



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**

TESIS

***PREVALENCIA DE CALCIO ARTERIAL CORONARIO EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: REVISIÓN
SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS***

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**

Presenta

KARLA ROCÍO GODÍNEZ BOLAÑOS

DIRECTORES

D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO
D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO
M.C. IVET ETCHEGARAY MORALES

Puebla, Puebla, México.

Noviembre 2022

DIRECTORES DE TESIS



D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO



D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO



M.C. IVET ETCHEGARAY MORALES



MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

REVISORES DE TESIS



D.C. IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINEZ



D.C. MAURA CÁRDENAS GARCÍA



D.C SOCORRO MARTÍNEZ MENDEZ



MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a las instituciones que han hecho posible la realización de esta tesis, en especial por la ayuda económica brindada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, México) a través de la beca con número de registro 1076780 y a la facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP).

Extiendo otro agradecimiento a mis directores de tesis Mario García Carrasco, Claudia Mendoza Pinto e Ivet Etchegaray Morales por haberme guiado durante la realización de este trabajo y transmitirme su experiencia como investigadores durante estos años de formación.

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a mi familia por su apoyo incondicional durante esta etapa, los cuales siempre fueron el motivo de mi esfuerzo. De igual forma, se la dedico a mis revisores de tesis por todos los consejos y observaciones brindadas en cada seminario para lograr este trabajo. A todos los docentes quienes con su conocimiento lograron enriquecer mi formación y a mis compañeros de Maestría que se volvieron grandes amigos.

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria autoinmune, en la que la arteriopatía coronaria es una de las principales causas de mortalidad prematura. Los factores de riesgo tradicionales cardiovasculares no explican totalmente la aparición de esta patología en el LES. Por tal motivo se han estudiado nuevos marcadores tanto séricos como de imagen para mejorar la predicción de eventos cardiovasculares, dentro de estos marcadores se encuentra la puntuación de calcio arterial coronario (CAC).

Objetivo: Determinar la prevalencia de CAC en pacientes con LES mediante una revisión sistemática y metaanálisis.

Material y métodos: Se identificó y evaluó la literatura desde el inicio de la base de datos hasta enero de 2021 en PubMed, Scopus, EBSCO, Web of Science y The Cochrane Library. Se incluyeron estudios que informaron sobre la calcificación de la arteria coronaria y su prevalencia mediante la puntuación de Agatston. Los datos extraídos se usaron para calcular las estimaciones del efecto y las diferencias de medias ponderadas con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Veinticinco estudios fueron elegibles para la prevalencia de CAC (LES: 1365 y controles: 4448 sujetos) el riesgo de $CAC > 0$ fue significativamente mayor en LES (30.9% vs 12.8%) con un OR = 2.51 [IC 95% 1.78 – 3.56]; $p < 0.00001$) y la diferencia de medias valorada en 5 estudios fue de 61.89 [IC 95% 20.00, 103.79], $p = < 0.004$).

Conclusiones: En LES, la enfermedad arterial coronaria por presencia de CAC es más prevalente en comparación con los controles. Al tener solo estudios transversales, el valor pronóstico para la enfermedad arterial coronaria evaluado por TC permanece desconocido para este grupo de pacientes.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, calcio arterial coronario, prevalencia.

Contenido

DIRECTORES DE TESIS	II
REVISORES DE TESIS	III
AGRADECIMIENTOS	IV
DEDICATORIA	V
RESUMEN	VI
ABREVIATURAS	IX
ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS	X
CAPÍTULO I	1
1. Antecedentes generales	1
1.1 Lupus eritematoso sistémico	1
1.2 Aterosclerosis	4
1.3 Calcio arterial coronario	6
1.4 Revisión sistemática y metaanálisis	9
2. Antecedentes específicos	11
2.1 Relación entre el marcador de CAC y aterosclerosis subclínica en LES	11
CAPÍTULO 2	13
3. Planteamiento del problema	13
4. Hipótesis	14
5. Justificación	15
6. Objetivos	16
6.1 Objetivo general	16
6.2 Objetivos específicos	16
7. Metodología	17
7.1 Diseño del estudio	17
7.2 Ubicación espacio - temporal	17
7.3 Marco muestral	17
7.4 Criterios de selección	18
7.5 Definición de las variables y escalas de medición	18
7.6 Técnicas y procedimientos	19
7.7 Análisis estadístico	20
8. Resultados	21
8.1 Evaluación de la calidad de los estudios	27

8.2	Metaanálisis de prevalencia de CAC.....	29
8.3	Metaanálisis de diferencia de medias de CAC.....	29
8.4	Evaluación por angiotomografía computarizada coronaria.....	31
8.5	Sesgo de publicación.....	31
9.	Discusión.....	33
10.	Conclusiones.....	37
CAPÍTULO 3.....		38
11.	Sesgos y limitaciones.....	38
12.	Fortalezas.....	38
13.	Perspectivas.....	39
14.	Beneficios a la sociedad mexicana y estado de Puebla.....	40
15.	Bibliografía.....	41
16.	Anexos.....	50
	Anexo 1. Número de registro de la SIEP.....	50
	Anexo 2. Aspectos bioéticos.....	51
	Anexo 3. Logística.....	51
	Anexo 4. Tamaño de muestra.....	52
	Anexo 5. Variables y escala de medición.....	53
	Anexo 6. Declaración PRISMA 2020.....	55
	Anexo 7. Estrategia de búsqueda.....	57
	Anexo 8. Formato de recolección de datos en Excel.....	58
	Anexo 9. Instrumento de medición de calidad Newcastle Ottawa Scale.....	59

ABREVIATURAS

ACC	Colegio Americano de Cardiología
ACR	Colegio Americano de Reumatología
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AHA	Asociación Americana del Corazón
ANA	Anticuerpos antinucleares
Anti-dsDNA	Anticuerpos anti DNA de doble cadena
Anti-Smith	Anticuerpos Anti - Smith
ATCC	Angiotomografía computarizada coronaria
CAC	Calcio arterial coronario
CMLV	Células musculares lisas vasculares
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular/es
ECV	Enfermedad cardiovascular
EULAR	Liga Europea contra el Reumatismo
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
LES	Lupus eritematoso sistémico
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MA	Metaanálisis
NOS	Newcastle Ottawa Scale
OR	Odds ratio
RS	Revisión sistemática
SLEDAI	Índice de Actividad de la Enfermedad en Lupus Eritematoso Sistémico
SLICC	Clínicas Internacionales de Colaboración de Lupus Sistémico
TC	Tomografía computarizada
TCHE	Tomografía computarizada por haz de electrones
TCMD	Tomografía computarizada multidetector
TG	Triglicéridos
UA	Unidades Agatston

ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Criterios de clasificación SLICC	3
Figura 2. Etapas para realización de una revisión sistemática	10
Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA 2020.....	22
Figura 4. Gráfico de bosque (forest plot) de prevalencia de CAC en LES y controles y Odds ratio de CAC	30
Figura 5. Gráfico de bosque (forest plot) de diferencia de medias de CAC en sujetos con LES y controles... ..	30
Figura 6. Gráfico de embudo de sesgo de publicación	32

TABLAS

Tabla 1. Puntuación de calcio arterial coronario.....	8
Tabla 2. Características sociodemográficas de los estudios incluidos	23
Tabla 3. Prevalencia de factores de riesgo tradicionales CV en casos y controles.....	24
Tabla 4. Perfil de lípidos en pacientes con LES y controles.....	25
Tabla 5. Calcio arterial en pacientes con LES y controles... ..	27
Tabla 6. Evaluación de calidad de estudios Newcastle Ottawa Scale	28

CAPÍTULO I

1. Antecedentes generales

1.1 Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multiorgánica autoinmune caracterizada por poseer una extensa variedad de manifestaciones clínicas relacionadas a la expresión de múltiples anticuerpos y otros procesos inmunes (1). Es considerada como la enfermedad sistémica autoinmune prototipo, es de inicio agudo con una evolución crónica, que se manifiesta principalmente por lesiones en la piel, membranas como la pleura y pericardio, las articulaciones y en riñón, con una fluctuación entre remisiones y recaídas a lo largo de su curso (2).

El LES afecta en mayor medida al género femenino que al masculino en una proporción entre 3:1 a 15:1 (1), posee una prevalencia aproximada entre 9 y 241 casos cada 100.000 personas por año, y su incidencia varía entre 0.3 y 23.2 cada 100,000 personas por año (3). Peláez-Ballestas y colaboradores (4), en su estudio determinaron que en México hay una prevalencia de LES del 0.06% de la población y de acuerdo al Sistema Nacional de Vigilancia epidemiológica la incidencia se ha estimado entre 1.8 a 7.6 casos por cada 100,000 habitantes/año (5).

Patogénesis

La patogenia del LES es una interacción multifactorial compleja entre la susceptibilidad genética (HLA, IRF5, ITGAM, STAT4, BLK y CTLA4) (6), los factores ambientales (luz ultravioleta, hábito tabáquico, consumo de alcohol, hormonas sexuales) y las alteraciones en la inmunidad innata y adaptativa, que se manifiestan debido a una alteración en el funcionamiento de las células apoptóticas, citocinas, linfocitos B y señalización de células T. La presencia de numerosos autoanticuerpos (anti-dsDNA, antinucleares, antinucleosoma, anticardiolipinas, antifosfolípidos, anti-Smith, antieritrocitos, entre otros), así como la formación de complejos inmunes con su consecuente daño tisular, indican que el defecto fundamental es ocasionado por la pérdida de los mecanismos que preservan la autotolerancia (1,7,8).

Manifestaciones clínicas

El LES es una enfermedad multisistémica con una amplia gama de manifestaciones clínicas y se caracteriza por presentar síntomas constitucionales como la fiebre moderada, astenia, anorexia y pérdida de peso, y signos clásicos de la enfermedad como el exantema malar, mialgias, artralgias debido a artritis no erosiva no deformante en una o varias articulaciones periféricas, dolor torácico pleurítico y fotosensibilidad (9). Las manifestaciones cardíacas en pacientes con LES son pericarditis, enfermedades cardiovasculares (ECV), aterosclerosis, endocarditis infecciosa y trombosis aguda; además, a nivel renal, el LES puede producir nefropatía lúpica y en la afección hematológica el paciente puede cursar con trombocitopenia, anemia hemolítica y leucopenia (1) .

Diagnóstico

Realizar el diagnóstico de LES es un gran reto por ser una enfermedad con una gran diversidad de manifestaciones; por lo tanto, su detección se basa en el trabajo conjunto con la identificación de manifestaciones clínicas y estudios de laboratorio como la biometría hemática, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, tiempos de coagulación y determinación de autoanticuerpos propios de la enfermedad (8).

Los criterios de clasificación engloban las características clínicas que identifican al LES y lo diferencian de otras enfermedades con afecciones similares, estos han sufrido diversas modificaciones con el paso del tiempo con la intención de ser más sensibles y específicos (10). Estos no son criterios diagnóstico, pero permiten detectar pacientes con características clínicas clásicas de LES (11).

Los criterios de clasificación más recientes son los de la Liga Europea contra el Reumatismo / Colegio Americano de Reumatología (EULAR/ACR, por sus siglas en inglés) del 2019 que proporcionan una sensibilidad del 96.1% y especificidad del 93.4% (12). Sin embargo, siguen siendo ampliamente utilizados los criterios creados en 1997 por la ACR (10) y los de las “Clínicas de colaboración internacional de LES sistémico” (SLICC, por sus siglas en inglés) publicados en el 2012 (**Figura 1**) (11).

Criterios clínicos	Criterios inmunológicos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus cutáneo agudo. * 2. Lupus cutáneo crónico. * 3. Úlceras orales o nasales. * 4. Alopecia no cicatrizante. 5. Artritis.* 6. Serositis.* 7. Renal.* 8. Neurológico. * 9. Anemia hemolítica.* 10. Leucopenia. * 11. Trombocitopenia (<100, 000/mm³) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ANA. 2. Anti-dsDNA. 3. Anti - Sm. 4. Antifosfolípido AB. * 5. Disminución del complemento (C3, C4). 6. Prueba de Coombs directa (en ausencia de anemia hemolítica).

Figura 1. Criterios de clasificación SLICC.

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ANA: anticuerpos antinucleares; anti-dsDNA: anti-DNA de doble cadena; Anti-Sm: Anti-Smith.

Tomado de Petri M et al., 2012 (11)

Opciones terapéuticas

El tratamiento del LES debe estar enfocado en el perfil individual de las manifestaciones involucradas, está basado en la combinación de antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, antipalúdicos, inmunosupresores como el metotrexato, la ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo y terapia biológica como el rituximab o belimumab (13). Además, se debe de dar seguimiento de las comorbilidades que pueden predisponer el desarrollo de ECV como son la diabetes, hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia; así como monitorizar la osteoporosis inducida por el mismo tratamiento y tratar la deficiencia de vitamina D (6).

Pronóstico

La evolución del LES es variable e impredecible y ha mejorado significativamente su pronóstico gracias a la presencia de mejores métodos de diagnóstico y tratamiento, se puede esperar una tasa de supervivencia a los 10 años

mayor del 90% (1). Las causas más frecuentes de muerte en el LES son la insuficiencia renal, la actividad de la enfermedad, las infecciones y las alteraciones cardiovasculares (CV) como la arteriopatía coronaria debido a procesos de aterosclerosis (14,15).

Urowitz y colaboradores (16) fueron los primeros en proponer una asociación directa entre el LES y la ECV; realizaron un estudio en 81 pacientes con LES de la Unidad de Enfermedades Reumáticas de la Universidad de Toronto, se les dio seguimiento por 5 años para observar el comportamiento de la enfermedad, de los 81 pacientes, 28 presentaron infecciones de leves a graves con 4 muertes como desenlace, y 6 infartos atribuidos a aterosclerosis coronaria de los cuales 5 fallecieron; concluyeron que existe un patrón bimodal en la mortalidad de los pacientes con LES, con un primer pico ocasionado por la actividad de la enfermedad e infecciones asociadas, y un segundo pico causado por enfermedad coronaria arterial en aquellos con más de 2 años de evolución del LES.

1.2 Aterosclerosis

La aterosclerosis es una patología inflamatoria crónica que produce un engrosamiento y endurecimiento de las arterias de mediano y gran calibre secundario a la formación de placas de ateroma, la cual representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo (17). De acuerdo con Song y colaboradores (18) se estima que la prevalencia global de aterosclerosis en personas entre 30 a 79 años es del 27.6% equivalente a 1066 millones de afectados aproximadamente.

Este proceso patológico inicia cuando los monocitos ingresan a la capa íntima en respuesta al daño endotelial, estos se activan y se transforman en macrófagos quienes fagocitan las oxLDL convirtiéndose en células espumosas; estas células sufren apoptosis creando un núcleo necrótico que estimula la migración de las células musculares lisas vasculares (CMLV) para rodearlo e intentar reparar el daño mediante el depósito de colágeno, produciendo una sobreelevación de la pared arterial formando finalmente la placa de ateroma (19).

En la placa de ateroma comienza un proceso de diferenciación osteoblástica

de las CMLV debido al estado proinflamatorio, el estrés oxidativo y la pérdida de la capacidad de relajación de estas células, que junto con la liberación de cuerpos apoptóticos en el núcleo necrótico inicia la microcalcificación en dicha área. Los cuerpos apoptóticos liberados en la placa de ateroma son similares a las vesículas contenidas en la matriz ósea, ya que contienen iones de calcio y fosfato inorgánicos los cuales son necesarios para la formación de cristales de calcio (19,20).

Estudios han reportado el desarrollo de aterosclerosis acelerada en LES; Manzi y colaboradores (21) buscaron determinar los eventos CV de 498 mujeres con LES para comparar sus tasas de incidencia de infarto al miocardio y angina de pecho con 2208 mujeres de edad similar que participaron en el estudio de "Framingham Offspring"; se observó que 33 mujeres con LES presentaron un episodio CV y el 82% de estas mujeres tenían evidencia de aterosclerosis significativa en vasos coronarios (OR: 52.43, IC: 95% 21.6 – 98.5); por lo tanto, se determinó que las mujeres con LES tenían 52 veces más probabilidades de sufrir un infarto de miocardio que las mujeres de edad similar.

Esdaile y colaboradores (22) evaluaron los factores de riesgo CV tradicionales (edad, sexo, colesterol sérico total, presión arterial, diabetes y tabaquismo) en 263 pacientes con LES y los compararon con el estudio de Framingham; obtuvieron un aumento en el riesgo relativo de 10.1 para el infarto de miocardio no mortal (IC del 95%: 5.8 a 15.6); 17.0 para la muerte por cardiopatía coronaria (IC del 95%: 8.1 a 29.7) y 7.9 para el accidente cerebrovascular (IC del 95%: 4.0 a 13.6), por lo que establecieron que hay un aumento estadísticamente significativo en cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular en pacientes con LES que no puede ser explicado por completo por los factores de riesgo tradicionales de Framingham.

Las manifestaciones clínicas son debidas a la estenosis de la luz del vaso o por una obstrucción trombotica secundaria al desprendimiento de la placa de ateroma, produciendo isquemia por limitación del flujo sanguíneo; sin embargo, al ser una enfermedad de lenta progresión la mayoría de los casos permanecen asintomáticos durante décadas lo que dificulta su diagnóstico, proceso conocido como aterosclerosis subclínica; por lo tanto, la necesidad de su detección temprana ha impulsado el uso de diversas técnicas tanto serológicas como imagenológicas

(23).

Entre las técnicas de diagnóstico se encuentran los biomarcadores como las interleucinas, el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína C reactiva de alta sensibilidad, lipoproteínas, moléculas de adhesión, las metaloproteinasas de la matriz y el fibrinógeno; sin embargo, estas no son tan específicas ya que se pueden elevar en otras patologías que cursen con actividad inflamatoria (24). Por esta razón se usan en mayor medida estudios imagenológicos como la arteriografía coronaria, la ecografía carotídea para la medición del grosor íntima-media y la carga de placa carotídea, la resonancia magnética y la tomografía computarizada (TC) para la medición de calcio arterial coronario (23,25).

1.3 Calcio arterial coronario

La presencia de CAC es un indicador de la enfermedad aterosclerótica coronaria y funciona como predictor de riesgo de ECV en los pacientes, también se ha asociado en menor medida con el cáncer, enfermedad renal crónica, neumonía, enfermedades crónicas de la vía aérea obstructiva y fractura de cadera (26). A lo largo del tiempo se han usado diversos métodos de imagen para poder cuantificar la calcificación vascular; en un inicio se usaba la fluoroscopia y después se comenzó a realizar mediante TC, tanto en la modalidad por haz de electrones (TCHE) como la multidetector (TCMD); así como, a través de resonancia magnética (26).

La detección del CAC mediante fluoroscopia es un método no invasivo, rápido y accesible, en el que se obtienen imágenes en tiempo real usando rayos X de las estructuras CV, pero presenta importantes limitaciones de imagen en placas de ateroma <2 mm y no ofrece predicciones fiables a largo plazo (27).

La TCHE y TCMD han demostrado ser más útil en la detección de CAC y en la predicción de eventos CV; la TCHE toma una radiografía del corazón en una décima de segundo, la cual es ideal para obtener imágenes más nítidas sin que influya los latidos cardiacos y aunado a esto la TCMD puede tomar múltiples radiografías al mismo tiempo durante la retención de la respiración en un lapso de 10 segundos aproximadamente (28).

Se ha demostrado que existe una fuerte concordancia de las puntuaciones de

CAC obtenidas por medio de la puntuación de Agatston realizados mediante la TCHE y la TCMD; en un estudio donde se evaluaron 102 pacientes con ambas técnicas se obtuvo una concordancia general de la presencia de CAC por puntuación de Agatston entre escáneres de 101/102 (99%); las puntuaciones medias de Agatston fueron 286 y 268 unidades, respectivamente ($p < 0.05$) y hubo una fuerte correlación lineal entre ambos escáneres (coeficiente de correlación de Pearson, $r = 0,98$ ($p < 0,001$)); por lo tanto, las puntuaciones de CAC obtenidas en la TCMD se pueden utilizar para medir la progresión de CAC a partir de una puntuación obtenida con TCHE anterior; estas aplicaciones clínicas se pueden utilizar con mayor confianza siempre que se utilice el control de la frecuencia cardíaca para la exploración por TCMD (29).

Puntuación de calcio arterial coronario (Puntuación de Agatston)

La cuantificación de CAC mediante TC usando el método de Agatston es la técnica predilecta para medir el calcio coronario relacionado a la placa de ateroma calcificada (30). Agatston, definió a la calcificación como una lesión hiperatenuante (más brillante) por encima de 130 unidades Hounsfield¹ con un área de 1 mm²; esta área se multiplica por un factor de densidad específico de la placa 1, 2, 3 o 4, correspondiente a la cantidad máxima de calcio en una sección transversal en cada arteria coronaria principal; finalmente, se obtiene la puntuación por la suma de los resultados de la medición del calcio en las arterias coronaria derecha, la descendente anterior izquierda y la circunfleja izquierda (31).

Los resultados obtenidos de este cálculo se dividen en 4 categorías, los cuales se asocian con la gravedad de la enfermedad de las arterias coronarias, que van desde no presentar aterosclerosis hasta la enfermedad grave (**Tabla 1**) (31). Existen otros estudios que ya no son muy usados como la puntuación del volumen del calcio y la puntuación de la masa de calcio (26).

¹ Medida cuantitativa que describe los diferentes niveles de radiodensidad en las imágenes de tomografía computarizada.

Tabla 1. *Puntuación de calcio coronario arterial*

Puntuación (UA)	Categoría
0	Sin aterosclerosis
1-99	Enfermedad leve
100-400	Enfermedad moderada
>400	Enfermedad grave

Categoría de la enfermedad de acuerdo con la puntuación obtenida en unidades Agatston (UA). Modificada de (32,33)

Usos

El cálculo de la puntuación de Agatston es una de las técnicas más utilizadas durante los últimos años en la práctica clínica para la detección de aterosclerosis subclínica, la estratificación del pronóstico de individuos asintomáticos y la implementación de estrategias preventivas (20).

La guía de la ACC/AHA (Colegio Americano de Cardiología / Asociación Americana del Corazón, por sus siglas en inglés) del 2019 sobre la prevención primaria de ECV menciona que la medición de CAC tiene una recomendación IIA² para los adultos con riesgo intermedio de ECV aterosclerótica de $\geq 7.5\%$ a $>20\%$ a 10 años y para los adultos con riesgo límite de 5% a $<7.5\%$, con el propósito de tomar una decisión sobre el tratamiento con estatinas (34).

Existen instrumentos como el SCORE (por sus siglas en inglés de “Evaluación sistemática del riesgo coronario”), el ASCVD (por sus siglas en inglés de “Puntuación de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica”) y la puntuación de riesgo de Framingham que evalúan una serie de factores de riesgo CV tradicionales como la edad, género, colesterol total, LDL, HDL, tabaquismo, diabetes y presión arterial sistólica para estimar la posibilidad de desarrollar enfermedad coronaria a 10 años en la población general; sin embargo, estos instrumentos subestiman el riesgo real en pacientes que cursan con inflamación crónica como es el caso del LES, por lo que los nuevos marcadores imagenológicos

² Recomendación clase IIA: El peso de la evidencia está a favor de la utilidad y eficacia del tratamiento o procedimiento.

de aterosclerosis como la medición del CAC toma relevancia en estos pacientes (34,35).

Valor pronóstico

El valor pronóstico de la puntuación del CAC en la población general es moderado y pronostica una cantidad significativa de eventos CV, entre ellas el infarto agudo al miocardio, angina de pecho hasta la muerte súbita en personas que eran de riesgo bajo o intermedio según los pronósticos basados sobre los factores de riesgo para ECV (20).

Debido al creciente interés por este marcador cada vez hay un mayor número de investigaciones que utilizan la medición del CAC en pacientes con LES; por tal motivo, para poder sintetizar toda la evidencia existente se pueden utilizar herramientas como las revisiones sistemáticas y metaanálisis (36).

1.4 Revisión sistemática y metaanálisis

Una revisión sistemática (RS) es un método estructurado y objetivo para encontrar respuestas a una determinada pregunta de investigación, a través de la recopilación de todos los estudios primarios disponibles relacionados con el tema de interés para revisar, evaluar, analizar sus resultados y sintetizar la literatura de forma sistemática, siguiendo los pasos presentados en el diagrama de flujo (**Figura 2**). Después de realizar una RS se pueden agrupar de manera cuantitativa los datos obtenidos de los estudios para poder analizarlos con métodos estadísticos ya preestablecidos, a esto se le conoce como metaanálisis (MA) (36). Su objetivo es integrar de manera eficiente toda la información válida de un tema en específico para proporcionar una base más sólida para tomar decisiones mejor sustentadas en la práctica (37).

Con la intención de estandarizar y mejorar la calidad de las RS y MA, en el año 2009 se publicó la Declaración de elementos de informe preferidos para las RS y MA (PRISMA, por sus siglas en inglés) y actualizada en 2020 (38,39).

Tanto las RS como el MA tienen la ventaja de que al combinar la información de varios estudios permiten analizar la confiabilidad y consistencia de los resultados, aumentan el tamaño muestral y por lo tanto incrementan el poder estadístico, limitan el sesgo y mejoran la precisión de las conclusiones; por otro lado, si al realizarlos se incluyen estudios con un mal diseño o sin un control de los sesgos, se obtendrán resultados que no serán acordes con la realidad; por lo tanto, se debe de evaluar su calidad metodológica para incluir aquellos que acreditan una calidad suficiente (36).



Figura 2. *Etapas para realización de una revisión sistemática.*

Tomada de Akobeng, 2005.(36)

El instrumento Newcastle Ottawa Scale (NOS) se utiliza para evaluar la calidad tanto de los estudios de casos y controles como los de cohorte. Hootman y colaboradores (40) evaluaron la confiabilidad, la validez y la concordancia entre evaluadores entre 3 instrumentos de calificación de la calidad de estudios observacionales: Downs and Black, NOS y SIGN, utilizando una muestra de 23 estudios que investigaron la relación entre la participación deportiva y el riesgo de osteoartritis. La confiabilidad entre evaluadores para NOS fue moderada (CCI=0.52; IC del 95%: 0,14–0,76); la concordancia entre instrumentos fue de regular a moderada para el D&B en comparación con el NOS ($k = 0.43$, IC del 95% = 0.09–0.78, $p = 0.01$); en conclusión, NOS se consideró el mejor instrumento para la claridad de los elementos, los valores de calificación utilizados para cada elemento, el tiempo para calificar un artículo y la facilidad durante el arbitraje o el consenso.

2. Antecedentes específicos

2.1 Relación entre el marcador de CAC y aterosclerosis subclínica en LES.

Durante la última década, estudios de cohorte han destacado el valor de la evaluación de CAC en la predicción de riesgos y aterosclerosis subclínica. Blaha y colaboradores (41) cuantificaron las tasas de mortalidad asociadas con la CAC ausente y baja medido por TCHE en una cohorte de 44,052 pacientes asintomáticos, el 45% tenía una CAC = 0, el 12% una CAC= 1 - 10 y el 43% tenía una CAC> 10; durante un seguimiento de 5.6 años, después de ajustar todos los factores de riesgo CV tradicionales la presencia de CAC, incluso con puntuación baja, se asoció con probabilidades significativamente más altas de mortalidad en comparación con aquellos con CAC = 0 (HR 1.99 y 4.08 para CAC 1-10 y CAC> 10, respectivamente), concluyendo que la ausencia de CAC predice una buena supervivencia con tasas de eventos CV a 10 años del 1%.

Sangiorgi y colaboradores, (42) evaluaron la relación entre el depósito de calcio en las arterias coronarias con la carga de placa de ateroma y el estrechamiento de la luz arterial, procesaron 37 arterias coronarias calcificadas, seccionadas a intervalos de 3 mm y se evaluaron mediante planimetría y densitometría; encontraron una relación significativa entre el área de calcio y el área de la placa por corazón (n = 13, r = 0.87, p <0.0001).

Se han utilizado diversos métodos para la valoración de la aterosclerosis, donde uno de los más usados en el LES es el ultrasonido carotídeo para la medición del grosor de la íntima media y la placa carotídea, pero tiene la desventaja que se requiere un alto nivel de experiencia técnica para una cuantificación precisa y una estandarización de los dispositivos y las frecuencias utilizadas en diferentes centros (43). Por tal motivo, métodos más precisos como el CAC han sido recomendados por las nuevas guías de la ACC/AHA del 2019 sobre la prevención primaria de ECV, en donde ya se reconoce que las calculadoras o instrumentos que pronostican el riesgo de ECV en población general no es confiable para pacientes con LES porque los resultados están subestimados (34).

Romero-Díaz y colaboradores, (44) buscaron determinar la prevalencia de la aterosclerosis coronaria asintomática en 95 hombres con LES y en 100 controles, evaluaron el nivel de CAC a través de TCMD y la puntuación de Agatston y los compararon con los factores de riesgo; se encontró que la calcificación de la arteria coronaria fue más frecuente en LES que en los controles [18% vs 7%, respectivamente (OR 2.89; IC de 95% 1.07-8.65)]; concluyendo que los hombres con LES tienen mayor riesgo de calcificación coronaria que los hombres sanos, este aumento se relacionó con el daño crónico propio de la enfermedad, la edad avanzada y la dosis acumulada de glucocorticoides.

El LES y la aterosclerosis tienen una naturaleza multifactorial y una relación compleja que ha comenzado a ser muy estudiada por el alto impacto que tiene en la enfermedad; sin embargo, el conocimiento actual sigue siendo insuficiente porque desde un punto de vista clínico aún no se ha traducido en enfoques efectivos para la prevención tanto de la progresión de la aterosclerosis como de la ECV y la mortalidad relacionada (24). Por tal motivo, continuar con estudios sobre el uso y función de marcadores imagenológicos de ECV como la determinación de CAC es parte importante de la estrategia para mejorar el manejo integral en el LES para la detección oportuna de la aterosclerosis subclínica.

CAPÍTULO 2

3. Planteamiento del problema

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad que ha tenido un aumento de casos a nivel mundial en los últimos años. Evidencia previa ha demostrado que tienen un riesgo significativamente mayor de enfermedad cardiovascular debido a un proceso acelerado de aterosclerosis, representando una de las principales causas de mortalidad prematura en estos pacientes; por lo tanto, las investigaciones se han enfocado cada vez más en el ámbito de la cardiología.

En años anteriores, el diagnóstico de aterosclerosis estaba centrado en su detección tardía; es decir, la enfermedad únicamente se identificaba a través de las manifestaciones clínicas cuando ya existía un grado importante de obstrucción de la luz arterial o presencia de episodios isquémicos; sin embargo, este enfoque tradicional ha resultado ser insuficiente. En la actualidad, distintas pruebas de imagen han sido herramientas fundamentales para el diagnóstico de la aterosclerosis como es la puntuación de calcio arterial coronario donde su papel en la detección en la etapa subclínica es cada día más relevante, por lo que existen diversos estudios que evalúan este marcador en pacientes con lupus.

El calcio arterial coronario es un marcador imagenológico no invasivo que mide la cantidad de placa calcificada de las arterias coronarias mediante la tomografía computarizada. Niveles altos de la puntuación de este marcador están relacionados con una mayor carga de placas de ateroma en el paciente.

Algunos estudios han reportado que los pacientes con lupus tienen mayor prevalencia de calcio arterial coronario en comparación con la población sana. Muchos de estos estudios tienen la finalidad de relacionar la prevalencia de calcio arterial coronario con los factores de riesgo cardiovascular. El recopilar y sintetizar dicha información puede apoyar en la predicción de eventos cardiovasculares en el lupus y establecer un diagnóstico oportuno de la aterosclerosis subclínica y mejorar el manejo integral de estos pacientes. Por tal motivo, se realizó una revisión sistemática y metaanálisis para contestar la siguiente pregunta de investigación ¿cuál es la prevalencia del calcio arterial coronario en pacientes con lupus eritematoso sistémico?

4. Hipótesis

Hay un aumento de la prevalencia de calcio arterial coronario en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

5. Justificación

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad que ha tenido un gran aumento de casos a nivel mundial en los últimos años, con una incidencia que varía de 0.3 a 23.2 casos por 100,000 personas cada año. En la actualidad, la enfermedad cardiovascular es la mayor causa de mortalidad prematura entre los pacientes con lupus debido al vínculo potencial que existe entre la inflamación autoinmune y la aterosclerosis.

La presencia en estos pacientes de un patrón acelerado de desarrollo de aterosclerosis representa un reto para el personal de salud para detectar a tiempo la enfermedad, ya que la mitad de los eventos relacionados a patologías cardiovasculares, incluida la muerte súbita, aparecen en personas asintomáticas. Por tal motivo, se han estudiado nuevos marcadores tanto séricos como de imagen para mejorar la predicción de estos eventos; uno de estos marcadores de imagen con mayor uso en los últimos años es la puntuación de calcio arterial coronario.

Estudios previos realizados en sujetos con diabetes e hipertensión han demostrado que el calcio arterial coronario es una herramienta útil para estratificar el riesgo cardiovascular; por lo que ahora se han realizado varias investigaciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico en las que se mide los valores y la prevalencia de calcio arterial coronario para analizar su relación con los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales de enfermedad cardiovascular y valorar su capacidad predictiva.

De acuerdo con la evidencia, los pacientes se podrían beneficiar de una medición oportuna de calcio arterial coronario debido al diagnóstico precoz de la aterosclerosis para poder modificar su estilo de vida y dar tratamiento oportuno con fármacos que han demostrado frenar la progresión de enfermedad cardiovascular.

Por lo tanto, es necesario realizar una revisión sistemática y metaanálisis para sintetizar la evidencia publicada hasta el momento y obtener de esta manera la prevalencia reportada de calcio arterial coronario en estos pacientes, así como tener una base de información sustentada para que en un futuro se implemente su uso en las guías de manejo integral del lupus eritematoso sistémico.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia de calcio arterial coronario en pacientes con lupus eritematoso sistémico mediante una revisión sistemática y metaanálisis.

6.2 Objetivos específicos

1. Compilar la evidencia previa publicada sobre la presencia de calcio arterial coronario y de aterosclerosis subclínica en pacientes con lupus eritematoso sistémico.
2. Evaluar la evidencia previa publicada sobre la presencia de calcio arterial coronario y de aterosclerosis subclínica en pacientes con lupus eritematoso sistémico.
3. Comparar la prevalencia de calcio arterial coronario entre los pacientes con lupus eritematoso sistémico y los controles.
4. Evaluar el riesgo de aterosclerosis mediante la puntuación de Agatston en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

7. Metodología

7.1 Diseño del estudio

El diseño del estudio fue observacional, comparativo, retrospectivo y transversal. Fue registrado ante el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) a través de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrados (SIEP) donde se obtuvo el número de registro 881 (Anexo 1). Así mismo, se realizó el registro del proyecto de investigación en la plataforma PROSPERO, obteniendo el número de registro: CRD42021228710.

Los aspectos bioéticos están descritos en el anexo 2 y la logística del estudio (recursos humanos, materiales y financieros) en el anexo 3.

7.2 Ubicación espacio - temporal

El estudio se realizó en la Facultad de Medicina de la BUAP, Puebla, Pue. En el periodo de tiempo comprendido entre agosto del 2020 a julio del 2022.

7.3 Marco muestral

7.3.1 Definición de la población

Estudios que incluyeron adultos de ambos sexos con diagnóstico de LES y controles (definición: sujetos que no cumplieron los criterios de clasificación para LES), publicados hasta enero del 2021.

7.3.2 Diseño y tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico, por conveniencia, debido a que se eligieron solo los artículos que cumplieron los criterios de selección.

7.3.3 Tamaño de la muestra

Se incluyó un total de 25 estudios que cumplieron los criterios de selección para la RS, de los cuales 15 estudios se utilizaron para el MA (**anexo 4**). Dicho proceso de selección fue realizado bajo las pautas de PRISMA 2020 (**Figura 3**).

7.4 Criterios de selección

7.4.1 Criterios de inclusión:

- Estudios observacionales analíticos (cohorte y casos-contróles) que realicen medición de CAC mediante TC (modalidad multidetector y por haz de electrones) en pacientes con LES, de ambos sexos y con edad entre 15 a 70 años.
- Estudios publicados hasta enero 2021
- Artículos en idioma inglés y español.
- Artículos de texto completo.

7.4.2 Criterios de exclusión:

- **1° fase:** Artículos de revisión, artículos de opinión, cartas al editor, informes de casos, series de casos o resúmenes de congresos; estudios no realizados en pacientes con LES; publicación en idioma diferente al inglés o español.
- **2° fase:** Artículos que no reporten la puntuación o la prevalencia de CAC; estudios que no hayan realizado el método de Agatston o hayan obtenido el CAC por técnica diferente a la TC.

7.4.3 Criterios de eliminación:

- Imposibilidad de obtener el artículo completo.
- Artículos duplicados.

7.5 Definición de las variables y escalas de medición

Las variables de estudio fueron: lupus eritematoso sistémico, calcio arterial coronario y puntuación de calcio arterial coronario. Las variables demográficas fueron edad y sexo. Las características de cada una de las variables se muestran en el **anexo 5**.

7.6 Técnicas y procedimientos

- **Registro del protocolo**

La RS se llevó de acuerdo con las pautas establecidas por PRISMA (anexo 6). El protocolo se sometió a evaluación por PROSPERO (Centre for Reviews and Dissemination; s.f.) para la obtención de folio de registro. PROSPERO es una base de datos de protocolos de RS sobre temas relacionados con la salud, es en línea y de acceso abierto.

- **Estrategia de búsqueda:**

Se realizó por medio de 2 revisores (CMP, KRGB) una búsqueda sistemática de estudios publicados con las siguientes palabras clave: calcio arterial coronario, puntuación de calcio coronario, calcificación arterial coronaria, calcificación coronaria y lupus eritematoso sistémico (**Anexo 7**) en bases de datos como PubMed, EBSCO, Web of Science, SCOPUS y The Cochrane Library, publicados hasta enero de 2021. Además, se realizó una búsqueda manual de artículos mediante la revisión de la bibliografía de los estudios seleccionados.

- **Selección de artículos**

Se importaron el total de artículos resultantes de la búsqueda sistemática en el gestor de referencias Mendeley Desktop para realizar la eliminación de duplicados. A través de la plataforma Rayyan QCRI (Mourad et al., 2016) dos investigadores (CMP, KRGB) de forma independiente y cegada seleccionaron los artículos potenciales para el estudio mediante una primera fase correspondiente a la lectura del título y resumen de cada uno aplicando los criterios de selección; al finalizar se deshabilitó el cegamiento y aquellos estudios con decisiones en conflicto (discrepancia entre investigadores en la decisión de inclusión o exclusión de los artículos) se realizó una sesión virtual para llegar a un consenso para su selección.

En la segunda fase, los artículos resultantes se leyeron de forma completa y detallada para determinar si se incluirían en la RS y MA repitiendo la misma estrategia de trabajo de la fase anterior. Cuando había uno o más artículos del

mismo grupo de estudio, se incluyó solo aquel que proporcionó mayor número de datos y/o el estudio más reciente, y solamente se incluyó dos artículos del mismo grupo de estudio si los datos a extraer eran diferentes entre ellos.

- **Recolección de datos**

Los revisores (CMP, KRGB) de forma cegada realizaron la captura de datos mediante el uso de un formato estandarizado en Excel (**anexo 8**).

- **Evaluación de la calidad de estudios**

Se evaluó la calidad de los estudios incluidos en la RS mediante el instrumento NOS (45) para los estudios de casos y controles (**Anexo 9**). Este proceso se llevó a cabo por 2 revisores (CMP, KRGB) de forma independiente para posteriormente generar un consenso de las evaluaciones en conflicto.

7.7 Análisis estadístico

Para el análisis de datos se utilizó Review Manager (Versión 5.4; The Cochrane Collaboration, 2020) y Microsoft Excel. Se realizaron 2 tipos de comparaciones; la primera se basó en porcentajes para conocer la prevalencia de CAC entre los casos y los controles; se extrajo el número total de individuos con el evento de interés (presencia de CAC) y el número total de la muestra tanto para casos como para controles. La segunda fue la comparación de las medias de las puntuaciones de CAC entre casos y controles para obtener la diferencia de medias con su desviación estándar.

Se consideró como medida del tamaño de efecto el Odds ratio para las variables dicotómicas con un intervalo de confianza del 95% y se evaluó la heterogeneidad mediante el estadístico I^2 de Higgins, se utilizó el punto de corte propuesto por el grupo Cochrane, en el que un $I^2 < 40\%$ es lo esperado por el azar (46). Se usó el modelo de efectos aleatorios en caso de heterogeneidad ($I^2 > 40\%$) y de efectos fijos en $I^2 < 40\%$ de los parámetros correspondientes a los efectos de los

estudios (método DerSimonian-Laird). Se estableció el nivel de significancia <0.005 y se calculó el efecto global de la intervención o procedimiento como una media ponderada de los efectos obtenidos en las estadísticas individuales.

La evaluación del sesgo de publicación se realizó mediante *funnel plots*, el cual fue aplicado porque se contaba con un mínimo de 10 artículos incluidos para el MA. Los estudios en los que no fue posible realizar el MA se usó solo síntesis narrativa.

8. Resultados

Se obtuvo un total de 691 estudios mediante la sintaxis de búsqueda de las 5 bases de datos (**Anexo 7**), donde 25 estudios cumplieron los criterios de selección para la RS y MA (**Figura 3**). Estos estudios suman un total de 7368 personas, de las cuales 2783 son pacientes con LES y 4585 sujetos corresponden a los controles; con un predominio del 75% de mujeres. El 100% de los estudios incluidos fueron transversales. Las principales características sociodemográficas de cada uno se encuentran en la **Tabla 2**; se observa un mayor porcentaje de estudios en el continente americano con el 52%, seguido de Europa con un 28% y Asia con el 16% del total, motivo por el cual la población es principalmente caucásica.

Las **tablas 3 y 4** muestran los factores de riesgo tradicionales cardiovasculares tanto en los casos como en los controles. Del total de pacientes con LES 35.5% tienen HTA, 4.2% tienen diabetes y el 13.2% refirieron hábito tabáquico en comparación con los controles que reportaron valores de 22.3%, 7.5% y 43.7%, respectivamente. La media ponderada del perfil de lípidos fue mayor en controles que en el LES, con valores para colesterol de 190.8 mg/dl, LDL: 111.8 mg/dl, HDL: 54.8 mg/dl y triglicéridos 112.4 mg/dl para los controles y 185.7 mg/dl, 105.9 mg/dl, 53.2 mg/dl, 117.4 mg/dl para los pacientes con LES respectivamente.

Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA 2020

Solo 4 estudios incluyeron a pacientes con antecedentes CV como infarto al miocardio, angina de pecho y enfermedad vascular cerebral, los cuales suman 83 sujetos que corresponden al 1.9% del total de los participantes, el resto de los estudios tomaron dichas patologías como criterio de exclusión.

Tabla 2
Características sociodemográficas de los estudios incluidos (LES/Control)

Autor y año de publicación	País	N (LES/C)	Mujeres (%)	Edad en años (̄, DE)	Etnia (LES % / Control %)
Asanuma 2003 (47)	EUA	65/69	91/84	40.3±11.6 / 42.7±12.6	Caucásica: 72/75
Manger 2003 (48)	DEU	75	100	38.8, 20 – 48 **	Caucásica: 100
Von Feldt 2006 (49)	EUA	152/142	100/100	43.3 ±11.3 / 43.6±10.6	Afroamericana: 53.3/52.8
Kao 2008 (50)	EUA	105/105	100/100	51.1± 9.3 / 51.6±8.6	Caucásica: 96.2 / 96.2
Greco 2009 (51)	EUA	161/161	100/100	50.1±10 / 51 ± 9.6	Caucásica: 88/ 90
Yiu 2009 (52)	China	50/50	92/80	45.7± 8.8 / 47.7±4.8	Asiática: 100
Mok 2010 (53)	China	123	93	47.9 ± 11	NR
Ribeiro 2010 (54)	Brasil	94	100	NR	Caucásica: 62.7
Bicakcigil 2011 (55)	TR	106/98	100/100	41.1±11.9 / 38.7±6.6	NR
Norby 2011 (56)	NO	39	74.4	NR	NR
Plazak 2011 (57)	PL	60	90	51.8	NR
Romero-Díaz 2012 (58)	MX	139/100	93/94	31.8±8.8 / 32.2± 9.8	NR
Somers 2012 (59)	EUA	95/38	100/100	37.6±9.1 / 39.3±10.2	Caucásica: 84.2 / 89.5
Seyahi 2013 (60)	TR	43/70	100/100	39.3 ±8.1 / 40.2 ±5.2	NR
Mahieu 2014 (61)	EUA	173/186	100/100	42.6±10.4 / 45.9±10.4	Caucásica: 60.7 / 60.8
Heshmat 2015 (62)	Egipto	30/30	63.3/63.3	32.1 ±5.1 / 32.3±5.4	NR
Kiani 2015 (63)	EUA	80/241	100/100	NR	Caucásica: 65/41
Kakuta 2016 (64)	Japón	21/23	81/78	60 ± 11 / 65 ± 10	NR
Kay 2016 (65)	DNK	103	89.3	49.2 ± 14.1	Caucásica: 98
Hermansen 2018 (66)	DNK	147	89	46, 36 - 55 **	Caucásica: 95
Romero-Díaz 2018 (44)	MX	95/100	0/0	34.7±10.1 / 34.8±9.7	Hispana: 100
Gartshteyn 2019 (67)	EUA	50/3042	46/1659	32 ± 8 / 40 ± 4	Negra: 48 /45
Hu 2019 (68)	China	641	94.5	38.07 ±14.67	NR
Purmalek 2019 (69)	EUA	64/30	88/97	45 ± 12 / 37 ± 11	Caucásica: 39/53
Stojan 2020 (70)	EUA	72/100	84.7/24	51.1± 11.4 / 66.3±9.6	Caucásica: 70.8 / 71.3

LES: Lupus eritematoso sistémico, NR: No reportado, EUA: Estados Unidos de América, DNK: Dinamarca, DEU: Alemania, TR: Turquía, NO: Noruega, PL: Polonia DE: Desviación estándar ** mediana y rango intercuartílico.

Tabla 3
Prevalencia de factores de riesgo tradicionales CV en casos y controles

Autor y año de publicación	LES				Controles			
	HTA (%)	DM (%)	Tbq (%)	IMC kg/m ² (x̄ DE)	HTA (%)	DM (%)	Tbq (%)	IMC kg/m ² (x̄ DE)
Asanuma 2003	48	NR	35	28.2±6.1	25	NR	16	27±5.3
Manger 2003	27	4	53	NR	-	-	-	-
Von Feldt 2006	52	NR	20	28.5±7	23.2	NR	NR	29.6±7.2
Kao 2008	53.3	0	7.6	28.2±6.4	30.1	0	6.7	28.4±6.7
Greco 2009	55	NR	36	27, 22.6-32.7*	31	NR	43	26.9, 23.9-32.1*
Yiu 2009	20	4	8	22.4±3.7	14	2	10	23±3
Mok 2010	35.7	NR	NR	NR	-	-	-	-
Ribeiro 2010	31.9	6.3	20.2	NR	-	-	-	-
Bicakcigil 2011	27.3	6.6	17	26.7±6.1	0	0	11.2	24.8±4.4
Norby 2011	NR	NR	17.9	25±5	-	-	-	-
Plazak 2011	5	0	3.3	NR	-	-	-	-
Romero-Díaz 2012	24	1	7	25.1±4.6	4	1	12	25.5±4.3
Somers 2012	NR	0	0	25±5.3	NR	0	0	27.3±6.1
Seyahi 2013	42	5	44	26.3±6.4	23	0	36	26.4±6.3
Mahieu 2014	34.7	2.9	11.6	NR	22.6	2.7	10.8	NR
Heshmat 2015	NR	0	23.3	NR	NR	0	26.7	NR
Kiani 2015	51	5	46	NR	33	0	49	NR
Kakuta 2016	52	29	19	22±3.3	57	39	13	24.3±3.3
Kay 2016	58	9	22	25.2±5.5	-	-	-	-
Hermansen 2018	60	3	NR	23.3, 21-27*	-	-	-	-
Romero-Díaz 2018	39	8	19	26.6±5.8	4	4	23	27.9±4.2
Gartshteyn 2019	44	6	4	27.8±9	23	10	56	28.4±6
Hu 2019	24.5	7.6	NR	NR	-	-	-	-
Purmalek 2019	58	6	7	28.4±6.2	0	0	0	24.1±4.4
Stojan 2020	65.3	2.8	33.3	NR	64.9	19.1	34.4	NR

LES: Lupus eritematoso sistémico, Tbq: Tabaquismo, HTA: Hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, IMC: Índice de masa corporal, NR: No reportado.

*Reportados en mediana y rango intercuartílico.

Tabla 4
Perfil de lípidos en pacientes con LES y controles (Parte 1).

Autor y año publicación	LES (\bar{x} DE)				Controles (\bar{x} DE)			
	CT	LDL	HDL	TG	CT	LDL	HDL	TG
Asanuma 2003	172.8 ± 51.4	101.8 ± 40.9	47.3 ± 16.5	118.7 ± 56.4	178.8 ± 45.4	109.7 ± 37.8	48.9 ± 16.2	99.9 ± 62.2
Manger 2003	NR	NR	NR	NR	-	-	-	-
Von Feldt 2006	189.7 ± 47.9	107.5 ± 35.4	56.1 ± 17.6	124.4 ± 185.7	198.2 ± 41.4	121.8 ± 35.9	60.4 ± 14.4	86.5 ± 56.3
Kao 2008	195.1 ± 43.5	113.7 ± 34.8	55.5 ± 16.7	134.8 ± 81.6	203.6 ± 36.6	122.9 ± 33.3	58.6 ± 15.5	112.7 ± 48.6
Greco 2009	* 186, 161-215	* 108, 87-127	* 53.6, 42.8-61.9	* 114, 76-158	* 203, 176-221	* 122, 101-141	* 56, 46.3-63.8	*104, 74-140
Yiu 2009	181.47 ± 46.33	96.53 ± 34.75	57.92 ± 15.44	42.47 ± 19.31	189.19 ± 23.17	104.25 ± 23.17	61.78 ± 19.31	46.33 ± 23.17
Mok 2010	NR	NR	NR	NR	-	-	-	-
Ribeiro 2010	NR	NR	NR	NR	-	-	-	-
Bicakcgil 2011	177.5 ± 50	110.2 ± 41	45.4 ± 17.9	109 ± 45.9	188 ± 48.6	111.74 ± 41.2	52.1 ± 14	115.6 ± 50.2
Norby 2011	185.3 ± 34.7	104.2 ± NR	61.7 ± 23.1	NR	-	-	-	-
Plazak 2011	NR	NR	NR	NR	-	-	-	-
Romero-Díaz 2012	186.5 ± 51	106.2 ± 34.8	47.4 ± 15.2	157.6 ± 86.6	191.1 ± 44.9	114.9 ± 34.9	48.5 ± 14.5	143.2 ± 82.9
Somers 2012	188.1 ± 47.4	* 98, 80-125	* 60.5, 50-74	* 89, 62-134	* 198.6, 47.1	* 110, 91-130	* 58, 46-66	* 82, 66-114
Seyahi 2013	199 ± 39.1	117.6 ± 37.8	49.4 ± 10.3	129.4 ± 56.6	194.1 ± 36.6	117.2 ± 31.1	51.3 ± 9.3	109.6 ± 74.7
Mahieu 2014	186.7 ± 38.7	106.9 ± 32	55.7 ± 15.1	121.5 ± 68.7	199.7 ± 37.9	117.3 ± 35.5	60.2 ± 16.4	113.9 ± 80.2

LES: Lupus eritematoso sistémico, CT: Colesterol total, HDL: Colesterol de alta densidad, LDL: Colesterol de baja densidad, TG: Triglicéridos, NR: No reportado.

Todos los datos están presentados en mg/dl.

* Reportados en mediana y rango intercuartílico.

Tabla 4
Perfil de lípidos en pacientes con LES y controles (Parte 2)

Autor y año publicación	LES (\bar{x} DE)				Controles (\bar{x} DE)			
	CT	LDL	HDL	TG	CT	LDL	HDL	TG
Heshmat 2015	200.5 ± 56.5	105.8 ± 29.7	53.2 ± 8.9	177.9 ± 97.7	178.9 ± 48.9	94.9 ± 24.6	50.7 ± 14.5	136.1 ± 36.6
Kiani 2015	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kakuta 2016	193±20	104±20	60 ± 13	133 ± 62	193 ± 25	112 ± 25	49 ± 12	164± 98
Kay 2016	185.3 ± 38.6	108.1± 30.8	57.9 ±15.4	50.1 ±23.1	-	-	-	-
Hermansen 2018	NR	NR	NR	NR	-	-	-	-
Romero-Díaz 2018	184.2 ± 57.4	112.4 ± 41.9	39.1 ± 11.4	172.7 ± 117.7	199.1 ± 36.2	121.5 ± 29.4	48.9 ± 8.9	183.1 ±110.8
Gartshteyn 2019	183 ± 88	100± 52	49 ± 19	NR	183 ± 41	111 ± 36	50 ± 16	NR
Hu 2019	NR	NR	NR	NR	-	-	-	-
Purmalek 2019	* 163.5, 148-191	* 99, 84-124	54.1 ± 16	* 86.5, 67-123	* 164, 145-202	* 85.5, 72-125	66.9 ± 16	* 77, 61-91
Stojan 2020	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Todos los datos están presentados en mg/dl. * Reportados en mediana y rango intercuartílico. LES: Lupus eritematoso sistémico, CT: Colesterol total, HDL: Colesterol de alta densidad, LDL: Colesterol de baja densidad, TG: Triglicéridos, NR: No reportado.

En la **tabla 5** se encuentran los datos de la presencia de CAC donde se observa un mayor porcentaje de CAC >0 UA en los pacientes con LES en comparación con los controles, con medias máximas en el grupo de lupus de 894 ± 1679 UA contra 175 ±197.99 UA del grupo control, algunos datos fueron reportados con mediana y rango intercuartílico. Del año 2003 al 2009 la técnica tomográfica utilizada fue la TCHE y en años subsecuentes se inició con el empleo de la TCMD.

Tabla 5
Calcio arterial coronario en pacientes con LES y en controles

Autor y año de publicación	TC	LES		Controles	
		CAC %	CAC (UA) \bar{x} – DE	CAC %	CAC (UA) \bar{x} – DE
Asanuma 2003	TCHE	31	68.9 ± 244.2	9	8.8 ± 41.8
Manger 2003	TCHE	28	NR	-	-
Von Feldt 2006	TCHE	29.6	87.9 ± 385.9	16.2	9.6 ± 49
Kao 2008	TCHE	47.6	0, 0 - 22.7 *	35.2	0, 0 – 3.1*
Greco 2009	TCHE	47.8	NR	38.5	NR
Yiu 2009	TCMD	42	0, 14.75 *	8	0, 0 *
Mok 2010	TCMD	31	24.8 ± 67	-	-
Ribeiro 2010	TCMD	12.7	25.01, 1.8-122 *	-	-
Bicakcigil 2011	TCMD	16	NR	6.5	-
Norby 2011	TCMD	82	894 ± 1679	-	-
Plazak 2011	TCMD	25	113.5 ± 259.7	-	-
Romero- Díaz 2012	TCMD	7.2	NR	1	239
Somers 2012	TCMD	23.2	2.5, 1 – 73 *	21.1	10.5, 2 – 28 *
Seyahi 2013	TCMD	20.9	44.8 ± 48.8	2.9	175 ± 197.9
Mahieu 2014	Ambas	34.9	95.8 ± 177.2	23.1	30.4 ± 71
Heshmat 2015	TCMD	13.3	42 ± 111.1	0	0
Kiani 2015	TCMD	57.5	NR	27.8	NR
Kakuta 2016	TCMD	38	0, 0 -138 *	65	30, 0 – 225 *
Kay 2016	TCMD	42.7	1 – 9725 *	-	-
Hermansen 2018	TCMD	38.7	NR	-	-
Romero- Díaz 2018	TCMD	18	68.5, 4.6 – 576.8 *	7	7.7, 1.1-140.2*
Gartshteyn 2019	Ambas	34	NR	9.6	NR
Hu 2019	TCMD	8.4	NR	-	-

LES: Lupus eritematoso sistémico, TC: Tomografía computarizada, TCHE: Tomografía computarizada por haz de electrones, TCMD: Tomografía computarizada multidetector, UA: Unidades Agatston, NA: No aplica

* Reportados en mediana y rango intercuartílico.

8.1 Evaluación de la calidad de los estudios

Los 25 estudios seleccionados fueron evaluados con el instrumento de NOS (tabla 6). Los resultados de la evaluación metodológica variaron de 4 a 9 estrellas, con una media y desviación estándar de 5.92 ± 1.6 . De acuerdo con la escala de calidad metodológica, ningún estudio fue de baja calidad, 15 se catalogaron de moderada calidad y 10 fueron de alta calidad metodológica. Así mismo, el 60% de los estudios tienen alto riesgo de sesgo y el 40% son de bajo riesgo.

Tabla 6
Evaluación de calidad de estudios mediante Newcastle - Ottawa Scale

Autor, año	Selección				Compa- rabilidad	Resultado			TOTAL	Riesgo de sesgo
	Definición de casos	Representatividad de casos	Selección de controles	Definición de controles	Comparabilidad de casos y controles	Verificación de la exposición	Mismo método de verificación	Tasa de no respuesta		
Asanuma 2003	★	★	★	★	★	★	★	★	8	Bajo riesgo
Manger 2003	★	★				★		★	4	Alto riesgo
Von Feldt 2006	★	★			★	★	★	★	6	Alto riesgo
Kao 2008	★	★	★	★	★★	★	★	★	9	Bajo riesgo
Greco 2009	★	★	★	★	★	★	★	★	8	Bajo riesgo
Yiu 2009	★		★	★	★	★	★	★	7	Bajo riesgo
Mok 2010	★	★				★		★	4	Alto riesgo
Ribeiro 2010	★	★				★		★	4	Alto riesgo
Bicakcigil 2011	★			★	★★	★	★	★	7	Bajo riesgo
Norby 2011	★	★				★		★	4	Alto riesgo
Plazak 2011	★	★				★		★	4	Alto riesgo
Romero-Díaz 2012	★	★			★	★	★	★	6	Alto riesgo
Somers 2012	★		★	★	★★	★	★	★	8	Bajo riesgo
Seyahi 2013	★	★			★	★	★	★	6	Alto riesgo
Mahieu 2014	★	★			★	★	★	★	6	Alto riesgo
Heshmat 2015	★				★	★	★	★	5	Alto riesgo
Kiani 2015	★	★	★	★	★	★	★	★	8	Bajo riesgo
Kakuta 2016		★			★★	★	★	★	6	Alto riesgo
Kay 2016	★	★				★		★	4	Alto riesgo
Hermansen 2018	★	★				★		★	4	Alto riesgo
Romero-Díaz 2018	★	★	★		★	★	★	★	7	Bajo riesgo
Gartshteyn 2019	★				★	★	★	★	5	Alto riesgo
Hu 2019	★	★				★		★	4	Alto riesgo
Purmalek 2019	★		★	★	★	★	★	★	7	Bajo riesgo
Stojan 2020	★		★	★	★	★	★	★	7	Bajo riesgo

El instrumento NOS suma un total de 9 estrellas; <7 estrellas indica que el estudio tiene alto riesgo de sesgo. Las categorías sin estrella indican mayor sesgo.

8.2 Metaanálisis de prevalencia de CAC

Los datos de los 23 estudios mostraron una prevalencia de CAC > 0 de 26.2% en los pacientes con LES y de 12.8% en los controles (CAC>0= 695 / 2647 frente a 573 / 4455 casos, respectivamente). Para el MA de prevalencia de CAC (**Figura 4**) fueron seleccionados solo los estudios con controles para su comparación. De estos 15 estudios incluidos, 6 no mostraron diferencia estadísticamente significativa en sus resultados; pero en las estimaciones globales se obtuvo que el riesgo de CAC>0 es significativamente mayor en pacientes con LES que en los controles (422/1365 [30.9%] vs 573/4455 [12.8%]; OR = 2.51 [IC 95% 1.78 – 3.56]; $p < 0.00001$). La heterogeneidad fue significativa entre los estudios ($I^2 = 65\%$ y $\text{Chi}^2 = 39.50$ [$p < 0.0003$]); por lo tanto, se utilizó el efecto de modelos aleatorios para obtener las estimaciones globales.

8.3 Metaanálisis de diferencia de medias de CAC

En este MA (**figura 5**) se incluyeron los estudios de casos y controles que reportaron la media y desviación estándar de los niveles de CAC, resultando 5 estudios para su evaluación. La media de CAC fue significativamente mayor en pacientes con LES que la media del grupo control (diferencia de medias: 61.89 [IC 95% 20.00, 103.79], $p < 0.004$). De acuerdo con el estadístico I^2 de Higgins se asume que el azar es el responsable de la variabilidad entre estos estudios ($I^2 = 0\%$ y $\text{Chi}^2 = 1.95$ [$p < 0.580$]) por lo que se usó el modelo de efectos fijos.

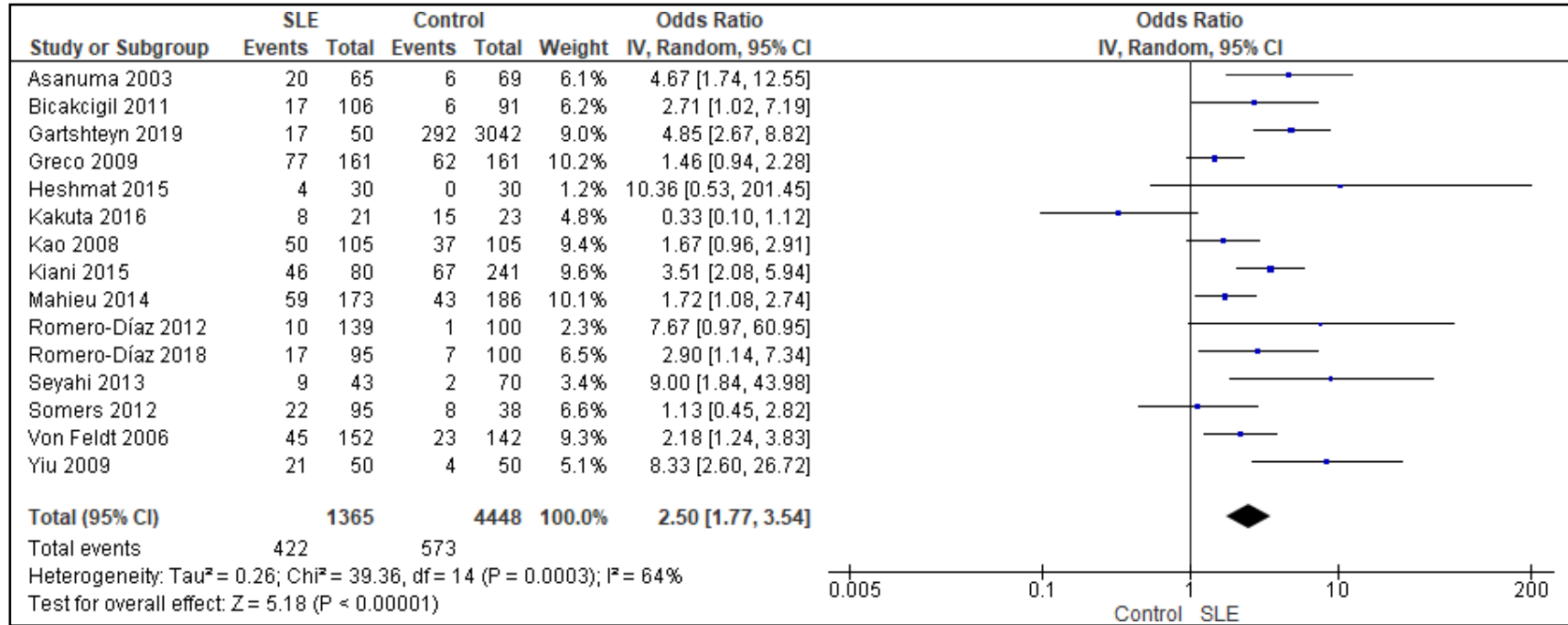


Figura 4. Gráfico de bosque (forest plot) de prevalencia de CAC en LES y controles y Odds ratio de CAC.

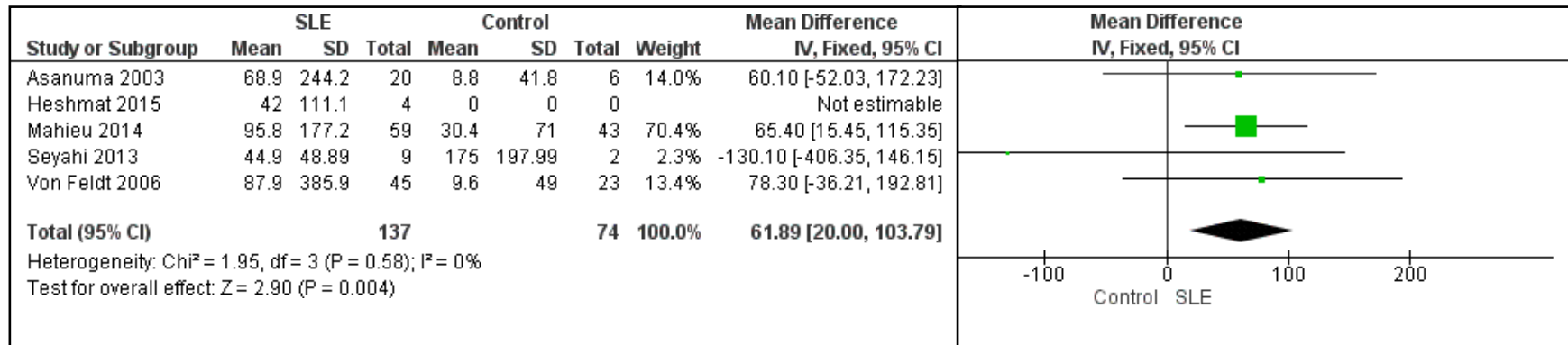


Figura 5. Gráfico de bosque (forest plot) de diferencia de medias de CAC en sujetos con LES y controles

8.4 Evaluación por angiotomografía computarizada coronaria

La angiotomografía computarizada coronaria (ATCC) es una prueba diagnóstica alternativa para la valoración de las placas de ateroma de las arterias coronarias, se utiliza una técnica diferente al método de Agatston. En el estudio de Stojan y colaboradores (70) en el grupo con LES (n=72) se midió un volumen total de placa de 1695.3 (IC 95%: 1521.6 – 1868.9) en comparación con el grupo control (n=100) con 359.6 (IC 95%: 211.7 – 507.6). Por otro lado, Purmalek y colaboradores (69) con el método de ATCC cuantificaron tanto la carga de placa calcificada densa como la carga no calcificada, siendo esta última significativamente elevada en el LES (n=64) en comparación con los controles(n=30) ($86 \pm 33 \text{ mm}^2$ en lupus vs $76 \pm 19 \text{ mm}^2$ en los controles, $p < 0.001$).

8.5 Sesgo de publicación

Se utilizó el gráfico de embudo o *funnel plot* (**Figura 6**) como método de valoración de sesgo de publicación mediante el odds ratio en escala logarítmica y el error estándar para los estudios incluidos en el MA de prevalencia de CAC en LES y controles. En el gráfico se visualiza que la mayoría de los estudios se encuentran en la parte superior del triángulo con tendencia a agruparse cerca del tamaño medio del efecto y alrededor de 3 estudios se ubican en la parte basal indicando que poseen un mayor error estándar. Cualitativamente se observa una asimetría del lado izquierdo del triángulo que indica un posible sesgo; por lo tanto, se utilizó la prueba de Egger para valorar la asimetría (Intersección (B0) = 1.24979, [IC 95% (-0.89131, 3.39089)], $t = 1.26104$, $gI = 13$, $p = 0.115$), al no obtener una p significativa se confirma la hipótesis de ausencia de sesgo de publicación.

Para los 5 estudios incluidos en el MA de la diferencia de medias de CAC en LES y controles no fue posible realizar el gráfico de embudo ya que no es recomendable realizar la valoración de sesgo de publicación en MA con menos de 10 estudios.

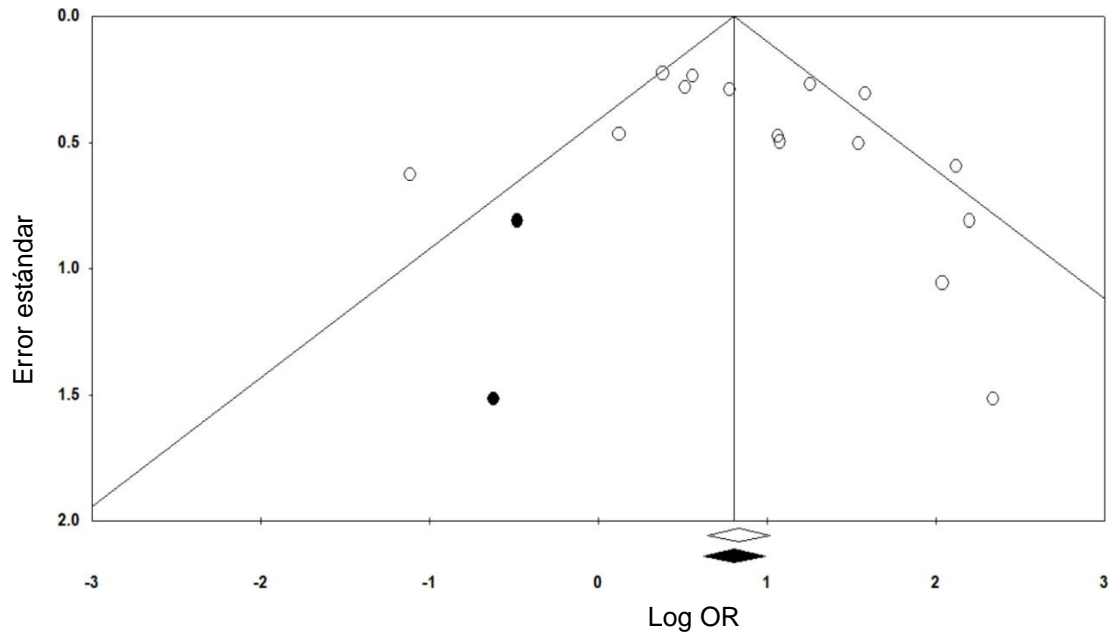


Figura 6. Gráfico de embudo (Funnel plot).

Evaluación del sesgo de publicación de los estudios incluidos en el MA de prevalencia de CAC en LES y controles.

Círculos y rombo negros corresponden al método de “recorte y relleno” de Duval.

9. Discusión

En sujetos con LES la tasa de mortalidad a nivel mundial se ha reducido sustancialmente; sin embargo, se siguen observando tendencias similares para la aterosclerosis como causa de muerte a lo largo del tiempo (71). Existe evidencia que los procesos inflamatorios crónicos presentes en las enfermedades autoinmunes, principalmente en el LES, contribuyen de forma sustancial al inicio y progresión de la aterosclerosis y al aumento del riesgo de un evento isquémico (72).

En contraste con otros países, en México las tasas anuales de mortalidad estandarizadas por edad para LES han estado presentando un aumento desde el año 1988 en comparación con la mortalidad no asociada a LES (73). Las causas de mortalidad se han agrupado en 3 principales rubros que son la actividad de la enfermedad, las infecciones y las complicaciones CV; donde estudios han colocado a la enfermedad arterial coronaria (EAC) como la principal causa de muerte en los países desarrollados (74). Esto refleja la importancia de la necesidad de marcadores pronósticos óptimos para prevenir complicaciones y tener recomendaciones de tratamiento específicas adaptadas a los pacientes con LES.

El estudio del CAC es un importante método para el diagnóstico de ECV en sujetos asintomáticos y se ha demostrado que niveles altos de CAC están fuertemente asociados con eventos cardíacos graves (75).

Hasta donde sabemos, esta es la primera RS y MA que analiza la prevalencia de CAC de forma exclusiva en pacientes con LES. La intención de este estudio fue dilucidar el comportamiento del CAC en los sujetos con LES y sentar las bases de cómo su medición podría utilizarse como herramienta predictiva de eventos CV. En nuestro estudio se encontró que los sujetos con LES tuvieron una mayor prevalencia de CAC en comparación con los controles (OR = 2.51 [IC 95% 1.78 – 3.56]; $p < 0.00001$).

Los resultados de nuestro MA son consistentes con otros estudios realizados en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (80); este estudio concluyó que los pacientes con artritis tenían una mayor prevalencia de CAC de moderada a grave (CAC > 100). Así mismo, Martínez-Ceballos y colaboradores (81)

realizaron una RS y MA donde analizaron los niveles de CAC de seis enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, LES, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, síndrome antifosfolípidos y dermatopolimiositis). Al igual que en nuestro estudio y en los previamente mencionados se encontraron niveles mayores de CAC en los pacientes con enfermedades autoinmunes.

Se han realizado RS y MA que evalúan al CAC como predictor de ECV en patologías en las que se ha observado que poseen una carga mayor de ECV subclínica como la diabetes, la esteatosis hepática y el accidente cerebrovascular isquémico (76–78), en estos estudios hubo un aumento de la prevalencia CAC en los casos comparado con los controles. Por otro lado, en sujetos con VIH se encontró una prevalencia menor de CAC en comparación con las personas seronegativas, esto nos puede indicar la importancia del papel del sistema inmune en la generación de placas de ateroma en las enfermedades inflamatorias crónicas (79).

En nuestro estudio los pacientes con LES tuvieron mayor prevalencia de HTA y CAC, pero menor en diabetes y tabaquismo; además tuvieron menores niveles de colesterol total, HDL y LDL así como un IMC más bajo que los controles. En comparación, Ali y colaboradores (82) en su RS de esclerosis sistémica encontraron que se asocia a una mayor prevalencia e incidencia de EAC, se observó que la edad, la hipercolesterolemia, la HTA y la diabetes fueron factores de riesgo independientes de EAC y la duración de la enfermedad, la afectación renal e HTA se asociaron directamente con la EAC.

A pesar de la ausencia de ciertos factores de riesgo CV tradicionales como el tabaquismo, diabetes, obesidad e hipercolesterolemia en la mayoría de nuestros sujetos con LES se obtuvo en ellos un mayor valor de CAC en comparación con los controles, lo que indica mayor presencia de placas de ateroma. Por lo tanto, el uso de marcadores imagenológicos para medir directamente la carga de la aterosclerosis puede proporcionar una evaluación de riesgo más personalizada para los pacientes con LES que el uso de calculadoras basadas en factores de riesgo tradicionales.

La puntuación de Agatston para medir el CAC tiene un valor pronóstico bien establecido y se usa ampliamente en la población general para la estratificación del riesgo CV, pero todavía no está estandarizado en pacientes con enfermedades autoinmunes (83,84). Al obtener en nuestro MA una diferencia significativa tanto de la prevalencia de CAC como la diferencia de medias comparado con los controles este método tiene potencial para ser utilizado en un futuro como marcador CV en sujetos con LES, pero se necesitan estudios prospectivos en este grupo de pacientes para poder valorar el CAC como medio de estratificación y pronóstico de ECV.

La guía de la EULAR sobre las recomendaciones para la gestión de riesgo CV en enfermedades reumáticas como LES y SAF enfatizan la necesidad de determinar signos precoces de aterosclerosis en pacientes de alto riesgo para implementar estrategias de prevención primaria y secundaria; sin embargo, no incluyen marcadores de imagen para la evaluación temprana de esta patología, pero ya se ha propuesto para futuras investigaciones (85). Por otro lado, la medición de CAC ya es incluida en las recomendaciones de la guía de la ACC/AHA del 2019 sobre la prevención primaria de ECV, en donde ya se reconoce al lupus como un factor clínico que subestima los resultados de las calculadoras de riesgo (34).

La ATCC es una técnica para la evaluación de la estenosis coronaria y para la caracterización de las placas ateroscleróticas (86,87); esta ha demostrado su precisión diagnóstica y el valor pronóstico en pacientes sintomáticos con sospecha de angina (88); sin embargo su papel en los sujetos con lupus y asintomáticos todavía no es analizado ampliamente.

La ATCC obtiene información fundamental de la enfermedad arterial coronaria obstructiva y no obstructiva, de acuerdo con los 2 estudios incluidos en esta RS los sujetos con lupus se caracterizaron por poseer un volumen total de placa aumentado y una mayor prevalencia de calcificación coronaria en comparación con los controles (69,70).

La valoración del CAC mediante TC o ATCC podría beneficiar la evaluación del riesgo CV en pacientes con enfermedades autoinmunitarias inflamatorias con aterosclerosis subclínica y orientar las decisiones farmacológicas y no

farmacológicas para el manejo de la aterosclerosis (34), ya que a través de la puntuación de Agatston se puede determinar la presencia real y la extensión de la placa arterial coronaria calcificada y así evaluar el riesgo en individuos asintomáticos, mientras que con la ATCC se puede visualizar la placa calcificada y no calcificada, así como la gravedad de la estenosis luminal de las arterias coronarias, por lo que estudios futuros pueden comenzar a centrarse en esta modalidad (89).

Por último, de acuerdo con el instrumento NOS, el 60% de los artículos que incluimos en la RS fueron clasificados con calidad metodológica moderada y el 40% restante con alta calidad; por lo tanto, existe la probabilidad de riesgo de sesgo en nuestro estudio y estos son inherentes a los sesgos de cada artículo incluido. Por ejemplo, los estudios con tamaño muestral y con un número de eventos pequeño, la precisión de los resultados disminuye; es decir, los intervalos de confianza son más grandes. A mayor precisión de los resultados, mayor confianza en las estimaciones del efecto (90). Detectar el sesgo de publicación es difícil ya que gran parte de las veces la magnitud y los resultados positivos obtenidos influyen más la decisión de publicar los estudios en comparación con la calidad del diseño del estudio y su relevancia (90,91).

10. Conclusiones

En conclusión, los resultados de esta RS y MA muestran que el CAC medido mediante TC (multidetector y haz de electrones) y ATCC es más prevalente en sujetos con LES en comparación con los controles; así mismo, la evaluación de la extensión de CAC a través del análisis de la diferencia de medias fue significativamente mayor en LES, lo que indica un mayor número de placas de ateroma en arterias coronarias y por lo tanto un incremento del riesgo de ECV en este grupo de pacientes. Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados sobre la relación de CAC y LES fueron catalogados con calidad metodológica moderada, por lo tanto, los resultados deben de interpretarse con cautela.

CAPÍTULO 3

11. Sesgos y limitaciones

Nuestro estudio posee varias limitaciones. Primero, algunos estudios tenían un tamaño de muestra pequeño y la heterogeneidad estadística podría deberse a diferencias en la población inscrita y el método de diagnóstico de CAC. Segundo, varios estudios no reportaron los valores de CAC en unidades Agatston o estaban descritos en mediana y rango intercuartílico, esto disminuyó la cantidad de estudios del MA para evaluar la diferencia de medias de CAC.

Tercero, no hubo distinción entre los sujetos con LES y controles que estaban bajo tratamiento con antimaláricos y estatinas. El tratamiento con estatinas modifica el tamaño de las placas de ateroma calcificadas (92) y el uso de antimaláricos tiene influencia en los diferentes marcadores CV y en la supervivencia de los sujetos con LES (93,94). Al tener solo estudios transversales, el valor pronóstico para la enfermedad arterial coronaria evaluado por TC permanece desconocido para este grupo de pacientes. Por último, la ausencia de ajuste para factores de riesgo de ECV tradicionales y no tradicionales y la inclusión de estudios con sujetos con antecedentes de ECV podría sobrestimar el efecto de la enfermedad (95).

12. Fortalezas

Es la primera RS y MA que analiza de forma exclusiva la prevalencia de CAC en pacientes con LES.

El tamaño de la muestra global es mayor que otros estudios similares realizados en otras enfermedades autoinmunes.

Al ser una RS y MA guiada por los lineamientos de PRISMA 2020, está registrada ante PROSPERO, se realizó la evaluación de calidad de los estudios incluidos y se valoró el riesgo de sesgo de publicación.

13. Perspectivas

La identificación de marcadores imagenológicos tempranos de enfermedades cardiovasculares en pacientes con lupus es importante para su prevención y manejo integral; además, puede ayudar potencialmente a los gastos de atención médica asociados. Está ampliamente aceptado que la evaluación de la aterosclerosis subclínica representa un paso significativo para la prevención de eventos CV al identificar sujetos que deben someterse a estrategias diagnósticas y tratamientos médicos más específicos, lo que nos permitirá mejorar su calidad y esperanza de vida.

Los estudios futuros deben centrarse en el análisis longitudinal de la enfermedad coronaria evaluada por TC o ATCC y la relación que tienen con los marcadores de ECV, los lípidos y las células inmunitarias para poder comprender la aterosclerosis acelerada en las enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

14. Beneficios a la sociedad

El LES es una enfermedad que tiene gran impacto en México ya que afecta en su mayoría a personas jóvenes y mujeres en edad reproductiva y se ha observado que ha existido un aumento en las tasas de mortalidad en el país en comparación con otras causas diferentes a esta enfermedad. El proceso de aterosclerosis acelerada con la consecuente ECV representa la principal causa de muerte en el LES, independientemente de la edad del sujeto. Además, a nivel nacional las ECV también son la principal causa prevenible de muerte.

El enfocarse en nuevos marcadores imagenológicos como la determinación de CAC en pacientes con lupus permitirá en un futuro estratificar el riesgo CV en estos pacientes de manera oportuna, lo que permitirá proporcionar un manejo integral, mejorar la calidad de vida y disminuir las tasas de morbimortalidad en el LES.

Nuestro trabajo permite sentar las bases para dar a conocer que la puntuación de CAC comienza a ser usada para la detección de aterosclerosis en LES y empezar a realizar estudios longitudinales para conocer su valor predictivo y establecer la tomografía computada como método de diagnóstico oportuno para aterosclerosis subclínica.

15. Bibliografía

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016 Dec 22;2(1):16039. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201639>
2. Rekvig OP. Systemic Lupus Erythematosus: Definitions, Contexts, Conflicts, Enigmas. *Front Immunol*. 2018 Mar 1;9(MAR):1–16.
3. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018;32(2):188–205. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.09.004>
4. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011;38(SUPPL. 86):3–6.
5. Nucamendi G del C, Guillén Domínguez G, Sánchez Garay M. Lupus eritematoso sistémico [Internet]. Vol. 30, *Boletín epidemiológico SINAVE*. 2013. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286935X15700821>
6. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun* [Internet]. 2018 Jan;96:1–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841118305213>
7. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* [Internet]. 2014;384(9957):1878–88. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60128-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8)
8. Castro C, Gourley M. Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;125(2 SUPPL. 2):S238–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.041>
9. Gatto M, Saccon F, Zen M, Iaccarino L, Doria A. Preclinical and early systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2019;33(4):101422. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.06.004>
10. Magallares B, Lobo-Prat D, Castellví I, Moya P, Gich I, Martínez-Martínez L, et al. Assessment of EULAR/ACR-2019, SLICC-2012 and ACR-1997 Classification Criteria in SLE with Longstanding Disease. *J Clin Med* [Internet]. 2021 May 28;10(11):2377. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/11/2377>
11. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating

clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86.

12. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Al E. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400–12.
13. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019 Jun;78(6):736–45. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
14. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):441–8.
15. Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. SLE: the changing prognosis. *Lupus* [Internet]. 2016 Oct 11;25(12):1285–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203316652948>
16. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* [Internet]. 1976 Feb;60(2):221–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934376904319>
17. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(3):255–62.
18. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020 May;8(5):e721–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X20301170>
19. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules.* 2018;8(80):2–11.
20. Faggiano P, Dasseni N, Gaibazzi N, Rossi A, Henein M, Pressman G. Cardiac calcification as a marker of subclinical atherosclerosis and predictor of cardiovascular events: A review of the evidence. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(11):1191–204.
21. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, 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. Vol. 145, *American Journal of Epidemiology.* 1997.
22. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, Berger R Du, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated

- atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001 Oct 1;44(10):2331–7.
23. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Oct 2];5(1):56. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41572-019-0106-z>
 24. Teixeira V, Tam L-S. Novel Insights in Systemic Lupus Erythematosus and Atherosclerosis. *Front Med* [Internet]. 2018 Jan 29;4. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2017.00262/full>
 25. Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E, Tousoulis D. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2017 Nov 25;13(1):47–55. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-403X&volume=13&issue=1&spage=47>
 26. Malguria N, Zimmerman S, Fishman EK. Coronary Artery Calcium Scoring: Current Status and Review of Literature. *J Comput Assist Tomogr.* 2018;42(6):887–97.
 27. Hudson NM, Walker JK. The prognostic significance of coronary artery calcification seen on fluoroscopy. *Clin Radiol.* 1976;27:545–7.
 28. Han D, Lee JH, Hartaigh B, Min JK. Role of computed tomography screening for detection of coronary artery disease. *Clin Imaging* [Internet]. 2016;40(2):307–10.
 29. Mao SS, Pal RS, McKay CR, Gao YG, Gopal A, Ahmadi N, et al. Comparison of coronary artery calcium scores between electron beam computed tomography and 64-multidetector computed tomographic scanner. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33(2):175–8.
 30. Descalzo M, Vidal-Pérez R, Leta R, Alomar X, Pons-Lladó G, Carreras F. Utilidad del calcio arterial coronario para detectar enfermedad arterial coronaria significativa en sujetos asintomáticos. *Rev Clin Esp.* 2014;214(5):235–41.
 31. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827–32.
 32. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, et al. Coronary Calcium Predicts Events Better With Absolute Calcium Scores Than Age-Sex-Race/Ethnicity Percentiles. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan;53(4):345–52.
 33. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Jul;72(4):434–47.

34. Arnett DK, Roger Blumenthal C-CS, Michelle Albert C-CA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019 Sep [cited 2021 Apr 16];140:596–646.
35. Garg N, Muduli SK, Kapoor A, Tewari S, Kumar S, Khanna R, et al. Comparison of different cardiovascular risk score calculators for cardiovascular risk prediction and guideline recommended statin uses. *Indian Heart J*. 2017;69(4):458–63.
36. Akobeng AK. Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):845–8.
37. Ahn E, Kang H. Introduction to Systematic Review and Meta-Analysis: A Health Care Perspective. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(2):1–38.
38. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Clarke M, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; Available from: <http://www.bmj.com/>
39. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 [cited 2021 Aug 1];1–9.
40. Hootman JM, Driban JB, Sitler MR, Harris KP, Cattano NM. Reliability and validity of three quality rating instruments for systematic reviews of observational studies. *Res Synth Methods*. 2011 Jun;2(2):110–8.
41. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, et al. Absence of Coronary Artery Calcification and All-Cause Mortality. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):692–700.
42. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):126–33.
43. Aguilar-Shea AL, Gallardo-Mayo C, Calvo Manuel E, Zamorano Gómez JL. El grosor íntimo-medial carotídeo y su utilidad actual. *Aten Primaria*. 2010;42(9):482–5.
44. Romero-Díaz J, Acosta-Hernández RI, Criales-Vera S, Kimura-Hayama E, Domínguez-Quintana M, Morán-Contla R, et al. Asymptomatic coronary artery calcifications in men with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2018;45(5):663–70.
45. Wells G, Brodsky L, O’Connell D, Shea B, Henry D, Mayank S, et al. An evaluation of the Newcastle Ottawa Scale: an assessment tool for evaluating the quality of non-randomized studies. *XI Cochrane Colloq Evidence, Heal*

Care Cult. 2003;26.

46. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2011 Oct 18;343(oct18 2):d5928–d5928. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.d5928>
47. 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 Dec;349(25):2407–15.
48. Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR, et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):846–50.
49. Von Feldt JM, Scalzi L V, Cucchiara AJ, Morthala S, Kealey C, Flagg SD, et al. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2220–7.
50. Kao AH, Wasko MCM, Krishnaswami S, Wagner J, Edmundowicz D, Shaw P, et al. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2008 Sep 15;102(6):755–60.
51. Greco CM, Kao AH, Sattar A, Danchenko N, Maksimowicz-McKinnon KM, Edmundowicz D, et al. Association between depression and coronary artery calcification in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48(5):576–81.
52. Yiu KH, Wang S, Mok MOY, Ooi GC, Khong PL, Mak KAFH, et al. Pattern of arterial calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2212–7.
53. Mok CC, Poon WL, Lai JPS, Wong CK, Chiu SM, Wong CK, et al. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):42–9.
54. Ribeiro GG, Bonfá E, Sasdeli Neto R, Abe J, Caparbo VF, Borba EF, et al. Premature coronary artery calcification is associated with disease duration and bone mineral density in young female systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2010 Jan;19(1):27–33.
55. Bicakcigil M, Tasan D, Tasdelen N, Mutlu N, Yavuz S. Role of fibrinolytic parameters and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) promoter polymorphism on premature atherosclerosis in SLE patients. *Lupus*. 2011 Oct;20(10):1063–71.
56. Norby GE, Günther A, Mjøen G, Andersen R, Dolgos S, Hartmann A, et al. Prevalence and risk factors for coronary artery calcification following kidney transplantation for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*.

2011 Sep;50(9):1659–64.

57. Plazak W, Pasowicz M, Kostkiewicz M, Podolec J, Tomkiewicz-Pajak L, Musial J, et al. Influence of chronic inflammation and autoimmunity on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc* . [et al]. 2011 Oct;60(10):973–80.
58. Romero-Díaz J, Vargas-Vóracková F, Kimura-Hayama E, Cortázar-Benítez LF, Gijón-Mitre R, Criales S, et al. Systemic lupus erythematosus risk factors for coronary artery calcifications. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):110–9.
59. Somers EC, Zhao W, Lewis EE, Wang L, Wing JJ, Sundaram B, et al. Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One*. 2012;7(5):e37000.
60. Seyahi E, Ucgul A, Cebi Olgun D, Ugurlu S, Akman C, Tutar O, et al. Aortic and coronary calcifications in Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Aug;43(1):96–104.
61. Mahieu MA, Guild CP, Albert CJ, Kondos GT, Carr JJ, Edmundowicz D, et al. Alpha-chlorofatty Acid and coronary artery or aorta calcium scores in women with systemic lupus erythematosus. A pilot study. *J Rheumatol*. 2014 Sep;41(9):1834–42.
62. Heshmat TS, Khalil NM, Elhamid HA, Labib S, Mahfouz M. Assessment of premature coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus disease. *Egypt Rheumatol*. 2015;37(4):S43–7.
63. Petri M, Zadeh A, Kiani A, Magder LS. Progression of Noncalcified and Calcified Coronary Plaque (by CT Angiography) in SLE. *ARTHRITIS Rheumatol*. 2015 Oct;67(10).
64. Kakuta K, Dohi K, Sato Y, Yamanaka T, Kawamura M, Ogura T, et al. Chronic Inflammatory Disease Is an Independent Risk Factor for Coronary Flow Velocity Reserve Impairment Unrelated to the Processes of Coronary Artery Calcium Deposition. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2016 Feb;29(2):173–80.
65. Kay SD, Poulsen MK, Diederichsen ACP, Voss A. Coronary, Carotid, and Lower-extremity Atherosclerosis and Their Interrelationship in Danish Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):315–22.
66. Hermansen M-L, Sandholt B, Fuchs A, Sillesen H, Køber L, Kofoed KF, et al. Atherosclerosis and renal disease involvement in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Nov;57(11):1964–71.

67. Gartshteyn Y, Braverman G, Mahtani S, Geraldino-Pardilla L, Bokhari S, Askanase A. Prevalence of coronary artery calcification in young patients with SLE of predominantly Hispanic and African-American descent. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000330.
68. Hu L, Chen Z, Jin Y, Jiang B, Wang X, Yu H, et al. Incidence and predictors of aorta calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019 Mar;28(3):275–82.
69. Purmalek MM, Carlucci PM, Dey AK, Sampson M, Temesgen-Oyelakin Y, Sakhardande S, et al. Association of lipoprotein subfractions and glycoprotein acetylation with coronary plaque burden in SLE. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000332.
70. Stojan G, Li J, Budoff M, Arbab-Zadeh A, Petri MA. High-risk coronary plaque in SLE: low-attenuation non-calcified coronary plaque and positive remodelling index. *Lupus Sci Med.* 2020 Jul;7(1).
71. Tselios K, Gladman DD, Sheane BJ, Su J, Urowitz M. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971-2013). *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):802–6.
72. Escárcega RO, Lipinski MJ, García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Galvez-Romero JL, Cervera R. Inflammation and atherosclerosis: Cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2018 Jul;17(7):703–8.
73. Mendoza-Pinto C, Etchegaray-Morales I, Garcia-Carrasco M, Munguía-Realpozo P, Méndez-Martínez S, Osorio-Peña AD, et al. Twenty-year trends in all-cause mortality of patients with systemic lupus erythematosus in Mexico: Results from a nationwide health registry. *Lupus.* 2022 Mar 21;31(3):382–91.
74. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(12):1043–53.
75. Lo-Kioeng-Shioe MS, Rijlaarsdam-Hermsen D, van Domburg RT, Hadamitzky M, Lima JAC, Hoeks SE, et al. Prognostic value of coronary artery calcium score in symptomatic individuals: A meta-analysis of 34,000 subjects. *Int J Cardiol.* 2020;299:56–62.
76. Kapuria D, Takyar VK, Etzion O, Surana P, O’Keefe JH, Koh C. Association of Hepatic Steatosis With Subclinical Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun.* 2018 Aug 6;2(8):877–87.
77. Chaikriangkrai K, Jhun HY, Palamaner Subash Shantha G, Bin Abdulhak A, Sigurdsson G, Nabi F, et al. Coronary artery calcium score as a predictor for incident stroke: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;236:473–7.

78. Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ, et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2013 Apr 9;346(mar25 1):f1654–f1654.
79. Soares C, Samara A, Yuyun MF, Echouffo-Tcheugui JB, Masri A, Samara A, et al. Coronary Artery Calcification and Plaque Characteristics in People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021 Oct 5;10(19).
80. Hansen PR, Feineis M, Abdulla J. Rheumatoid arthritis patients have higher prevalence and burden of asymptomatic coronary artery disease assessed by coronary computed tomography: A systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2019;62(February):72–9.
81. Martínez-Ceballos MA, Sinning Rey JC, Alzate-Granados JP, Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Montes-Zabala L, et al. Coronary calcium in autoimmune diseases: A systematic literature review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2021 Oct;335:68–76.
82. Ali H, Ng KR, Low AHL. A qualitative systematic review of the prevalence of coronary artery disease in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2015 Mar;18(3):276–86.
83. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *N Engl J Med*. 2008 Mar 27;358(13):1336–45.
84. Budoff MJ, Möhlenkamp S, McClelland R, Delaney JA, Bauer M, Jöckel HK, et al. A comparison of outcomes with coronary artery calcium scanning in unselected populations: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Heinz Nixdorf RECALL study (HNR). *J Cardiovasc Comput Tomogr* [Internet]. 2013 May;7(3):182–91.
85. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb 2;annrheumdis-2021-221733.
86. Maffei E, Martini C, Tedeschi C, Spagnolo P, Zuccarelli A, Arcadi T, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography in a large population of patients without revascularisation: registry data on the comparison between male and female population. *Radiol Med* [Internet]. 2012 Feb 4;117(1):6–18.
87. Pontone G, Andreini D, Guaricci AI, Rota C, Guglielmo M, Mushtaq S, et al. The STRATEGY Study (Stress Cardiac Magnetic Resonance Versus Computed Tomography Coronary Angiography for the Management of Symptomatic Revascularized Patients). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016

Oct;9(10).

88. Newby D, Williams M, Hunter A, Pawade T, Shaha A. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015 Jun;385(9985):2383–91.
89. Divakaran S, Cheezum MK, Hulten EA, Bittencourt MS, Silverman MG, Nasir K, et al. Use of cardiac CT and calcium scoring for detecting coronary plaque: implications on prognosis and patient management. *Br J Radiol*. 2015 Feb;88(1046):20140594.
90. Dekkers OM, Vandembroucke JP, Cevallos M, Renehan AG, Altman DG, Egger M. COSMOS-E: Guidance on conducting systematic reviews and meta-analyses of observational studies of etiology. *PLoS Med*. 2019;16(2):1–24.
91. Muka T, Glisic M, Milic J, Verhoog S, Bohlius J, Bramer W, et al. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(1):49–60.
92. Andelius L, Mortensen MB, Nørgaard BL, Abdulla J. Impact of statin therapy on coronary plaque burden and composition assessed by coronary computed tomographic angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug 1;19(8):850–8.
93. Jorge A, McCormick N, Lu N, Zheng Y, Esdaile J, De Vera M, et al. Hydroxychloroquine and Mortality Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus in the General Population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Aug 7;73(8):1219–23.
94. Munguía-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Berra-Romani R, Sierra-Benito C, Méndez-Martínez S, et al. 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 Sep;20(9):102887.
95. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: The Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3159–67.

16. Anexos

Anexo 1. Número de registro de la SIEP



Oficio No SIEP / C.I. / 035 / 2021
ASUNTO: CONSTANCIA DE REGISTRO

D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO
D.C. CLAUDIA SANTOS MENDOZA PINTO
M.C. IVET ETCHEGARAY MORALES
KARLA ROCIO GODINEZ BOLAÑOS

PRESENTE

El Comité de Investigación y de Ética de la Facultad de Medicina de la B.U.A.P., a través de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado hace **CONSTAR** que el Proyecto de Investigación presentado en autoría Colectiva por:

- KARLA ROCIO GODINEZ BOLAÑOS
- D.C. MARIO GARCIA CARRASCO
- D.C. CLAUDIA SANTOS MENDOZA PINTO
- M.C. IVET ETCHEGARAY MORALES

Titulado:

"PREVALENCIA DEL CALCIO ARTERIAL CORONARIO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS"

Ha sido registrado en esta Secretaría con los siguientes datos:

Fecha de registro: 13 de abril de 2021.
Número de Libro: 2
Número de Hoja: 149
Número de Registro: 881
Vigencia: Inicio 13 de abril 2021 Termina 31 de diciembre 2022

ATENTAMENTE
"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"
H. PUEBLA DE Z., A 13 DE ABRIL DE 2021.

D.C. INDIANA D. TORRES ESCOBAR
DIRECTORA

D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ
SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

c.c.p. archivo
c.c.p. minutarío
DC ETR

Facultad
de Medicina

13 Sur 2702, Col. Volcanes,
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 229 95 00
Ext. 6047 y 6048

Anexo 2. Aspectos bioéticos

Este estudio se realizó bajo las disposiciones correspondientes a la normativa en materia de investigación en el área de la salud de los Estados Unidos Mexicanos establecida en:

- Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, de acuerdo con el artículo 17 (fracción I) que clasifica a las investigaciones acorde al riesgo, este estudio corresponde a una investigación sin riesgos, ya que es una investigación documental retrospectiva y no se realizó ninguna intervención en individuos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud, se siguieron los lineamientos establecidos en el punto 5.11, 6.1, 6.2 y 6.3 para la presentación y autorización del protocolo de investigación; así como los puntos 10 y 12.

Anexo 3. Logística

Recursos humanos

- Directores de tesis:
 - D.C. Claudia Mendoza Pinto
 - D.C. Mario García Carrasco
 - M.C. Ivet Etchegaray Morales
- Alumna de la maestría en Ciencias médicas e investigación: Karla Rocío Godínez Bolaños

Recursos materiales: Material bibliográfico recopilado, papelería, equipo de cómputo y softwares: Mendeley Desktop v1.19.8, Microsoft Excel, Rayyan QCRI, Review Manager (RevMan 5.4).

Recursos financieros: Recursos de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y recursos propios del investigador.

Anexo 4. Tamaño de muestra

Se incluyó un total de 25 estudios que cumplieron los criterios de selección para la RS, de los cuales 15 estudios se utilizaron para el metaanálisis. El proceso para la obtención del tamaño de muestra se basó en los pasos establecidos por PRISMA 2020. En la primera fase, se eliminaron los artículos duplicados que se obtuvieron de la búsqueda sistemática de las diferentes bases de datos y de los resultantes se seleccionaron aquellos que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio tomando en cuenta solo el título y el resumen de cada artículo; posteriormente, los artículos obtenidos de esta fase fueron leídos completamente para seleccionar aquellos potencialmente elegibles para la RS y MA.

Anexo 5. Variables y escala de medición.

Tabla 1. Variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Instrumento de medición	Escala de medición	Unidad de medición
Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad inflamatoria crónica, multiorgánica y de naturaleza autoinmune.	Sujetos que cumplen con los criterios de clasificación para lupus eritematoso sistémico.	Criterios de clasificación de ACR, SLICC o EULAR/ACR para lupus eritematoso sistémico.	Nominal dicotómica	Presente Ausente
Calcio arterial coronario	Formación y acumulación de calcio en las placas de ateroma de las arterias coronarias.	Lesión hiperatenuante que sobrepasa el umbral de 130 unidades Hounsfield con una superficie de 3 o más píxeles.	Método de Agatston	Nominal dicotómica	Presente Ausente
Puntuación de calcio arterial coronario	Técnica para medir la cantidad de calcio arterial coronario relacionado a la placa aterosclerótica calcificada	Área calcificada por sección transversal coronaria multiplicada por un factor de densidad específico de la placa: 1, 2, 3 o 4.	Método de Agatston	Continua	Unidades Agatston

Tabla 2. Variables demográficas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Instrumento de medición	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona al día de realizar el estudio.	número de años cumplidos, según fecha de nacimiento.	Datos reportados en estudio	Continua	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Identificación que hace el sujeto de su sexo	Datos reportados en estudio	Nominal dicotómica	Hombre Mujer

Anexo 6. Declaración PRISMA 2020

SECCIÓN	#	ITEMS
Título		
Título	1	Identificar la publicación como RS, MA o ambas.
Resumen		
Resumen estructurado	2	Que incluya: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la RS.
Introducción		
Justificación	3	Describir lo que se conoce del tema y la importancia del problema o controversia existente sobre las intervenciones que se desea revisar.
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (acrónimo PICOS).
Métodos		
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder, la información sobre el registro y número de registro.
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios y de las características de la búsqueda utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información y la fecha de la última búsqueda realizada.
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados.
Selección de estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios, con los criterios de inclusión y exclusión.
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos.
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (Especificar si se realizó a nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias).
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia para cada MA.

Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva).
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis, en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.
Resultados		
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la RS, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.
Características de los estudios	18	presentar las características para las que se extrajeron los datos y proporcionar las citas bibliográficas.
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados.
Resultado de los estudios individuales	20	Presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los MA realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.
Riesgo de sesgo entre los sujetos	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios.
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta regresión).
Discusión		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal.
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados de la revisión.
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación.
Financiación		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la RS y otro tipo de apoyos.

Anexo 7. Estrategia de búsqueda

Estrategia de búsqueda en base de datos individuales

Base de datos	Estrategia de búsqueda y sintaxis	Artículos recuperados
PubMed	(((((((((Systemic Lupus Erythematosus) OR (Systemic Lupus Erythematosus [MeSH Terms])) OR (Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract])) OR (lupus)) OR (lupus[MeSH Terms])) OR (lupus[Title/Abstract])) OR (SLE)) OR (SLE[Title/Abstract])) OR (SLE[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((((Coronary artery calcium) OR (Coronary artery calcium[Title/Abstract])) OR (Coronary artery calcium[MeSH Terms])) OR (Coronary calcium score)) OR (Coronary calcium score[MeSH Terms])) OR (Coronary calcium score[Title/Abstract])) OR (coronary artery calcification)) OR (coronary artery calcification [MeSH Terms])) OR (coronary artery calcification [Title/Abstract])) OR (coronary calcified)) OR (coronary calcified[MeSH Terms])) OR (coronary calcified[Title/Abstract])) OR (coronary calcium)) OR (coronary calcium[MeSH Terms])) OR (coronary calcium [Title/Abstract])) OR (CAC)) OR (CAC[MeSH Terms])) OR (CAC[Title/Abstract]))	172
Web of Science	ALL=(Coronary artery calcium OR coronary calcium score OR coronary artery calcification OR coronary calcified OR coronary calcium OR CAC) AND ALL=(Systemic lupus erythematosus OR Lupus OR SLE) Período de tiempo= Todos los años. Índices= SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, BKCI-S, ESCI	192
EBSCO	(Coronary artery calcium OR coronary calcium score OR coronary artery calcification OR coronary calcified OR coronary calcium OR CAC) AND (systemic lupus erythematosus OR lupus OR SLE)	199
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY("systemic lupus erythematosus" OR "lupus" OR "SLE") AND TITLE-ABS.KEY("coronary artery calcium" OR "coronary calcium score" OR "coronary artery calcification" OR "coronary calcified" OR "coronary calcium" OR "CAC")	116
The Cochrane Library	(systemic lupus erythematosus OR lupus OR SLE) AND (coronary artery calcium OR coronary calcium score OR coronary artery calcification OR coronary calcified OR coronary calcium OR CAC)	12
Total		691

Anexo 8. Formato de recolección de datos en Excel

Datos del artículo	Autor Año de publicación País Diseño del estudio	Transversal o longitudinal
Datos demográficos	Total de participantes Participantes mujeres Etnia (%) Edad (años)	Número Número y porcentaje Etnia más frecuente y porcentaje Media y desviación estándar
Características clínicas y de tratamiento en lupus	Duración de la enfermedad SLEDAI Uso de antimaláricos (n / %) Uso de esteroides (n / %) Dosis acumulada de esteroide (g/día) Uso de metotrexato Uso de azatioprina	Media y desviación estándar Media y desviación estándar Media y desviación estándar Número y porcentaje Media y desviación estándar Número y porcentaje Número y porcentaje
Factores tradicionales de riesgo cardiovascular	Antecedentes personales de ECV Hipertensión arterial (n / %) Diabetes (n / %) Índice de masa corporal (kg/m ²) Tabaquismo (n / %) Colesterol total (mg/dl) HDL (mg/dl) LDL (mg/dl) Triglicéridos (mg/dl)	Número y porcentaje Número y porcentaje Número y porcentaje Media y desviación estándar Número y porcentaje Media y desviación estándar Media y desviación estándar Media y desviación estándar Media y desviación estándar
Calcio arterial coronario	Tipo tomografía computada utilizada Prevalencia de CAC > 0 UA CAC en unidades Agatston (UA) Definición de CAC	1: TC por haz de electrones 2: TC multidetector Número y porcentaje Media y desviación estándar

Anexo 9. Instrumento de medición de calidad Newcastle Ottawa Scale

Los estudios se evalúan mediante tres categorías: la selección de los grupos de estudio, su comparabilidad entre grupos y el resultado de interés. El instrumento tiene un total de 8 preguntas con respuestas de opción múltiple donde algunas tienen asignadas al menos una o dos estrellas en las respuestas acorde al riesgo o no de sesgo; por lo tanto, al final deben de sumar 9 estrellas como máximo entre las 3 categorías. Más de 7 estrellas indica bajo riesgo de sesgo mientras menos de 7 es alto riesgo de sesgo. En relación con la calidad metodológica: 0-3 estrellas es un estudio de baja calidad, 4-6 estrellas es de moderada calidad y 7-9 estrellas equivale a uno de alta calidad.

NOS – Estudios de casos y controles

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation ☆
 - b) yes, e.g. record linkage or based on self-reports
 - c) no description

- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases ☆
 - b) potential for selection biases or not stated

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) ☆
 - b) study controls for any additional factor ☆

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (e.g. surgical records) ☆
 - b) structured interview where blind to case/control status ☆
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self-report or medical record only
 - e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes ☆
- b) no

3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups ☆
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation



BUAP

“HUP, 50 años de enseñanza y salud”

Oficio No. SIEP/MCMI/302/2022

ASUNTO: ACEPTACIÓN E IMPRESIÓN DE TESIS

**C. KARLA ROCÍO GODÍNEZ BOLAÑOS
220450027
P R E S E N T E.**

La que suscribe D.C. Irma Zamora Ginez Coordinadora de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación, me permito informarle que, he recibido la tesis titulada **“Prevalencia de calcio arterial coronario en pacientes con lupus eritematoso sistémico: Revisión sistemática y metaanálisis”** y, las cartas de aceptación de impresión del Comité Revisor, así como la calificación anti plagio menor a 40%, por lo que puede proceder a la impresión de su tesis y continuar con los trámites administrativos para presentar el examen de grado.

Sin más por el momento, le reitero la seguridad de mis consideraciones más distinguidas.

**A T E N T A M E N T E
“PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR”
H. PUEBLA DE Z., A 11 DE NOVIEMBRE DE 2022**

**D. C. IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINEZ
COORDINADORA DE LA MAESTRÍA EN
CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**



C.c.p. Archivo
DC ICZG/*mmrn.