para detectar la diferencia.

Al vincular los pacientes con aterosclerosis clínica y presencia de placas resultó que tenían placas el 50% de los pacientes con aterosclerosis clínica, y el 37,5% de los pacientes que no la presentaban, sin diferencia significativa entre ambos grupos (fig. 3). El resultado sugiere fuertemente la necesidad de realizar Doppler arterial a la población de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

Cuando se relacionó la ecuación de Framingham con presencia de aterosclerosis clínica, se observó que en el grupo que presentaba la misma, el 88,6%

Tabla 1. Pacientes estudiados según la presencia de factores de riesgo. Policlínica de enfermedades autoinmunes, Hospital Maciel

Factor de riesgo	n	%
Tabaquismo	15	23,1
Antecedentes familiares de aterosclerosis	23	35,4
Hipertensión arterial	28	43,1
Glucemia aumentada	7	10,8
Dislipemia	40	61,5
cHDL disminuido	26	40,0
Hipertrigliceridemia	22	33,8
Sobrepeso	17	26,2
Obesidad	18	27,7
Obesidad central	31	47,7

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

de los casos correspondía a un resultado menor al 10% de riesgo de episodios coronarios futuros, sin que difiriera significativamente del grupo que no tenía aterosclerosis clínica. Se evidencia que en esta población de pacientes la ecuación de Framingham no es útil para categorizar el riesgo de episodios coronarios.

Ocho de cada 10 pacientes que tenían placas por Doppler arterial también fueron tipificados como de riesgo bajo; es decir, los pacientes con ecuación de Framingham de bajo riesgo (< 10%) pueden presentar aterosclerosis tanto clínica como subclínica.

El 64% de los pacientes que presentaban placas tenía también la PCRus alterada (fig. 4), mientras que sólo el 27% de los pacientes sin placas mostró aumento de la misma, revelando una diferencia estadísticamente significativa. Por tanto, la PCRus se evidenció como un marcador útil de presencia de placas, coincidiendo con la literatura internacional^{2,7,13-16}.

Se observó una relación directa, aunque sin significación estadística, entre la disfunción endotelial y el aumento de la PCRus (tabla 2). Entre los pacientes con valores más elevados de PCRus se constató en mayor proporción (0,64) la presencia de disfunción endotelial. En la revisión de la literatura no hallamos ninguna evidencia previa de la asociación entre la proteína C reactiva y la disfunción endotelial, determinada por la vasodilatación mediada por flujo, en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (LES, artritis reumatoide u otras). Debemos ser cautelosos con las conclusiones a este respecto, ya que hemos trabajado con un número reducido de pacientes.

Conclusiones

El presente estudio nos ha permitido llegar a las siguientes conclusiones, que consideramos relevan-

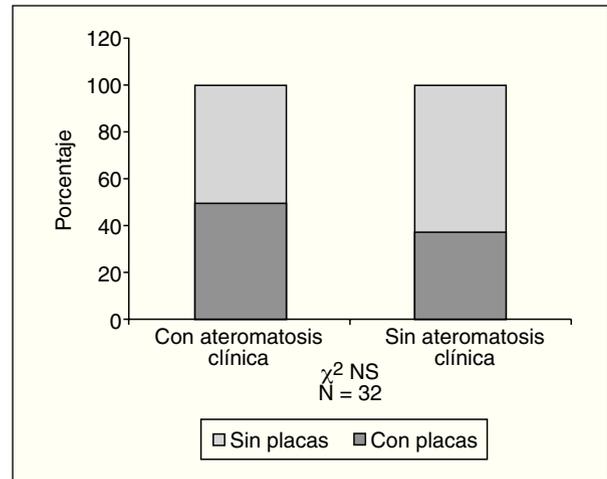


Figura 3. Pacientes estudiados según la presencia de placas y de ateromatosis clínica. NS: no significativo.

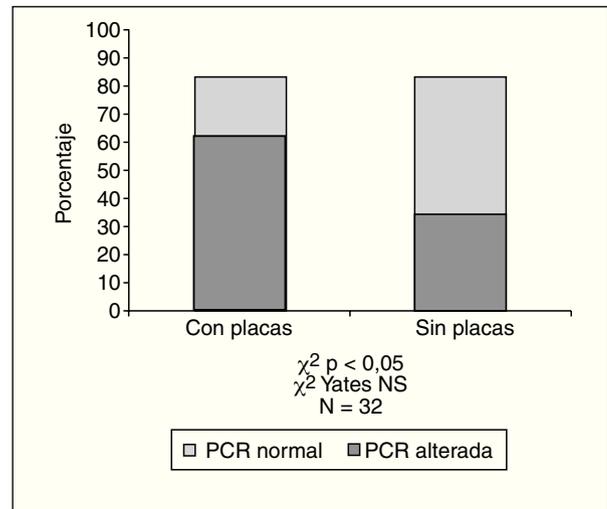


Figura 4. Pacientes estudiados según la alteración de la proteína C reactiva (PCR) y la presencia de placas. NS: no significativo.

tes para el abordaje y seguimiento de los pacientes con enfermedades autoinmunes:

1. La prevalencia de aterosclerosis en las enfermedades autoinmunes sistémicas es muy alta, coincidiendo con las series internacionales.
2. En su mayoría son mujeres en la edad media de la vida, predominantemente premenopáusicas.
3. El número de episodios cardiovasculares fue mayor que en el resto de las series internacionales y 18 veces mayor que en la población general.

Tabla 2. Pacientes estudiados por presencia de disfunción endotelial según el valor de la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible. Policlínica de enfermedades autoinmunes, Hospital Maciel

Valor de PCR ultrasensible	Disfunción endotelial					
	Sí		No		Total	
	n	FR	n	FR	n	FR
< 1	2	0,333	4	0,667	6	1,000
1-3	6	0,500	6	0,500	12	1,000
> 3	9	0,643	5	0,357	14	1,000

FR: factor de riesgo.

4. La PCR ultrasensible elevada se puede considerar un factor predictivo de la presencia de placas.

5. El eco Doppler arterial es un estudio justificado en este grupo de pacientes, ya que permite detectar aterosclerosis subclínica en pacientes sin episodios cardiovasculares previos.

6. La alta prevalencia de aterosclerosis en afecciones autoinmunes sistémicas invita a considerar a estos pacientes como poblaciones de riesgo similares a la de los diabéticos o los hipertensos.

Bibliografía

- Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. CIE-10. Décima Revisión. Vol. 1. Publicación Científica N.º 554. Washington DC: OPS; 1995. p. 601-16.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-Reactive protein and other circulating markers

of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1387-97.

- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring J, Cook N. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002; 347:1557-65.
- Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: The role of C-reactive protein. *Int J Cardiol.* 2005;98: 199-206.
- Willerson J, Ridker P. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2004;109 Suppl II:II2-10.
- Coretti MC, Anderson TJ, Celermajer D, Charboneau F, Creager MA. Guidelines for the ultrasound. Assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the braquial artery. A report of the International Braquial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:257-65.
- Manfredi JA, Pisabarro R, Recalde A, Chaftare Y, Ronco A. Disfunción endotelial, espesor íntima media y placas de ateroma carotídeas en pacientes con factores de riesgo ateroesclerótico. *Rev Urug Cardiol.* 2005;20:21-31.
- Argimón Pallás J, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 2.ª ed. Madrid: Harcourt; 2000.
- Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrel K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:51-60.
- Pisabarro R, Irrazábal E, Recalde A. Primera encuesta nacional de sobrepeso y obesidad (ENSO I). *Rev Med Uruguay.* 2000; 16:1.
- Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992;93:513-9.
- Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Atherosclerosis premature en lupus erythematosus systemic. *Lupus eritematoso sistémico. Rheum Dis Clin North Am* (ed. española). 2000;2:263-84.
- Hahn BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2003;349:2379-80.
- Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349:2399-406.
- Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:2407-15.
- Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, In BH, Lee HC, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1714-9.