

**La Capacidad Predictiva de QRISK3 para Placa  
de Carótida es Superior a la de SCORE en  
Paciente con Lupus Eritematoso Sistémico**

Alumno: **Carmen Celis Ramírez**

Tutores: Dres. Iván Ferraz Amaro y Dr. Federico Díaz-González

## Resumen

**Introducción.** El lupus eritematoso sistémico (LES) se ha descrito como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (CV). Recientemente, se ha lanzado la calculadora QRESEARCH risk estimator versión 3 (QRISK3) para la evaluación del riesgo CV en la población general. QRISK3 incluye ahora la presencia de LES como una de sus variables para calcular el riesgo CV. Nuestro objetivo fue comparar la capacidad predictiva entre QRISK3 y el Systematic Coronary Risk Assessment (SCORE) para la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con LES.

**Métodos.** Se reclutaron 296 pacientes con LES. La presencia de aterosclerosis subclínica se evaluó mediante ecografía carotídea para identificar la placa carotídea y el grosor de la íntima media carotídea (CIMT). Se calcularon QRISK3 y SCORE. Se estudió la relación de QRISK3 y SCORE entre sí y con la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica (tanto placa carotídea como CIMT).

**Resultados.** No hubo correlación entre SCORE y QRISK3 en pacientes con LES (Rho Spearman  $r = -0,008$ ,  $p = 0,90$ ). Aunque QRISK3 mostró una correlación estadísticamente significativa con el CIMT (Rho Spearman  $r = 0,420$ ,  $p = 0,000$ ), esta relación no se encontró entre SCORE y CIMT (Rho Spearman  $r = -0,005$ ,  $p = 0,93$ ). La capacidad de discriminación de QRISK3 para la presencia de placa carotídea fue estadísticamente significativa y superior a la de SCORE (AUC 0,765 [IC 95% 0,711-0,820] vs 0,561 [IC 95% 0,494-0,629],  $p = 0,000$ ).

**Conclusión.** La discriminación de QRISK3 para la aterosclerosis subclínica es mayor que la de SCORE. QRISK3, y no SCORE, debe utilizarse para el cálculo del riesgo CV en pacientes con LES.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, riesgo cardiovascular, evaluación del riesgo.

## Introducción

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular (CV) prematura [1]. Tanto los factores de riesgo CV tradicionales como los no tradicionales contribuyen a esta mayor prevalencia. En este sentido, se ha descrito que el aumento de la frecuencia de hipertensión, alteraciones en el metabolismo de la glucosa o diabetes, dislipemia, características del síndrome metabólico como la obesidad central, la menopausia prematura y el sedentarismo es mayor en el LES en comparación con controles [2–5]. Por otro lado, los factores de riesgo CV no tradicionales en el LES incluyen, entre otros, aumento de la actividad de la enfermedad, nefritis crónica, niveles bajos de complemento sérico, altos niveles de anticuerpos contra ADN bicatenario o anticuerpos antifosfolípidos y el uso de glucocorticoides [1,6,7]. Por todo lo comentado, los pacientes con LES, y los médicos que los tratan, deben ser conscientes de la importancia de la prevención de la enfermedad CV en esta población.

Todas las guías actuales sobre la prevención de la enfermedad CV en la población general recomiendan la evaluación del riesgo absoluto de enfermedad CV utilizando una calculadora de riesgo validada. Hay varias calculadoras de riesgo de ECV de uso generalizado, y el campo es dinámico, con nuevos algoritmos que se desarrollan regularmente. Los problemas en la selección de una calculadora de riesgo particular para un paciente individual o una enfermedad determinada incluyen la aplicabilidad de los datos a la población particular que se está modelando, los factores de riesgo que se han evaluado y los resultados que se predicen. Recientemente, en 2018, se lanzó el estimador de riesgo QRESEARCH versión 3 (QRISK3) para la evaluación del riesgo de enfermedad CV [8]. El algoritmo QRISK3 calcula el riesgo de una persona de desarrollar un ataque cardíaco o un derrame cerebral durante los próximos 10 años y su

desarrollo incluyó más factores que QRISK2 para ayudar a los médicos a identificar a los que tienen mayor riesgo CV. Estos nuevos factores incluyeron, entre otros, el uso habitual de glucocorticoides y la presencia de LES.

En comparación con los controles, los pacientes con LES muestran un mayor grosor de la íntima media carotídea (CIMT) y una mayor prevalencia de placas carotídeas [9,10]. Además, se ha encontrado que el riesgo relativo de aterosclerosis subclínica en el LES es equivalente al encontrado en la artritis reumatoide y la diabetes mellitus después de ajustar el efecto de los factores de riesgo tradicionales de la enfermedad CV. [11]. A pesar de esto, se ha encontrado que la puntuación de factores de riesgo de Framingham y la evaluación sistemática del riesgo de Coronary (SCORE), que se utilizan ampliamente en la población general, calcular mal el riesgo de enfermedad arterial coronaria en pacientes con LES [12–14]. Además, el rendimiento de un determinado CV La calculadora puede verse influenciada por el grado de riesgo CV en el que se aplica esa calculadora. Por ejemplo, en artritis reumatoide los modelos de riesgo CV SCORE, Framingham risk score y Reynolds risk score subestimaron principalmente el riesgo CV en lo observado Bajo y niveles de riesgo medios, y en su mayoría sobreestimó el riesgo CV a niveles de riesgo observados más altos [15]. Además, las puntuaciones de riesgo de Framingham y Reynolds subestimaron sustancialmente el riesgo de ECV en pacientes con artritis reumatoide, especialmente en edades más avanzadas y en pacientes con factor reumatoide positivo [16].

En el presente trabajo nos propusimos estudiar si la capacidad predictiva de QRISK3 para la presencia de placa carotídea es superior a la de la calculadora SCORE. Si es así, QRISK3, que incluye la presencia de LES como una de sus variables, debería ser preferido en el cálculo del riesgo CV de estos pacientes.

## **Hipótesis**

- SCORE subestima el cálculo del riesgo cardiovascular en pacientes con LES.
- QRISK3, una nueva forma de estimar el riesgo de evento cardiovascular podría ser superior en la predicción de ateromatosis subclínica en pacientes con LES en comparación a la calculadora clásica SCORE.
- La relación entre esta nueva herramienta QRISK3 y ateromatosis subclínica es superior a la SCORE.

## **Objetivos**

- Medir QRISK3 y SCORE en una cohorte de pacientes con LES.
- Medir la capacidad predictiva de presencia de placa de carótida y grosor intima media de ambas calculadoras y comparar sus áreas bajo la curva y coeficientes de correlación.

## **Métodos**

### *Participantes del estudio*

Se trata de un estudio transversal que incluyó a 296 pacientes con LES. Los pacientes fueron reclutados durante 2018 y 2019. Todos los pacientes con LES tenían 18 años o más, y cumplían con los criterios de clasificación  $\geq 4$  del American College of Rheumatology (ACR) para el LES [17]. Habían sido diagnosticados por reumatólogos y fueron seguidos periódicamente en consultas externas de reumatología. Para su inclusión en el presente estudio, la duración de la enfermedad de LES debía ser de  $\geq 1$  año. Los pacientes que tomaron Prednisona a una dosis equivalente  $\leq 10$  mg/día pudieron participar en el estudio. Los pacientes fueron excluidos si tenían antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular, una tasa de filtración glomerular  $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$  antecedentes de cáncer y/o cualquier otra enfermedad crónica o evidencia de infección activa. La investigación se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue aprobado por los Comités de Revisión Institucional del Hospital Universitario de Canarias y del Hospital Doctor Negrín (ambos en España), y todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito (Número de aprobación 2015\_84).

### *Recogida de datos*

Los pacientes completaron un cuestionario sobre el uso de drogas y los factores de riesgo CV y se sometieron a un examen físico. El peso, la altura, el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura y la presión arterial sistólica y diastólica (medida con el participante en posición supina) se evaluaron en condiciones estandarizadas. La información sobre el tabaquismo (fumador actual versus no fumador), y La diabetes se obtuvo del cuestionario. Se definió hipertensión si el paciente fue tratado con antihipertensivos o si esta era auto informada. Se

revisaron los registros médicos para confirmar diagnósticos y medicamentos específicos. La dislipemia se definió si uno de los siguientes estaba presente: colesterol total > 200 mg/dl, triglicéridos > 150 mg/dl, colesterol HDL < 40 en hombres o < 50 mg/dl en mujeres, o colesterol LDL > 130 mg/dl. La actividad y el daño de la enfermedad de LES se evaluaron mediante el Índice de Actividad de la Enfermedad del Lupus Eritematoso Sistémico -2000 (SLEDAI-2K) [18] y el índice de daños (SDI) de SLICC/ACR [19] respectivamente. Para el propósito del presente estudio, el índice SLEDAI-2k se dividió en ninguna, leve, moderada, alta y muy alta actividad como se ha descrito anteriormente. [20]. También se midió la gravedad de la enfermedad, utilizando el índice de Katz. [21]. El Evaluación sistemática del riesgo coronario (SCORE) se calculó como se ha informado anteriormente [22]. QRISK3 se calculó utilizando el paquete R desarrollado por Yan Li et al. [23]. El cálculo de SCORE incluyó la evaluación de la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial sistólica y los niveles séricos de colesterol total. Variables QRISK3 para su: sexo, etnia, tabaquismo, la presencia de diabetes tipo 1 o 2, angina o ataque cardíaco en un pariente de primer grado < 60 años, enfermedad renal crónica (etapa 3, 4 o 5), fibrilación auricular, el uso de tratamiento de presión arterial, migraña, el diagnóstico previo de artritis reumatoide o LES, enfermedad mental grave (esto incluye esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión moderada / severa), el uso de medicamentos antipsicóticos atípicos o tabletas de esteroides regulares, disfunción eréctil, colesterol total: colesterol HDL, presión arterial sistólica mmHg e índice de masa corporal.

#### *Evaluación ecográfica carotídea*

Se utilizó un examen de ultrasonido carotídeo para evaluar el grosor de la pared íntimamedia carotídea (CIMT) en la arteria carótida común (al menos 5 mm por debajo de su extremo) y para detectar placas focales en el árbol carotídeo extracraneal en pacientes con LES

[24]. Para ello se utilizó un escáner disponible comercialmente, el Esaote Mylab 70 (Génova, Italia), equipado con un transductor lineal de 7-12 MHz y una técnica automatizada de radiofrecuencia guiada por software, Quality Intima Media Thickness in real-time (QIMT, Esaote, Maastricht, Holanda). Se sabe que las garantías obtenidas a partir de señales de radiofrecuencia son equivalentes a las obtenidas con señales de vídeo convencionales [25]. Como se informó anteriormente [24], sobre la base del consenso de Mannheim, los criterios de placa en el árbol carotídeo extracraneal accesible (arteria carótida común, bulbo y arteria carótida interna) se definieron de la siguiente manera: una protuberancia focal en el lumen que mide al menos el IMT  $c > 1,5$  mm; una protuberancia al menos un 50 % mayor que las CIMT circundantes; o la invasión de la luz arterial  $> 0,5$  mm [26].

#### *Análisis estadístico*

Las características demográficas y clínicas se muestran como frecuencias para variables binarias. Los datos de variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o como mediana y rango intercuartil (IQR) para variables no distribuidas normalmente. La asociación lineal entre variables continuas se estudió utilizando el coeficiente de correlación Rho de Spearman. Las relaciones de QRISK3 y SCORE con la presencia de placa carotídea en pacientes con LES se analizaron a través de la relación de sensibilidad versus frecuencia de falsos positivos (1-especificidad) utilizando curvas características operativas del receptor (ROC). Se realizó una comparación de las curvas ROC para probar la significación estadística de la diferencia entre las áreas bajo dos curvas ROC dependientes (AUC) (derivadas de los mismos casos) utilizando el método de *DeLong et al* [27]. Todos los análisis utilizaron un nivel de significación bilateral del 5% y se realizaron con el software SPSS, versión 25 (IBM, Chicago, IL, EUA). Un  $p$  El valor  $< 0,05$  se considero estadísticamente significativo.

## Resultados

### *Datos demográficos, de laboratorio y relacionados con enfermedades*

Un total de 296 pacientes con LES fueron incluidos en este estudio. Las características demográficas y relacionadas con la enfermedad de los participantes se muestran en la Tabla 1. La mayoría de los pacientes eran mujeres (95%) y la edad media  $\pm$  SD fue de  $51 \pm 12$  años. Los factores de riesgo CV tradicionales fueron comunes. Por ejemplo, 25% eran fumadores actuales, 40% de los pacientes tenían hipertensión y 39% cumplían con la definición de dislipemia. Del mismo modo, aunque se excluyeron los pacientes que habían tenido eventos CV, algunos pacientes tomaban medicamentos preventivos para la enfermedad CV. En este sentido, el 27% de los pacientes tomaban estatinas, y el 26 y el 38% estaban respectivamente bajo aspirina o tratamiento antihipertensivo.

La mayoría de los pacientes con LES pertenecían a las categorías sin actividad (41%) o actividad leve (29%) como lo muestran las puntuaciones SLEDAI. La duración de la enfermedad fue de 17 (IQR 10-25) años. Los índices SLICC y Katz fueron, respectivamente, 1 (IQR 0-2) y 2 (IQR 1-4). El setenta y uno por ciento de los pacientes tenían una puntuación SLICC/ACR DI igual o superior a 1, y el 39% tenía un índice de Katz igual o superior a 3. Casi la mitad de los pacientes (47%) estaban tomando prednisona (la dosis media de esos 139 pacientes con prednisona fue de 5 [IQR 2,5-5] mg/día en el momento del estudio). En el momento del reclutamiento, se encontró que el 60% de los pacientes eran positivos para anti-ADN, y el 24% eran positivos para ENA, siendo anti-Ro el anticuerpo encontrado con mayor frecuencia (32%). Se informó el uso de DMARD (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad) en el 77% de los pacientes y el 69% estaba tomando hidroxiclороquina.

### *Relación QRISK3 y SCORE entre ellos y con la placa carotídea y el cIMT*

Los valores absolutos de SCORE y QRISK3 fueron, respectivamente, 0,42 (IQR 0,09-1,33) y 7 (IQR 4-15). Los pacientes con LES se distribuyeron en categorías SCORE como: 197 (67%) en la categoría de bajo riesgo CV, y 79 (27%), 9 (3%) y 7 (2%) en, respectivamente, las categorías moderada, alta y muy alta. Del mismo modo, 178 pacientes (60%) tenían un riesgo de QRISK3 del 10% o más y 118 (40%) estaban en la categoría QRISK3 menos del 10%.

Como se muestra en la **Figura 1**, QRISK3 y SCORE no se correlacionaron. En este sentido, QRISK3, ambos calculados incluyendo el ítem LES (Rho Spearman  $r = -0,008$ ,  $p = 0,90$ ) o no (Rho Spearman  $r = -0,009$ ,  $p = 0,96$ ), no se correlacionaron con SCORE. Esta falta de correlación también se encontró cuando se utilizaron las categorizaciones correspondientes de ambos scores. Por ejemplo, los pacientes con  $QRISK \geq 10\%$  no mostraron un SCORE más alto en comparación con los pacientes con  $QRISK < 10\%$  (1,26 vs 1,30,  $p = 0,90$ ). No se encontraron diferencias significativas en el QRISK3 cuando se comparó según las diferentes categorías de riesgo CV SCORE (**Figura 1**). La relación de QRISK3 y SCORE con el CIMT y con la presencia de placa carotídea se muestra en la **Figura 2**. QRISK3 se correlacionó estadísticamente significativamente con el CIMT (Rho Spearman  $r = 0,420$ ,  $p = <0,001$ ). Sin embargo, esta relación no se encontró entre SCORE y CIMT (Rho Spearman  $r = -0,005$ ,  $p = 0,93$ ). Además, QRISK3 mostró discriminación estadísticamente significativa para la presencia de placa carotídea (AUC 0,765 (IC 95% 0,711-0,820)). Esta relación fue significativa tanto cuando se calculó QRISK3 incluyendo la variable LES o no. Sin embargo, en pacientes con LES, el SCORE no mostró discriminación significativa por la presencia de placa carotídea (0,561 (IC 95%: 0,494-0,629)). Además, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el AUC de QRISK3 y SCORE ( $p=0,000$ ).

## Discusión

En este trabajo incluimos la mayor población de LES hasta la fecha en la que se ha estudiado el rendimiento de QRISK3 para la predicción de la enfermedad de aterosclerosis subclínica evaluada mediante ecografía carotídea. En base en nuestros resultados, proponemos que QRISK3, y no SCORE, sea utilizado en el cálculo del riesgo CV en pacientes con LES.

Pocos estudios se han realizado previamente sobre el uso de QRISK3 en pacientes con LES. En un trabajo anterior, se calcularon las puntuaciones de Framingham y QRISK2/3 en 109 pacientes con LES y 29 controles sanos. En este estudio [28], los pacientes con LES se identificaron más comúnmente como de alto riesgo de un evento CV cuando usaron QRISK3 versus QRISK2, y QRISK3 versus Framingham. Los autores concluyeron que QRISK3 captura significativamente más pacientes con LES con un riesgo elevado a 10 años de desarrollar ECV [28]. Sin embargo, este informe no estudió la relación entre QRISK3 con la aterosclerosis carotídea subclínica. En otro estudio en 66 pacientes con LES y 82 controles, se encontró una correlación entre QRISK3 y la media de cIMT (Rho de Spearman = 0,534,  $p < 0,001$ ) [29]. Además, en este trabajo, QRISK3 se asoció con varios parámetros relacionados con la rigidez arterial, como la velocidad y la distensibilidad de la onda de pulso carotídeo. Los hallazgos de nuestro estudio, que muestran una correlación entre el IMTc y QRISK3, están en consonancia con este trabajo. Sin embargo, no se realizó ninguna comparación entre SCORE y QRISK3 en el estudio antes mencionado. Además de un mayor reclutamiento de pacientes con LES, también utilizamos la ecografía carotídea, que resultó ser un marcador sustituto bien definido para la enfermedad CV. Por esta razón, creemos que nuestro estudio no solo respalda datos anteriores, sino que también va más allá al proporcionar datos más concluyentes sobre este tema.

En contraste con la población general [30], el SCORE mostró no correlación con placa carotídea y CIMT en nuestra cohorte de pacientes con LES. En este sentido, un estudio previo evaluó la capacidad de ocho puntuaciones de predicción de riesgo clínico, cinco genéricas (SCORE, Framingham Risk Score, Pooled Cohort Risk Equations [ASCVD], Globorisk, Münster Prospective Cardiovascular Study Risk Calculator [PROCAM]) y tres 'adaptadas al LES' (SCORE modificado, puntuación de riesgo de Framingham modificada y QRISK3), para identificar individuos con LES con alto riesgo de ECV, definida por la presencia de placas ateroscleróticas [14]. Este estudio incluyó a 210 pacientes con LES sin ECV previa o diabetes mellitus. Según la presencia de placa, el riesgo de ECV se actualizó a alto riesgo en 10% y 29% de casos clasificados como de no alto riesgo por QRISK3 y SCORE, respectivamente. Esto está de acuerdo con nuestros resultados en los que la reclasificación fue menor cuando se usa QRISK3, mostrando, por lo tanto, que esta calculadora funciona mejor en pacientes con LES.

Los datos actuales encontrados en pacientes con LES están de alguna manera de acuerdo con los resultados reportados por nuestro grupo en pacientes con AR [31]. Con respecto a esto, observamos que la evaluación combinada de QRISK3 y el EULAR SCORE modificado en una gran serie de pacientes con artritis reumatoide dio lugar a una alta sensibilidad para identificar la presencia de placas carotídeas. Tomados en conjunto, estos datos indican que QRISK3 puede ser la calculadora de riesgo apropiada para su uso en artritis inflamatoria y enfermedades autoinmunes. Además, en nuestra serie, el ítem QRISK3 con y sin LES reveló una discriminación similar para la placa carotídea y ambos fueron más altos que la discriminación del SCORE. Creemos que la inclusión de la ingesta de glucocorticoides y otros parámetros que SCORE no contiene puede ser probablemente responsable del mayor rendimiento de QRISK3 en la predicción de la placa carotídea en el LES.

Reconocemos la limitación de que la presencia de placa carotídea no es equivalente a eventos CV, y que SCORE o QRISK3 no se desarrollaron para predecir placas, sino eventos CV o mortalidad. Sin embargo, es bien establecido que la presencia de placas carotídeas se asocia con futuros eventos CV en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide. [32] y la población en general [33]. Por lo tanto, entendemos que nuestro enfoque es válido en términos de estudiar el valor predictivo de estas puntuaciones con respecto a los eventos CV. También reconocemos que QRISK3 fue desarrollado en el Reino Unido. Sin embargo, los resultados encontrados en sujetos españoles, todos ellos caucásicos, indican que QRISK3 puede ser útil no sólo en la población del Reino Unido. Otra posible limitación de nuestro estudio podría ser que algunos pacientes de nuestra serie estaban tomando medicamentos preventivos de riesgo CV como aspirina, estatinas y tratamiento antihipertensivo. El uso de estos fármacos probablemente ha modificado el riesgo CV de algunos pacientes. Sin embargo, su intención era estudiar el rendimiento de ambos puntajes en una situación del mundo real y no solamente en pacientes naïve a CV medicamentos para la prevención de enfermedades. No obstante, nosotros creemos que la inclusión de pacientes en estos fármacos no invalida nuestros resultados.

En conclusión, aunque la literatura carece de estudios formales sobre la capacidad de QRISK3 para predecir eventos CV en LES, recomendamos el uso de QRISK3, y no SCORE, en el cálculo del riesgo CV en pacientes con LES.

## Referencias

1. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alen J, Olive-Marques A, et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A Nationwide Study in Spain from the RELESSER Registry. *Med (United States)* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Dec 28];94(29). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200625/>
2. García-Dorta A, Quevedo-Abeledo JC, Rúa-Figueroa Í, de Vera-González AM, González-Delgado A, Medina-Vega L, et al. Beta Cell Function is Disrupted in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology* [Internet]. 2020 Dec 28 [cited 2020 Dec 29]; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keaa874/6053833>
3. Zhang M, Qi C, Cao L, Qian J, Ni Z. Metabolic syndrome is correlated with carotid atherosclerosis in patients with lupus nephritis. *Am J Med Sci* [Internet]. 2014 [cited 2020 Dec 28];348(6):486–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25247758/>
4. Sánchez-Pérez H, Quevedo-Abeledo JC, Tejera-Segura B, de Armas-Rillo L, Rúa-Figueroa I, González-Gay MA, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 is related to disease activity and damage in patients with systemic erythematosus lupus. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 28];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33294038/>
5. 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* [Internet]. 2003 Nov [cited 2020 Dec 28];48(11):3159–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613278/>

6. Pons-Estel GJ, González LA, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vilá LM, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology* [Internet]. 2009 [cited 2020 Dec 28];48(7):817–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19454606/>
7. Nuttall SL, Heaton S, Piper MK, Martin U, Gordon C. Cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus - Evidence of increased oxidative stress and dyslipidaemia. *Rheumatology* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2020 Dec 28];42(6):758–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730535/>
8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2017 May 23 [cited 2020 Dec 30];357. Available from: <http://www.bmj.com/>
9. Wu GC, Liu HR, Leng RX, Li XP, Li XM, Pan HF, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 15, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2016 [cited 2021 Jan 26]. p. 22–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26455562/>
10. Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H, Lunt M, Pattrick MG, Teh LS, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology* [Internet]. 2007 Mar 27 [cited 2021 Jan 26];46(6):983–8. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kem002>
11. Tektonidou MG, Kravvariti E, Konstantonis G, Tentolouris N, Sfikakis PP, Protogerou A. Subclinical atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Comparable risk with Diabetes

Mellitus and Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Jan 26];16(3):308–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28147263/>

12. 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* [Internet]. 2001 [cited 2020 Dec 31];44(10):2331–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11665973/>

13. Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibañez D, Nikpour M, Gladman DD. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2020 Dec 31];36(11):2454–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833754/>

14. Drosos GC, Konstantonis G, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Underperformance of clinical risk scores in identifying vascular ultrasound-based high cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 24]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32122200/>

15. Arts EEA, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 Feb 26];74(4):668–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389293/>

16. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, Therneau TM, Gabriel SE. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 Feb 26];110(3):420–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22521305/>

17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1997 Sep [cited 2019 May 30];40(9):1725. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9324032>
18. Gladman DD, Ibañez D, Urowltz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* [Internet]. 2002 Feb [cited 2018 Nov 10];29(2):288–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838846>
19. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1996 Mar [cited 2018 Nov 10];39(3):363–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607884>
20. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. [cited 2019 May 30];24(6 Suppl 43):S-99-104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17083771>
21. Katz JD, Senegal J-L, Rivest C, Goulet J-R, Rothfield N. A Simple Severity of Disease Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* [Internet]. 1993 Apr 2 [cited 2019 May 30];2(2):119–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8330033>
22. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Jun [cited 2020 Dec 31];24(11):987–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12788299/>

23. Li Y, Sperrin M, van Staa T. R package “QRISK3”: an unofficial research purposed implementation of ClinRisk’s QRISK3 algorithm into R. *F1000Research* [Internet]. 2020 May 22 [cited 2021 Jan 24];8:2139. Available from: <https://doi.org/10.12688/f1000research.21679.1>
24. Corrales A, González-Juanatey C, Peiró ME, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: Results of a population-based study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 20];73(4):722–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23505241/>
25. Dogan S, Duivenvoorden R, Grobbee DE, Kastelein JJP, Shear CL, Evans GW, et al. Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness in trials; Comparison of reproducibility, rate of progression, and effect of intervention in subjects with familial hypercholesterolemia and subjects with mixed dyslipidemia. *Ann Med*. 2010 Sep;42(6):447–64.
26. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2007 [cited 2019 Aug 2];23(1):75–80. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/97034>
27. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* [Internet]. 1988 Sep [cited 2019 Jun 23];44(3):837–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3203132>
28. Edwards N, Langford-Smith AWW, Parker BJ, Bruce IN, Reynolds JA, Alexander MY, et al. QRISK3 improves detection of cardiovascular disease risk in patients with systemic lupus

erythematosus. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 23];5(1). Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30167314/>

29. Vázquez-Del Mercado M, de J. Perez-Vazquez F, Gomez-Bañuelos E, Chavarria-Avila E, Llamas-García A, Arrona-Rios KI, et al. Subclinical parameters of arterial stiffness and arteriosclerosis correlate with QRISK3 in systemic lupus erythematosus. *PLoS One* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Jan 24];13(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30517121/>

30. Östgren CJ, Söderberg S, Festin K, Angerås O, Bergström G, Blomberg A, et al. Systematic Coronary Risk Evaluation estimated risk and prevalent subclinical atherosclerosis in coronary and carotid arteries: A population-based cohort analysis from the Swedish Cardiopulmonary Bioimage Study. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 24]; Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32126830/>

31. Corrales A, Vegas-Revenga N, Atienza-Mateo B, Corrales-Selaya C, Prieto-Peña D, Rueda-Gotor J, et al. Combined use of QRISK3 and SCORE as predictors of carotid plaques in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2020 Nov 30 [cited 2021 Jan 26]; Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249513/>

32. Corrales A, Vegas-Revenga N, Rueda-Gotor J, Portilla V, Atienza-Mateo B, Blanco R, et al. Carotid plaques as predictors of cardiovascular events in patients with Rheumatoid Arthritis.

Results from a 5-year-prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 24]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416998/>

33. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *N Engl J*

Med [Internet]. 1999 Jan 7 [cited 2021 Jan 23];340(1):14–22. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9878640/>

**Tabla 1. Características de los pacientes con LES**

	n=296
Edad, años $51 \pm 12$ Mujeres, n (%)	280 (95)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	$27 \pm 6$
Circunferencia abdominal, cm	$92 \pm 14$
Presión arterial sistólica, mmHg	$127 \pm 19$
Presión arterial diastólica, mmHg	$83 \pm 42$
Comorbilidad cardiovascular	
Fumadores actuales, n (%)	74 (25)
Diabetes, n (%)	14 (5)
Hipertensión, n (%)	119 (40)
Obesidad, n (%)	82 (28)
Dislipidemia, n (%)	115 (39)
Estatinas, n (%)	79 (27)
Aspirina, n (%)	77 (26)
Tratamiento antihipertensivo, n (%)	112 (38)
Perfil analítico y lipídico	
PCR, mg/dl	1.9 (0.9-4.9)
Colesterol, mg/dl	$198 \pm 38$
Triglicéridos, mg/dl	$127 \pm 77$
Colesterol HDL, mg/dl	$63 \pm 20$
Colesterol LDL, mg/dl	$110 \pm 29$
LDL: HDL	$1,91 \pm 0,74$
Colesterol no HDL, mg/dl	$135 \pm 34$
Índice aterogénico	$3,39 \pm 1,07$
Datos relacionados con SLE	
Duración de la enfermedad, años	17 (10-25)
SLICC	1 (0-2)
SLICC $\geq 1$ , n (%)	210 (71)
Índice Katz	2 (1-4)
Índice de Katz $\geq 3$ , n (%)	114 (39)
SLEDAI	2 (0-4)
Categorías de actividad SLEDAI, n (%)	
Sin actividad, n (%)	120 (41)
Leve, n (%)	86 (29)
Moderado, n (%)	47 (16)
Alto y Muy alto, n (%)	21 (7)
Perfil de autoanticuerpos	
Anti-ADN positivo, n (%)	179 (60)
ENA positivo, n (%)	72 (24)
Anti-Ro, n (%)	95 (32)
Anti-La, n (%)	44 (15)
Anti-RNP, n (%)	75 (25)
Anti-Sm, n (%)	37 (13)
Cualquier autoanticuerpos antifosfolípidos, n (%)	
Anticoagulante lúpico, n (%)	75 (25)
ACA IgM, n (%)	36 (12)

ACA IgG, n (%)	56 (19)
Anti beta2 glicoproteína IgM, n (%)	27 (9)
Anti beta2 glicoproteína IgG, n (%)	40 (14)
C3, mg/dl	99 ± 27
C4, mg/dl	17 ± 8
Prednisona actual, n (%)	139 (47)
Prednisona, mg/día	5 (2.5-5)
FARME, n (%)	227 (77)
Hidroxicloroquina, n (%)	205 (69)
Metotrexato, n (%)	35 (12)
Micofenolato mofetilo, n (%)	24 (8)
Azatioprina, n (%)	34 (11)
Rituximab, n (%)	9 (3)
Belimumab, n (%)	6 (2)
Ciclofosfamida, n (%)	1 (0)
Aterosclerosis subclínica	
IMT carotídeo, micras	630 ± 122
Placas carotídeas, n (%)	108 (36)

Los datos representan la media±SD o la mediana (rango intercuartílico) cuando los datos no se distribuyeron normalmente. IMC: índice de masa corporal; C3 C4: complemento; PCR: proteína C reactiva; LDL: lipoproteína de baja densidad FARME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; ACA: anticardiolipina HDL: lipoproteína de alta densidad; ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: anticuerpos nucleares extraíbles SLEDAI: Índice de actividad de la enfermedad sistémica del lupus eritematoso Las categorías SLEDAI se definieron como: 0, sin actividad; 1-5 leve; 6-10 moderados; >10 actividad SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index La dislipemia se definió si uno de los siguientes estaba presente: colesterol total > 200 mg/dl, triglicéridos > 150 mg/dl, colesterol HDL < 40 en hombres o < 50 mg/dl en mujeres, o colesterol LDL > 130 mg/dl.

Figura 1. Relación entre QRISK3 y SCORE ambos descritos como continuos y categorizados. Catorce pacientes con diabetes tipo 2 se excluyen en este análisis.

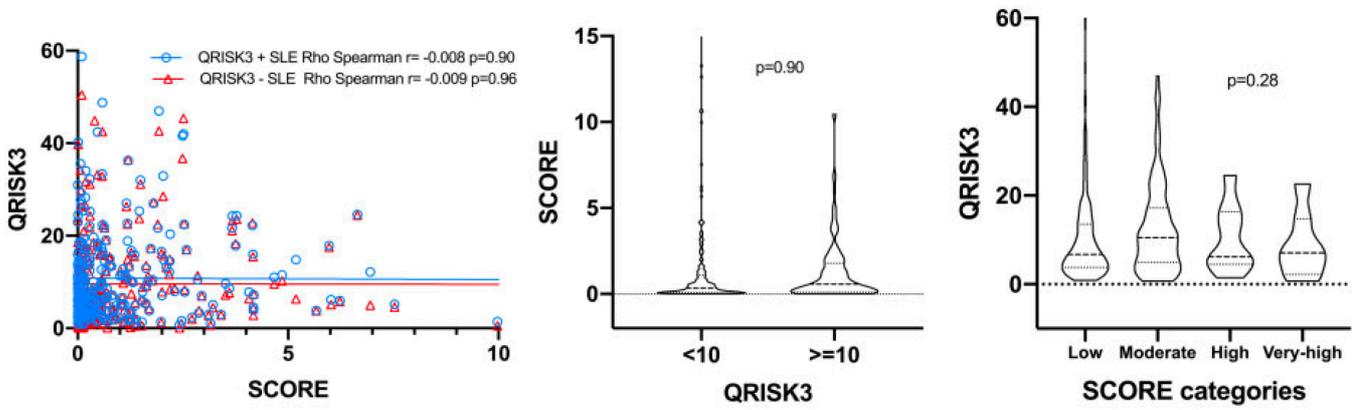


Figura 2. Relación de QRISK3 y SCORE con el CIMT y la placa carotídea. Catorce pacientes con diabetes tipo 2 se excluyen en este análisis.

