

## Archivos de Cardiología de México

Volumen **75**  
Volume

Número **1**  
Number

Enero-Marzo **2005**  
January-March

*Artículo:*

**Análisis de la utilidad de  
ecocardiografía de contraste y medicina  
nuclear en afección cardiovascular de  
origen autoinmune**

Derechos reservados, Copyright © 2005  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

## *Análisis de la utilidad de ecocardiografía de contraste y medicina nuclear en afección cardiovascular de origen autoinmune*

Nilda Espinola Zavaleta,\* Erick Alexánderson,\*\* María Elena Soto,\*\*\* Maricela Flores,\* Mary-Carmen Amigo\*\*\*\*

### Resumen

Actualmente, 1 de cada 3 hombres y 1 de cada 10 mujeres desarrolla un evento cardiovascular aterosclerótico mayor antes de los 60 años, por lo que la enfermedad arterial coronaria continúa siendo un problema de salud pública. Existe una asociación significativa entre enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y aterosclerosis coronaria prematura o acelerada. Los objetivos del estudio fueron: a) Valorar la perfusión miocárdica en pacientes con enfermedades reumatológicas, mediante ecocardiografía de contraste (EC) y establecer su utilidad comparando con los resultados obtenidos por medicina nuclear como método de referencia (MN). b) Evaluar la prevalencia de alteraciones en la perfusión miocárdica subclínica en enfermedades autoinmunes y establecer una estrategia para evaluar los cambios cardiovasculares en este padecimiento. Se estudiaron mediante EC en reposo y en el pico máximo del estrés y MN a 37 pacientes pertenecientes a la Consulta externa del Departamento de Reumatología para valorar la perfusión miocárdica del ventrículo izquierdo. La prevalencia de alteraciones en la perfusión miocárdica en síndrome antifosfolípido primario (SAFP), lupus eritematoso y artritis reumatoide por EC y MN, cuando estos métodos se analizaron en forma independiente o juntos fue del 27%. El valor predictivo positivo de ambas pruebas fue del 80%, la sensibilidad del 80% y la especificidad del 93%. En los pacientes con SAFP se encontró que cuando se realizan ambas pruebas diagnósticas la MN alcanza una sensibilidad del 100% si el EC es positivo y una especificidad del 100% cuando el EC

### Summary

ANALYSIS OF THE USEFULNESS OF CONTRAST ECHOCARDIOGRAPHY AND NUCLEAR MEDICINE IN CARDIOVASCULAR AFFECTION DUE TO AUTOIMMUNE DISEASES

A significant correlation between autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and premature or accelerated coronary atherosclerosis was found. The objectives of the study were: a) evaluate myocardial perfusion in patients with rheumatic diseases by means of contrast echocardiography (CE) and to establish its usefulness as compared to the results obtained by nuclear medicine (NM) (reference method). b) evaluate the prevalence of alterations in subclinical myocardial perfusion in autoimmune diseases and to establish a strategy to evaluate the cardiovascular changes in this disease. Myocardial perfusion in 37 outpatients of the rheumatology department was evaluated by CE at rest and with pharmacological stress (dobutamine) and NM. The prevalence of alterations in the myocardial perfusion in autoimmune diseases by CE and NM, when these methods were analyzed independently or when both methods were used was 27%. The positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of both tests was 80% and 93%, respectively, the sensitivity was 80% and the specificity was 93%. The prevalence of alterations of perfusion in the primary antiphospholipid syndrome (PAPS) was of 30%. In this patients it was found that when both diagnostic tests are performed, NM reaches a sensitivity of 100% if the CE is positive and an

\* Departamento de Ecocardiografía de Consulta Externa, INCICH.

\*\* Departamento de Medicina Nuclear, INCICH.

\*\*\* Departamento de Inmunología, INCICH.

\*\*\*\* Departamento de Reumatología de Consulta Externa, INCICH.

Correspondencia: Nilda Espinola Zavaleta, MD. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.). Teléfono: 55732911 ext 1196. niesz2001@hotmail.com

Recibido: 27 de enero de 2005

Aceptado: 3 de febrero de 2005

negativo. Podemos concluir que es importante determinar la existencia de enfermedad coronaria subclínica en los pacientes con enfermedades inmunológicas mediante estudios no invasivos (Sestamibi SPECT y/o ecocardiografía de contraste) que permiten valorar la perfusión miocárdica.

specificity of 100% when the CE is negative. We can conclude that it is important to determine the presence of subclínica coronary artery disease in patients with autoimmune disease by noninvasive studies such as Sestamibi SPECT and/or CE for assessment of myocardial perfusion in order to plan an adequate treatment and follow-up. (Arch Cardiol Mex 2005; 75: 42-48)

**Palabras clave:** Enfermedad autoinmune. Ecocardiografía de contraste. Sestamibi SPECT.

**Key words:** Autoimmune disease. Contrast echocardiography. SPECT Sestamibi.

## Introducción

**E**n Estados Unidos, aproximadamente 900,000 personas sufren un infarto miocárdico cada año y 350,000 mueren como resultado de complicaciones agudas y crónicas de enfermedad arterial coronaria, siendo ésta la principal causa de morbilidad y mortalidad. Actualmente, 1 de cada 3 hombres y 1 de cada 10 mujeres desarrolla un evento cardiovascular aterosclerótico mayor antes de los 60 años, por lo que la enfermedad arterial coronaria continúa siendo un problema de salud pública.<sup>1-6</sup>

Existe una asociación significativa entre enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y aterosclerosis coronaria prematura o acelerada.<sup>7,8</sup> Eventos tromboembólicos vasculares periféricos, coronarios y cerebrales son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. Factores implicados en aterosclerosis prematura y arteritis oclusiva incluyen daño endotelial mediado por inmunidad, hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia, obesidad mórbida, duración de terapia con glucocorticoides, espasmo arterial coronario, hipercoagulabilidad relacionada a anticuerpos anticardiolipina, y niveles plasmáticos elevados de homocisteína.<sup>9-16</sup>

Las pruebas clínicas rutinariamente disponibles usadas para detectar enfermedad ateromatosa temprana son frecuentemente invasivas (angiografía coronaria) o poco confiables en este grupo de pacientes (mujeres jóvenes), quienes frecuentemente tienen otras anomalías músculo-esqueléticas o cardiopulmonares, lo que puede limitar la precisión de la prueba.<sup>17,18</sup>

En la actualidad se han desarrollado nuevas técnicas para la detección de enfermedad aterosclerótica subclínica como la ecocardiografía de contraste, que permite valorar la microcirculación coronaria.

## Objetivo

Los objetivos del estudio fueron:

Valorar la perfusión miocárdica en pacientes con enfermedades reumatológicas, mediante ecocardiografía de contraste y establecer su utilidad comparando con los resultados obtenidos por medicina nuclear (método de referencia).

Evaluar la prevalencia de alteraciones en la perfusión miocárdica subclínica en enfermedades autoinmunes y establecer una estrategia para evaluar los cambios cardiovasculares en este padecimiento.

## Pacientes y métodos

Se estudiaron 37 pacientes pertenecientes a la Consulta externa del Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", con edades comprendidas entre 18-59 años, que cumplieran con los criterios diagnósticos establecidos por la ACR para artritis reumatoide<sup>19</sup> y LES,<sup>20</sup> así como los criterios de Sapporo para SAF primario.<sup>21</sup> Todos los pacientes incluidos firmaron hoja de consentimiento informado.

Se excluyeron mujeres embarazadas o lactantes, con enfermedad valvular severa, hipertensión arterial no controlada, angina inestable, o trastornos importantes del ritmo como fibrilación atrial. Se eliminaron los pacientes que no tuvieron completos los estudios con los 2 métodos diagnósticos.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente registrando sus factores de riesgo cardiovascular. Se evaluó la presencia de isquemia miocárdica mediante dos métodos:

1. Ecocardiografía con medio de contraste en reposo y con estrés farmacológico (dobutamina).<sup>22-25</sup>
2. Centelleografía con radionúclidos.

El estudio ecocardiográfico con dobutamina se realizó con un equipo Philips Sonos 5500 provisto de un programa de estrés digitalizado. La dobutamina se administró en infusión, iniciando

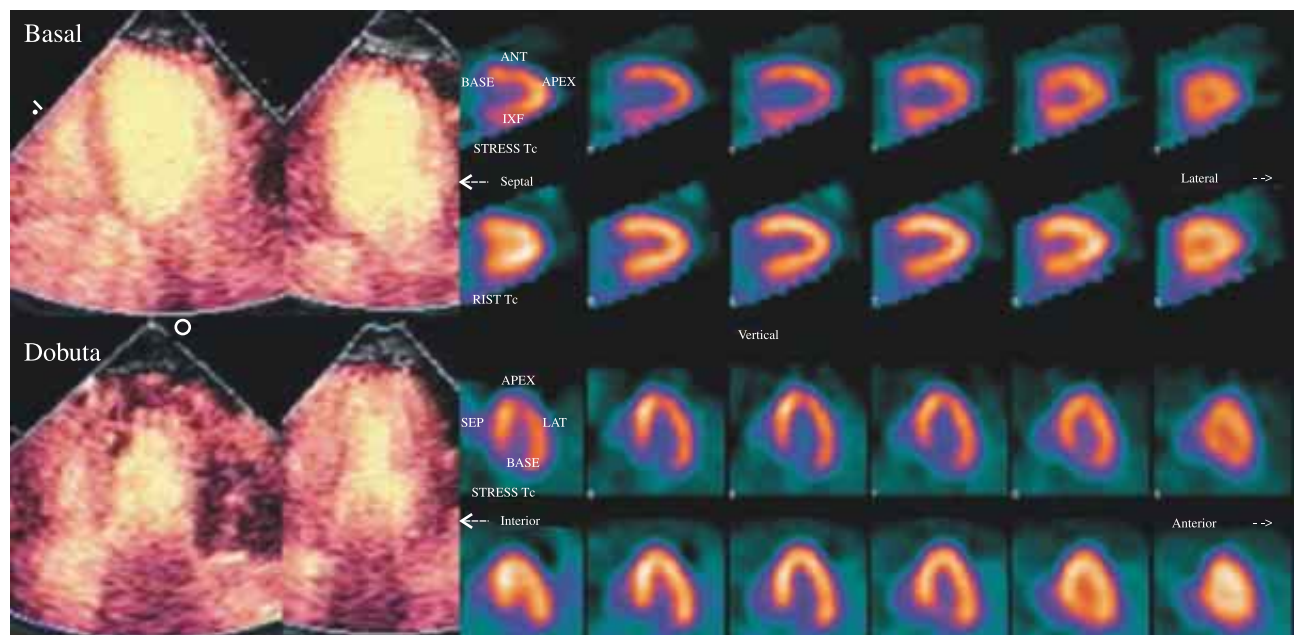
con dosis de  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  con incrementos progresivos cada 3 minutos hasta  $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Cuando no se logró alcanzar el 85% de la frecuencia máxima esperada para la edad del paciente, se administró atropina intravenosa a dosis de 0.5 mg hasta una dosis total de 2.0 mg. Las imágenes se tomaron en un formato de 4 y éstas incluyeron los ejes largo y corto parasternal y apical de 4 y 2 cámaras en condiciones basales, dosis bajas ( $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), dosis intermedias ( $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) y dosis máximas ( $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  y atropina). La segmentación del ventrículo izquierdo se hizo de acuerdo a la establecida por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (16 segmentos).<sup>26</sup>

El contraste (optison) se administró en forma intravenosa, en condiciones basales y en el pico máximo del estrés farmacológico, previa activación de las armónicas de perfusión y el Doppler angio. Se utilizó 1.2 ml de Optison por paciente y cada dosis fue de 0.3 ml en bolo e inmediatamente después 5 a 10 ml de solución salina o glucosada en 1 minuto. Se utilizó el eje apical de 4 y 2 cámaras y los disparos fueron 1:1, 1:3 y 1:5. El miocardio se consideró bien perfundido cuando se observó una distribución homogénea de las microburbujas. La ausencia de contraste

en una determinada zona se denominó defecto de perfusión.

Para el estudio de perfusión miocárdica con radionúclidos se utilizó el protocolo «reposo-esfuerzo en un día», con tecnecio <sup>99m</sup> - Hexakis 2- metoxi2-isobutil isonitrilo (Sesta MIBI), el cual es un agente que pertenece a la familia de los isonitrosos. El Sesta MIBI posee energía ideal para tomar imágenes con la cámara de 140 KeV y tiene una vida media de 6 horas. Se utilizaron 8-10 mCi en reposo y de 22 a 30 mCi en esfuerzo (3 veces la dosis en reposo). La dosis de esfuerzo se inyectó en el pico máximo. El ejercicio se continuó por lo menos un minuto más después de la inyección. La adquisición de las imágenes se efectuó 30 a 60 minutos después de la inyección. El estudio ecocardiográfico se consideró positivo, cuando se observó algún defecto de perfusión ya sea en reposo, o en esfuerzo máximo. El estudio con radionúclidos se consideró positivo cuando se visualizaron defectos de perfusión en reposo o en esfuerzo máximo (*Fig. 1*).

Los estudios ecocardiográficos y gammagráficos fueron realizados por un solo operador. Tanto los investigadores del servicio de ecocardiografía como los del servicio de medicina nuclear desconocían los resultados de los diferentes métodos.



**Fig. 1.** Imágenes comparativas de ecocardiografía con contraste y medicina nuclear en un paciente con síndrome antifosfolípido primario, que muestran perfusión normal en reposo y en el pico máximo de dobutamina y estrés físico hipoperfusión de la pared lateral y de la pared anterior en su porción basal.

**Tabla I.** Características demográficas de la población.

	AR n = 14	LES n = 12	SAF n = 11	TOTAL n = 37
Edad	37.7 ± 9.3	35.5 ± 9.8	32.9 ± 11	35.6 ± 9.9
Género masc/fem	2/12	1/11	4/7	7/37
Tiempo de evolución	8.2 ± 7.1	5.4 ± 3.2	5.1 ± 3.6	6.4 ± 5.2
Colesterol	144 ± 17.8	170.7 ± 52.9	167.4 ± 34.2	162.0 ± 39.8
Triglicéridos	106.2 ± 55.1	139.8 ± 58.9	130.7 ± 61.3	128.9 ± 58.2

**Tabla II.** Alteraciones en perfusión y método diagnóstico.

Diagnóstico	Contraste Eco	Gammagrafía
AR	14.3% (2/14)	14.3% (2/14)
LES	25% (3/12)	8.3% (1/12)
SAF	45.4% (5/11)	63.6% (7/11)

### Análisis estadístico

Las variables paramétricas se expresaron en medias y desviación estándar, y las variables no paramétricas en frecuencias y porcentajes. Se evaluó en ambos estudios el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, la sensibilidad y la especificidad y análisis para utilidad por pruebas diagnósticas; se realizó también árbol de decisiones. Los resultados de ambas pruebas se expresaron en tablas de 2 x 2, considerándose como estándar de oro, el resultado del estudio con radionúclidos.

### Resultados

De los 37 pacientes estudiados, el 81% pertenecía al género femenino, con una edad media de 35.5 ± 9.9 años (18-59). La edad media de los hombres fue de 33.43 ± 10.97 (21-51) y de las mujeres de 36.07 ± 9.77 (18-59). El 38% de los pacientes tenían AR, 32% padecían LES y el 30% SAF primario.

El tiempo de evolución desde su diagnóstico fue de 6.4 ± 5.2 años en promedio.

Los niveles de colesterol total fueron de 162 ± 39.8 mg/dl y los de triglicéridos de 128.9 ± 58.1 mg/dl (Tabla I).

### Alteraciones en la perfusión

La prevalencia de alteraciones en la perfusión miocárdica en SAF, lupus y artritis reumatoide por ecocardiografía de contraste y medicina nuclear, cuando estos métodos se analizaron en forma independiente fue del 27% (10/37) (Tabla II). Cuando los pacientes se analizan utilizando los dos métodos, la prevalencia de las alteraciones en la perfusión miocárdica es la misma, pero el valor predictivo positivo de ambas pruebas fue

del 80%, la sensibilidad del 80% y la especificidad del 93%. El cambio de probabilidad pre-prueba o ganancia es de + 53%.

Cuando la prueba es positiva por ecocardiografía de contraste en pacientes con enfermedades inmunológicas tiene 10 veces la probabilidad de confirmar la presencia de alteraciones en la perfusión miocárdica y la prevalencia pre-prueba es del 27% y la prevalencia post-prueba es del 92%. La prevalencia de las alteraciones de la perfusión en el SAF es del 30%. En este estudio se encontró que cuando se realizan ambas pruebas diagnósticas la medicina nuclear alcanza una sensibilidad del 100% si el ecocardiograma de contraste es positivo y una especificidad del 100% cuando el ecocardiograma de contraste es negativo. Cuando ambas pruebas diagnósticas son positivas el valor predictivo positivo (VPP) es del 63%, lo que indica que la prevalencia pre-prueba es de + 33%, en cambio cuando sólo una prueba es positiva el VPP disminuye al 58% y la prevalencia post-prueba es del 58%.

Cuando el ecocardiograma de contraste se realiza en forma independiente, la probabilidad de detectar alteraciones en la perfusión miocárdica es de 2.25 y para medicina nuclear es de 5.33. Cuando se realizan los dos estudios y uno o ambos son positivos, la sensibilidad es de 64% y la especificidad de 81% y si uno o ambos son negativos, la sensibilidad es de 45% y la especificidad de 88%.

### Discusión

Por más de 20 años la enfermedad coronaria prematura se ha reconocido como el mayor determinante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. A pesar de la clara distinción en la fisiopatología, la disfunción inmune resulta en un estado inflamatorio crónico, que puede tener implicaciones para la aterogénesis en los pacientes jóvenes.<sup>27</sup> Las mujeres con LES tienen alta incidencia de enfermedad coronaria. Varios investigadores han demostrado que la mujeres con

LES menores de 45 años tiene sustancialmente incrementado el riesgo de enfermedad coronaria. Se ha reportado que las mujeres lúpicas con edades entre 35 a 44 años tienen más de 50 veces la posibilidad de desarrollar infarto del miocardio que las mujeres controles pareadas por edad. En cambio las mujeres lúpicas con edades entre 45 y 64 años la posibilidad de desarrollar infarto es 2 a 4 veces mayor que el grupo control.<sup>28,29</sup>

La artritis reumatoide se asocia con tasas mayores de enfermedad cardiovascular.

La tasa de mortalidad estandarizada oscila entre 1.13 a 5.25 en pacientes con AR que mueren por causas circulatorias con mayor riesgo en mujeres y la sobrevivida promedio es 17 años menor que la sobrevivida en población general.<sup>29-31</sup> La disfunción endotelial es un evento temprano en la patogénesis de la aterosclerosis en estos pacientes. Se ha encontrado que la función vascular es anormal en AR con elasticidad de las arterias de pequeño calibre y de gran calibre disminuida e incremento de la resistencia vascular. Existe una relación inversa entre la elasticidad arterial y los parámetros de inflamación.<sup>32,33</sup>

A pesar de que muchos factores causan aterosclerosis, la inflamación vascular es probablemente el mediador principal de la aterogénesis en enfermedades inmunológicas, observaciones epidemiológicas han relacionado la inflamación con los eventos cardiovasculares. La proteína C reactiva, reactante de la fase aguda frecuentemente incrementada en enfermedad autoinmune activa, ha mostrado ser un factor predictor de riesgo independiente en futuros eventos de infarto agudo al miocardio e infarto cerebral. La inflamación puede tener algunos efectos procoagulantes e inductores de aterosclerosis. Las enfermedades autoinmunes tienen un impacto más directo en la aterosclerosis prematura. Los mecanismos moleculares mediadores de la interacción entre las enfermedades autoinmunes y el metabolismo de las HDL son desconocidos, aunque existen algunas explicaciones: Primero, el proceso inflamatorio influye frecuentemente en el nivel de las lipoproteínas, posiblemente a través de la acción de varias citoquinas y factores de crecimiento. Los efectos de la mutación genética en el metabolismo de las HDL pueden ser secundarios a la inflamación que acompaña a las enfermedades autoinmunes.<sup>34-36</sup> Estudios epidemiológicos han establecido que niveles elevados de LDL representan uno de los factores más importantes para el desarrollo de aterosclerosis.<sup>37</sup> La LDL-oxidada parece tener un papel central. Observaciones recientes han mostrado la presencia de anticuerpos anti-LDL-oxidada en pacientes con lupus eritematoso generali-

zado (LEG) y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF), lo cual puede contribuir a la aterosclerosis acelerada que se ha observado en estos pacientes.<sup>38,39</sup>

El diagnóstico de afección cardíaca en enfermedades autoinmunes es difícil, debido a la falta de métodos de imagen no invasivos, ya que el 30 a 45% de los pacientes tiene enfermedad coronaria subclínica.<sup>27</sup> Existen pocos estudios no invasivos (SPECT) que han valorado las alteraciones de la perfusión miocárdica en enfermedades autoinmunes.<sup>40-42</sup> En nuestro estudio valoramos la perfusión miocárdica en pacientes con enfermedades autoinmunes, utilizando dos métodos: Sestamibi SPECT y ecocardiografía de contraste. La prevalencia de alteraciones en la perfusión, utilizando como estándar de oro el estudio Sestamibi SPECT en las enfermedades inmunológicas: SAF, AR y LES analizada en forma independiente fue del 27%, cifra similar a la reportada en la literatura. Los niveles de colesterol total en estos pacientes se encontraron dentro de rangos normales, por lo que las alteraciones de la perfusión detectadas en nuestros pacientes no se pueden atribuir a aterosclerosis coronaria, sino más bien a la enfermedad autoinmune con todos los mecanismos explicados previamente.

Cuando se analizaron por separado AR, LES y SAF la utilidad principal fue en pacientes con SAF. En los pacientes con SAF se pudo observar que ambos métodos son útiles en el diagnóstico de las alteraciones de la perfusión miocárdica con una sensibilidad y especificidad del 100%, situación no descrita previamente, en cambio en AR y LES no se encontraron los mismos resultados y hemos considerado que quizás se debe a la falta de muestra, por lo que requerirá un análisis a futuro con más pacientes.

En base a nuestros resultados elaboramos un diagrama de flujo en el cual se demuestra que la utilidad esperada al realizar un estudio de perfusión miocárdica en los pacientes con SAF, LES y AR es del 86% vs 76% cuando éste no se realiza (*Fig. 2*).

## Conclusiones

Podemos concluir que es importante determinar la existencia de enfermedad coronaria subclínica en los pacientes con enfermedades inmunológicas mediante estudios no invasivos (Sestamibi SPECT y/o ecocardiografía de contraste) que permiten valorar la perfusión miocárdica. Sin embargo, consideramos que habrá que analizar otro estudio incluyendo pacientes con enfermedad inmunológica activa e inactiva, elegidos aleatoriamente para evaluar costos y beneficios.

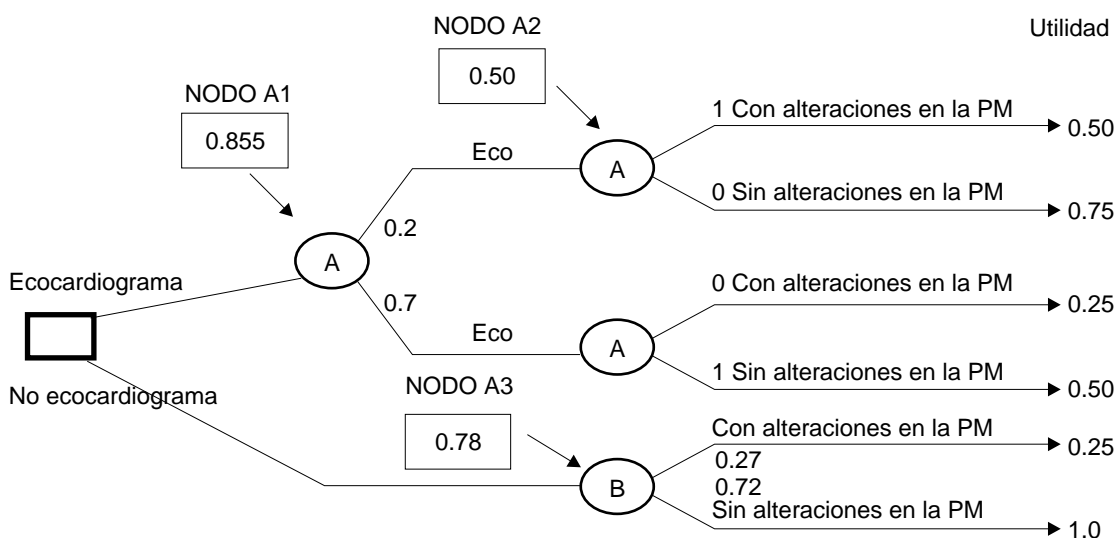


Fig. 2. Diagrama de flujo que muestra la utilidad de los métodos diagnósticos en la valoración de perfusión miocárdica en pacientes con enfermedad autoinmune.

### Referencias

1. GHAFFARI SASAN MD: *Detection and Management of coronary artery disease in patients with rheumatologic disorders*. In *Rheumatic diseases Clinics of North America*. 1999; 25(3): 657-668.
2. FRENCH WJ: *Trends in Acute Myocardial Infarction Management: Use of the national registry of myocardial infarction in quality improvement*. *Am J Cardiol* 2000; 85: 5B-9B.
3. RABBANI R, TOPOL E: *Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization*. *Cardiovasc research* 1999; 41: 402-417.
4. HAMM CRISTHIAN, BRAUNWALD EUGENE: *A classification of Unstable angina revisited*. *Circulation* 2000;102: 118-122.
5. LUSIS AJ: *Atherosclerosis*. *Nature* 2000; 407: 233-241.
6. ROSS R: *Atherosclerosis – An inflammatory disease*. *NEJM* 1999; 340(2): 115-125.
7. GEORGE J, AFEK A, GILBURD B, HARATS D, SHOENFELD Y: *Autoimmunity in atherosclerosis: lessons from experimental models*. *Lupus* 2000; 9: 223-227.
8. DE WINTHER M, HOFKER M: *Scavenging new insights into atherogenesis*. *J Clin Invest* 2000; 105(8): 1039-1041.
9. WIERZBICKI AS: *Lipids, cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*. *Lupus* 2000; 9: 194-201.
10. GLADMAN DD, UROWITZ MB: *Morbidity in systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol* 1987; 14(S13): 223-226.
11. PETRI M, PÉREZ-GUTTHANN S, SPENCE D, HOCHBERG MC: *Risk factor for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus*. *Am J Med* 1992; 93: 513-519.
12. SULTAN H, BERSON J, MIROZNIK J, GINZLER EM: *Lack of evidence for corticosteroids as a risk factor for coronary artery disease in systemic lupus erythematosus*. Northeast Region American College of Rheumatology Meeting, New York, June 1994.
13. MANZI S, MEILAHN EN, RAIRIE JE, CONTE CG, MEDSGER TAQ, JANSEN-McWILLIAMS L, D'AGOSTINO RB, KULLER LH: *Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with Systemic Lupus Erythematosus: Comparison with the Framingham study*. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-415.
14. BADUI E, GARCÍA-RUBI D, ROBLES E, JIMÉNEZ J, JUAN L, DELEZE M, DÍAZ A, MINTZ G: *Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus; prospective study of 100 patients*. *Angiology* 1985; 36: 431-441.
15. HOSENPUJ JD, MONTANARO A, HART MV, HAINES JE, SPECHT HD, BENNETT RM, KLOSTER FE: *Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus*. *Am J Med* 1984; 77: 286-292.
16. GINZLER E, STEIN R, SOLOMON N, FRANK F: *Coronary artery disease and ventricular function in long-term systemic lupus erythematosus patients*. American Rheumatism Association Meeting, Atlanta, May 1980.
17. BRUCE IN, BURNS RJ, GLADMAN DD, UROWITZ MB: *High prevalence of myocardial perfusion abnormalities in women with LES*. *Arthritis Rheum* 1997; 40: S219.
18. BRUCE IN, BURNS RJ, GLADMAN DD, UROWITZ MB: *Single photon emission computed tomography dual*

- isotope myocardial perfusion imaging in women with SLE. I. Prevalence and distribution of abnormalities.* J Rheumatol 2000; 27: 2372-2377.
19. ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, MCSHANE DJ, FRIES JF, COOPER NS, HEALEY LA, KAPLAN SR: *The American Rheumatism Association 1987 Criteria.* Arthritis Rheum 1988;31:315-328.
  20. TAN EM, COHEN AS, FRIES JF, MASI AT, MCSHANE DJ, ROTHFIELD NF, SCHALLER JG, TALAL N, WINHESTER RJ: *The 1982 revised criteria for the classification of systematic lupus erythematosus (SLE).* Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-1277.
  21. WILSON WA, GHARAVI AE, KOIKE T, LOCKSHIN MD, BRANCH DW, PIETTE JO, BREY R, DERKSEN R, HARRIS EN, HUGHES GR, TRIPLETT DA, KHAMASHTA M: *International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop.* Arthritis Rheum 1999; 42(7): 1309-1311.
  22. RAINBIRD A, MULVAGH S, OH K, MCCULLY R, KLARICH K. *Contrast dobutamine stress echocardiography: Clinical practice assessment in 300 consecutive patients.* J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 378-85.
  23. MAIN M, GRAYBURN P: *Clinical applications of transpulmonary contrast echocardiography.* Am Heart J 1999; 137(1): 144-153.
  24. PORTER TR, XIE F, LI S, D'SA A, RAFTER P: *Increased ultrasound contrast and decreased microbubble destruction rates with triggered ultrasound imaging.* J Am Soc Echocardiogr 1996; 9: 599-605.
  25. PORTER TR, XIE F, KRCSFELD D, AMBRUSTERBE RW: *Improved myocardial contrast with second harmonic transient response imaging in humans using intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin.* J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1496-501.
  26. CROUSE L, KRAMER P: *Stress echocardiography: Technical considerations.* Progress cardiovasc dis 2001; 43(4): 303-314.
  27. MODER KG, MILLER TD, TAZELAAR HD: *Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus.* Mayo Clin Proc 1999; 74: 275-284.
  28. WARD MM: *Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum 1999; 42: 338-346.
  29. MANZI S, WASKO M-C: *Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis.* Ann Rheum Dis 2000; 59: 321-325.
  30. CISTERNAS M, GUTIERREZ MA, KLAASSEN J, ACOSTA AM, JACOBELLI S: *Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis.* J Rheumatol 2002; 29: 1619-1622.
  31. MUTRU O, LAAKSO M, ISOMAKI H, KOOKA K: *Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis.* Cardiology 1989; 76: 71-77.
  32. COHN JN: *Arterial compliance to stratify cardiovascular risk more precision in therapeutic decision making.* Am J Hypertens 2001; 14: 258S-63S.
  33. WONG M, TOH L, WILSON A, ROELEY K, KARSCHMUS C, PRIOR D, ROMAS E, CLEMENS L, DRAGICEVIC G, HARIANTO H, WICKS I, BEST J, JENKINS A: *Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation.* Arthritis and Rheum 2003; 48: 81-89.
  34. MOTOYOSHI K, TAKAKU F: *Serum cholesterol-lowering activity of human monocytic colony-stimulating factor.* Lancet 1989; 2: 326-327.
  35. DE VILJERS WJ, FARSEER IP, HUGHES DA, DOYLE AG, GORDON S: *Macrophage-colony-stimulating factor selectively enhances macrophage scavenger receptor expression and function.* J Exp Med 1994; 180: 705-709.
  36. HORKKO S, MILLER E, DUDL E, REAVEN P, CURTISS LK, ZVAIFLER Nj, TERKELTAUB R, PIERANGELI SS, BRANCH DW, PALINSKI W, WITZTUM JL: *Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids: recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein.* J Clin Invest 1996; 98: 815-825.
  37. LIBBY P: *The pathogenesis of atherosclerosis.* In: Kasper DL, Ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16<sup>th</sup> ed. United States of America, 2005. pp. 1425-1430.
  38. AMENGUAL O, ATSUMI T, KHAMASHTA MA, TINAHONES F, HUGHES GRV: *Antibodies against oxidized low-density lipoprotein in antiphospholipid syndrome.* Br J Rheumatol 1997; 36: 964-968.
  39. VAARALA O, ALFTHAN G, JAUHAINEN M, LEIRSAALO-REPO M, AHO K, PALOSUO T: *Crossreaction between antibodies to oxidized lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus.* Lancet 1993; 341: 923-925.
  40. BRUCE IN, GLADMAN DD, IBAÑEZ D, UROWITZ MB: *Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. II. Predictive factors for perfusion abnormalities.* J Rheumatol 2003; 30: 288-291.
  41. Lin JJ, Hsu HB, Sun SS, Wang JJ, Ho ST, Kao CH: *Single photon emission computed tomography of technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging in patients with systemic lupus erythematosus- A preliminary report.* Jpn Heart J 2003; 44: 83-89.
  42. SCHILLACI O, LAGANA B, DANIELI R, GENTILE R, TUBANI L, BARATTA L, SCOPINARO F: *Technetium-99m Sestamibi single-photon emission tomography detects subclinical myocardial perfusion abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus.* Eur J Nucl Med 1999; 26: 713-717.