

SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Mónica Zamora Pasadas

Granada 2010

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Mónica Zamora Pasadas
D.L.: GR 4247-2010
ISBN: 978-84-693-6011-8

EI SÍNDROME METABÓLICO EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

**Tesis presentada para optar al grado de Doctora en Medicina por la
Lda. Mónica Zamora Pasadas**

Dr. D. Juan Jiménez Alonso, Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y Profesor Titular de Medicina de la Universidad de Granada,

CERTIFICA:

Que Dña. MÓNICA ZAMORA PASADAS, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo presentado, titulado “Síndrome Metabólico en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico”, que constituye la memoria para optar al Grado de Doctora en Medicina.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme para su presentación y para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Fdo. Dr. D. Juan Jiménez Alonso

En Granada, a 8 de Julio de 2010.

EI SÍNDROME METABÓLICO EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Tesis presentada para optar al grado de Doctora en Medicina por la

Lda. Mónica Zamora Pasadas

Dr. D. José Mario Sabio Sánchez, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y Doctor en Medicina por la Universidad de Granada,

CERTIFICA:

Que Dña. MÓNICA ZAMORA PASADAS, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo presentado, titulado “Síndrome Metabólico en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico”, que constituye la memoria para optar al Grado de Doctora en Medicina.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme para su presentación y para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Fdo. Dr. D. Jose Mario Sabio Sánchez

En Granada, a 8 de Julio de 2010

DIRECTORES:

Dr. D. Juan Jiménez Alonso.

Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Dr. D. Jose Mario Sabio Sánchez.

Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera tener unas palabras de agradecimiento a muchas personas que me han acompañado a lo largo de mi vida y que han estado junto a mí en el camino de realizar esta tesis.

En primer lugar, a todos nuestros pacientes con lupus, sin cuya colaboración no hubiera sido posible la realización de este trabajo. Gracias a ellos y a trabajos como este, seguimos avanzando para conseguir la calidad de vida que merecen.

Agradezco enormemente su entrega y apoyo al Dr. José Mario Sabio, estímulo constante de trabajo y esfuerzo, compañero de largas conversaciones, de buenos consejos. Por su dedicación a esta tesis, mi sempiterna amistad y agradecimiento.

Mi más sincera gratitud para el Dr. Juan Jiménez Alonso, codirector de esta tesis. Por su estímulo constante, por estar siempre ahí, por no desfallecer nunca en el intento de inculcarnos unos valores, sus preciados valores, que son mi ejemplo a seguir, tanto en lo profesional como en lo humano. Por saber tender una mano justo en el momento adecuado, por su cercanía y confianza, por hacerme sentir que no camino sola en este sendero, a veces antojado difícil, de la investigación.

A la Dra. Laura Jáimez, por sus conversaciones amenas e interesantes en tantos y tantos viajes, por su ayuda también en esta tesis.

A todos mis compañeros médicos del hospital, por su apoyo constante, por sus ánimos, por esa sonrisa o esa palabra de apoyo que, sin saberlo, tanto ha significado para mí. Gracias Carmen, porque siempre has confiado en mí. Gracias a David, porque siempre he valorado tus opiniones y por nuestros

silencios de las 8 de la mañana. Gracias a Fernando Jaén, por tantas confidencias compartidas y por tu grata compañía. A Mar Rivero, porque es la persona que, en cualquier circunstancia, mejor sabe hacerme sonreír. A Nuria Navarrete, por su ayuda inestimable. A Fernando Nebrera, él sabe que es especial para mí. A Victoria e Isa, por sus buenos consejos. A Jose Vargas, por hacer este camino junto a mí. A Juan y Enrique, por su gran ayuda con sus aportaciones a esta tesis. Gracias Jose Luis, por tu sincera disposición y ayuda. A “mis residentes” que tan bien me conocen y saben cómo me siento sin necesidad de palabras, con sólo mirar a los ojos. A Pilar, porque tiene la virtud de que, junto a ella, todas las preocupaciones parezcan nimiedades. A M^a del Mar, por los bonitos momentos compartidos. A Chemi y Pedro, porque tuve la suerte de tenerlos junto a mí en su llegada y por seguir ahí. A Carlos, por la conexión desde el principio, porque sé que siempre podré contar con él. Y a las nuevas incorporaciones, amigos desde el primer momento: Andrea, Conchi, Pablo y Jose Luis. Quisiera tener unas palabras especiales para Virginia y Jessica, porque supieron hacerme los días más difíciles, mucho más fáciles.

A Marisa, por sus continuas muestras de afecto y por su confianza ciega en mí, ella es la pura expresión de la amistad.

A mis compañeras enfermeras y auxiliares, en especial a D^a Ana Rosales, porque nuestra consulta estaría vacía sin ella. Porque ella, más que nadie, me ha visto crecer como persona y como profesional.

Y por último, que no menos importante, a toda mi familia. Por su apoyo siempre incondicional, esta tesis está dedicada también a ellos, se merecen todas las alegrías que les pueda brindar. Me gustaría tener unas palabras para

cada uno de vosotros, pero sois tantos y todos tan especiales, que me daría para escribir otra tesis entera. Sí quisiera tener unas palabras especiales para mi abuela Pepa: por ella y a ella se lo prometí, mi vocación por la medicina, para poder ayudar en lo posible a cuantas personas lo necesiten. Desde donde estés, sé que te alegras por mí. También para mi tío Miguel, referente en mi vida de dedicación al trabajo, desde pequeña he sentido gran admiración por él. Espero que este trabajo pueda significar lo mismo para ti.

Y a mis padres, por querer expresar tanto, me faltan palabras. A ellos les debo cómo soy, me han enseñado tanto, se han volcado tanto con mi hermana y conmigo... pueden estar orgullosos porque son los mejores padres del mundo. Ellos se merecen todo lo bueno que pueda conseguir. Y a mi linda hermana...cómo la admiro, a veces me pregunto cómo es capaz de hacer tantas cosas y de hacerlas tan bien; mi hermana pequeña...y aún así mi referente en trabajo y forma de ser, simplemente perfecta.

Y a Migue, él sí que está siempre a mi lado, mi gran apoyo, no me imagino mi vida sin él. Por su inestimable ayuda, por su eterna sonrisa, por saber ver siempre el lado bueno de las cosas. A él, mi amor incondicional.

Dedico esta tesis a mis padres, a Migue y sobre todo a mi hermana Marta, por la admiración que siento por ella, por la alegría de vivir que irradia y porque no concibo mi vida sin ella.

INDICE

	PÁGINA
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	
1. Lupus eritematoso sistémico	1
1.1. Introducción	1
1.2. Etiopatogenia	3
1.3. Manifestaciones clínicas	7
1.4. Datos de laboratorio	11
1.5. Diagnóstico	13
1.6. Tratamiento	21
2. Síndrome metabólico	29
2.1. Introducción	29
2.2. Prevalencia de síndrome metabólico y factores de riesgo	34
2.2.1. Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2	35
2.2.2. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular	36
2.2.3. Síndrome metabólico enfermedades autoinmunes sistémicas	37
2.2.4. Otras asociaciones	38
2.3. Fisiopatogenia del síndrome metabólico	39

	PÁGINA
3. Lupus eritematoso sistémico y aterosclerosis precoz	42
3.1. Características epidemiológicas de enfermedad cardiovascular en Lupus eritematoso sistémico	45
3.1.1. Prevalencia	45
3.1.2. Mortalidad	46
3.2. Causas de aterosclerosis precoz: etiopatogenia	47
3.2.1. Factores de riesgo tradicionales	48
3.2.2. Nuevos factores de riesgo	51
3.2.2.1. Factores metabólicos	51
3.2.2.2. Factores inflamatorios	53
3.2.2.3. Factores inmunológicos	56
3.2.2.4. Factores genéticos	58
3.3. Diagnóstico de enfermedad cardiovascular subclínica	59
4. Justificación del proyecto	64
CAPITULO II: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
1. Hipótesis	66
2. Objetivos	
2.1. Generales	66
2.2. Específicos	66

CAPITULO III: PACIENTES Y MÉTODOS

1. Participantes	67
2. Protocolo y diseño	69
2.1. Documentos	69
2.2. Tipo de estudio	69
2.3. Recogida de datos	70
3. Definiciones	72
3.1. Definición de Síndrome Metabólico	72
3.2. Medida del índice de masa corporal	73
3.3. Medida de la circunferencia abdominal	73
3.4. Medida de la tensión arterial	74
3.5. Diabetes mellitus	74
3.6. Dislipemia	75
3.7. Factores de riesgo cardiovasculares	75
3.8. Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz	75
3.9. Hábitos tóxicos	76
3.10. Ejercicio físico	76
3.11. Nivel educacional	77
3.12. Actividad de la enfermedad o daño orgánico	77
3.13. Tratamientos	77
3.14. Coexistencia de otras enfermedades	78

	PÁGINA
4. Pruebas de laboratorio	79
5. Tratamiento	80
6. Análisis estadístico	82
CAPITULO IV: RESULTADOS	
1. Síndrome Metabólico en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y controles	84
2. Diferencias entre los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y los sujetos controles con Síndrome Metabólico	89
3. Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con y sin Síndrome Metabólico	92
CAPITULO V: DISCUSIÓN	97
CAPITULO VI: CONCLUSIONES	108
BIBLIOGRAFÍA	109

	PÁGINA
ANEXOS	
1. Hoja de información y de consentimiento informado	145
1.1. Pacientes	145
1.2. Controles	147
2. Compromiso de confidencialidad	148
3. Hoja de recogida de datos de los pacientes	150
4. Hoja de recogida de datos de los controles	153
5. Índice de actividad SLEDAI	155
6. Índice de daño corporal SLICC	158
PRINCIPALES APORTACIONES	161

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.1 INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune, multisistémica y de carácter inflamatorio. Su curso y pronóstico son muy variables y la alteración principal es la producción anómala de autoanticuerpos. Afecta al tejido conjuntivo fundamentalmente de la piel, articulaciones, riñones y membranas serosas.

La incidencia del LES es difícil de determinar, lo que puede deberse a las diferentes características del LES según la región de estudio, el género, el medio ambiente o la raza de los pacientes (1. Mccarty DJ et al. Arthritis Rheum 1995 2. Nossent JC. Ann Rheum Dis 1992. 3. Molokhia et al. Lancet 2001). Según un estudio de Hughes, el LES es una enfermedad relativamente frecuente, sobre todo en países de extremo Oriente. (Hughes GR, Cervera R. Med Clin (Barc) 1991)

La enfermedad es más propia de mujeres, sobre todo en edad fértil (Urowitz MB et al. J Rheumatol 1997), situándose la prevalencia más alta en el rango de edad comprendido entre 45 y 64 años. (Siegel M, Lee SL. Arthritis Rheum. 1973); aunque también se puede presentar en varones, ancianos y niños. Por otra parte, no

todas las razas tienen la misma frecuencia; se ha observado que el LES es más frecuente en mujeres afroamericanas que en blancas americanas (Mccarty DJ et al. Arthritis Rheum 1995) e incluso existen diferencias si se analiza una misma raza. Otros grupos étnicos como los hispanos y los asiáticos son también más susceptibles.

En España, según el Sistema de Vigilancia para el Estudio de la Prevalencia de Enfermedades Reumáticas (EPISER) el LES tiene una prevalencia bastante alta, de 91 casos por 100000 personas, aunque las cifras difieren según las regiones.

1.2. ETIOPATOGENIA

En los pacientes con LES existe inicialmente una susceptibilidad genética a diversos factores externos que tendrá como resultado una producción anómala de autoanticuerpos que si bien al principio suele ser asintomática, finalmente dará lugar a la enfermedad clínicamente evidente.

(Arbuckle MR et al. N Engl J Med. 2003)

Los agentes etiológicos concretos se desconocen (Borchers AT et al. Autoimmun Rev 2010;9(5):A227-287), pero diferentes observaciones clínicas y epidemiológicas (Cervera R et al. Lupus 2009) permiten distinguir varios factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad:

1. *Factores genéticos.* La incidencia entre los familiares de los pacientes es mucho más elevada (10%) que en la población general. Pero también el hecho de que un 90% de pacientes con LES carezcan de antecedentes familiares da importancia a la influencia en la etiopatogenia del mismo de otros factores no genéticos. La mayoría de los genes susceptibles implicados en el desarrollo del LES se desconocen, pero sí se ha demostrado que al menos una docena de genes podrían estar implicados (Harley JB et al. Curr Opin Immunol 1998)

Existe una relación entre el sistema HLA y el LES. Así determinados haplotipos del sistema HLA (DR2, DR3 y B8) son más frecuentes entre los pacientes con LES. Por ejemplo, el DR3 aparece más en caucásicos, mientras

que el DR8 es más frecuente en hispanoamericanos y el DR2 en afroamericanos, chinos y japoneses (Reveille JD et al. Arthritis Rheum 1998)

También se han realizado diversos estudios para determinar las características del LES en pacientes gitanos. Una de las conclusiones que se obtuvieron fue que los pacientes de raza gitana con LES presentaban una mayor incidencia de síndrome antifosfolípido con complicaciones trombóticas y menor prevalencia de manifestaciones cutáneas (1. Ramal LM et al. Lupus 2004. 2. Ramal LM et al. Tissue Antigens 2001)

2. *Factores socio-económicos y ambientales.* El acceso a la sanidad es uno de los factores socioeconómicos más importantes y es el que podría contribuir, en parte, a explicar la mayor prevalencia de LES en la población negra de Estados Unidos (Reveille JD et al. Arthritis Rheum 1998).

Entre los factores ambientales se encuentran la radiación ultravioleta B y, en menor medida, la A, los agentes infecciosos, los productos químicos, los hábitos alimenticios y el estrés. De entre los agentes infecciosos destacan los virus, siendo el más implicado el virus de Epstein-Barr (1. James JA et al. Arthritis Rheum 2001. 2. Shoenfeld JG. Lupus 1995)

De los productos químicos que se han intentado relacionar con el LES se han investigado diversos, relacionados con la actividad laboral, el ocio y determinados hábitos como el tabaco o los tintes para el cabello, pero los resultados no son concluyentes (1. Hardy CI et al. Ann Rheum Dis 1998. 2. Jiménez-Alonso J et al. Lupus 2002)

En cuanto al estrés, en un trabajo realizado por Dobkin y cols con pacientes lúpicos se llegó a la conclusión de que existía un mayor nivel de estrés, peor apoyo social y mayores niveles de angustia en aquellas pacientes

con peor evolución física y psíquica (Dobking PL et al. Arthritis Care Res 1998). También Peralta y cols han relacionado el estrés crónico como posible desencadenante de brotes lúpicos y han descrito cómo el control del mismo podría ser de ayuda en el manejo clínico. (1. Peralta-Ramírez MI et al. Lupus 2006. 2. Peralta-Ramírez MI et al. Psychosom Med 2004. 3. Navarrete-Navarrete N et al. Psychother Psychosom 2010)

3. Factores hormonales. Se considera que los estrógenos predisponen a la aparición de la enfermedad. En diversos estudios con modelos animales se ha demostrado que los estrógenos exacerban la enfermedad (Kanda N et al. Arthritis Rheum 1998), si bien cada vez hay más evidencia de que se pueden administrar sin mayores riesgos a enfermos lúpicos.

La prolactina es otro de los factores hormonales a tener en cuenta en la etiopatogenia del LES, pues tiene implicaciones a nivel inmunomodulador. En un estudio se demostró que la hiperprolactinemia moderada estaba presente en los pacientes con LES y que además los niveles de prolactina se correlacionaban con la actividad clínica y serológica de la enfermedad (1. Jacobi AM et al. Lupus 2001. 2. Leanos-Miranda A et al. J Rheumatol 2001)

Otra relación a tener en cuenta es la existente entre el LES y el embarazo o los anticonceptivos orales (ACO). Es un tema controvertido. Mientras que en algunos trabajos, se sugiere que el LES puede activarse durante el embarazo y con tratamientos hormonales; en otros, se ha demostrado que la administración de ACO en pacientes lúpicas pueden tener indicaciones sin riesgo a exacerbación inmediata e importante de la enfermedad (1. Rampone A et al. Minerva Ginecol 2001. 2. Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J. Med Clin 2008)

4. *Factores inmunológicos.* Se produce un trastorno en la regulación de la inmunidad; en términos globales existe una disminución de la supresión por parte de los linfocitos supresores de manera que los linfocitos B producen una cantidad desmesurada de autoanticuerpos, que actuarían de forma específica frente a determinados antígenos (anticuerpos antiplaquetarios, anticuerpos antifosfolípidos) o bien formarían inmunocomplejos. El resultado final son las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la hipergammaglobulinemia, la síntesis de autoanticuerpos y la disminución de la función supresora.

Otras alteraciones que se han descrito son la formación de autoanticuerpos patógenos o el déficit de algunos factores del complemento. El sistema del complemento está compuesto por más de 30 proteínas dispuestas en el plasma y en la superficie de las células. (Walport MJ. N Engl J Med 2001). El complemento tiene dos funciones que son antagónicas, la inflamación y la antiinflamación, ésta última se realiza mediante el aclaramiento de los complejos inmunes que proceden de la circulación y los tejidos. Cuando el complemento falla, los materiales de desecho no pueden eliminarse y se acumulan, dando lugar a una respuesta inmune. Así, el déficit completo de C4a es un factor de riesgo para desarrollar LES (Welch TR et al. J Clin Immunol 1998) y el déficit de C1q, C1r, C1s y C4 se ha asociado con formas clínicas más graves del LES (1. Walport MJ et al. Immunobiol 1998. 2. Walport MJ. N Engl J Med 2001. 3. Molina H. Curr Opin Rheumatol 2002).

Se ha comprobado que niveles elevados de IL-10 se correlacionan con índices clínicos y serológicos de actividad lúpica, sobre todo con títulos elevados de anticuerpos anti-DNA, siendo por tanto una de las claves en la etiopatogenia del LES (Lauwerys BR, Houssiau FA. Lupus 1998)

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución de los pacientes con LES suele ser en brotes (Petri M et al. J Rheumatol 2009), intercalándose periodos de remisión con otros de intensa actividad. Se han identificado algunos factores que pueden desencadenar brotes, entre los que se encuentran algunos fármacos, los estrógenos, infecciones intercurrentes, rayos ultravioletas de la radiación solar y posiblemente el estrés físico y mental. (1. Cervera R et al. Medicine (Baltimore) 1993. 2. Peralta-Ramírez MI et al. Psychosom Med 2004)

1. Síntomas generales: los más frecuentes son la fiebre, anorexia, pérdida de peso y astenia. La fiebre puede llegar a aparecer en un 90% de los pacientes y puede variar de febrícula a fiebre elevada asociada a escalofríos, lo cual nos obliga al diagnóstico diferencial con enfermedades infecciosas. (1. Mills JA. N Engl J Med 1994. 2. Sabio JM, Hidalgo-Tenorio C et al. Diagnóstico diferencial. En: Lupus Eritematoso Sistémico, 2009)

2. Aparato locomotor: su afectación es la forma de presentación más frecuente, hasta en un 95% de los pacientes, fundamentalmente las artralgias, sobre todo en pequeñas articulaciones, de forma simétrica y con carácter transitorio. (Font J et al. Semin Arthritis Rheum 2004)

3. Manifestaciones cutáneo-mucosas: junto con las manifestaciones del aparato locomotor, son las más frecuentes, apareciendo hasta en un 70-80% de los pacientes. (Frances C. Rev Prat 1998). Las lesiones cutáneas específicas pueden ser la única manifestación de la enfermedad y se clasifican en lupus

eritematoso cutáneo crónico (LECC), lupus eritematoso cutáneo sugagudo (LECSA) y lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA). A lo largo de la evolución del LES pueden aparecer una gran variedad de lesiones cutáneas como fotosensibilidad, úlceras orales, exantema maculopapular, teleangiectasias, livedo reticularis, urticaria, púrpura vasculítica, nódulos subcutáneos, eritema poliformo, etc.

4. Afectación renal: la mayoría de los pacientes con LES presentan depósitos de inmunoglobulinas en los glomérulos, pero sólo entre un 30 y un 50% presentan nefritis clínica con proteinuria. La afectación renal condiciona un peor pronóstico en los enfermos con LES, ya que supone una causa mayor tanto de morbilidad como de mortalidad. (Cervera R et al. *Medicine (Baltimore)* 2003).

Es imprescindible la biopsia renal, para clasificar las distintas formas anatomopatológicas de afectación, según la OMS. Recientemente, fruto de una conferencia de consenso, se ha publicado una revisión de la clasificación de la nefropatía lúpica en 6 tipos (Weening JJ et al. *J Am Soc Nephrol* 2004): mesangial mínima (I), mesangial proliferativa (II), focal (III), difusa (IV), membranosa (V) y esclerosis avanzada (VI). La localización de los depósitos inmunitarios, el patrón histológico de la lesión renal y la actividad y cronicidad de las lesiones son útiles para predecir el pronóstico y elegir el tratamiento más adecuado.

5. Afectación hematológica: en la mayoría de los pacientes con LES activo está presente la anemia de trastornos crónicos o hemolítica. La leucopenia, sobre todo linfopenia, y la plaquetopenia también son frecuentes, aunque no suelen condicionar situaciones de gravedad. Las manifestaciones clínicas propias de

la presencia de anticoagulante lúpico (AL) o anticuerpos anticardiolipina (aCL) son la trombopenia, trombosis venosas o arteriales recidivantes, abortos de repetición y valvulopatías. Aproximadamente un 30% de los enfermos con LES tienen anticuerpos antifosfolipídicos (AL y aCL) y de éstos, un 30% o 40% desarrollan algunos de los síntomas previamente comentados, lo que se conoce como síndrome antifosfolipídico (SAF)

6. *Afectación neuropsiquiátrica*: las manifestaciones neuropsiquiátricas varían según las distintas series entre un 25% y un 91%. (Brey RL et al. Neurology 2002). Se ha descrito a nivel neurológico crisis convulsivas, migraña, hemiplejía, parálisis de pares craneales, mielitis, corea y meningitis aséptica. El llamado síndrome orgánico cerebral consiste en la combinación de convulsiones, trastornos psiquiátricos y otras manifestaciones del sistema nervioso central. Se han implicado recientemente en dicho síndrome a los anticuerpos antifosfolipídicos como mecanismo patogénico del mismo.

7. *Afectación cardiopulmonar y vascular*: la *pericarditis* es la manifestación más frecuente del lupus cardiaco (Moder KG et al. Mayo Clin Proc 1999), apareciendo en un 40% de los enfermos con LES, aunque sólo ocasionalmente produce taponamiento. La *pericarditis* constrictiva es muy rara. La *miocarditis* puede causar arritmias, muerte súbita e insuficiencia cardiaca, pero es menos frecuente. En cuanto a la *insuficiencia valvular*, casi siempre es aórtica o mitral siendo una secuela poco frecuente de la *endocarditis de Libman Sachs*, pudiendo ser una fuente de émbolos cerebrales. Este síndrome se asocia con frecuencia al SAF.

La *trombosis* puede afectar a vasos de cualquier calibre. La vasculitis puede ser la responsable de fenómenos vasculares en algunas ocasiones, pero cada vez está más demostrado que la presencia de aCL y AL son los responsables más importantes. (Amigo MC et al. Baillieres Clin Rheumatol 1998).

La *pleuritis y los derrames pleurales* son frecuentes en la enfermedad lúpica (Murin S et al. Clin Chest Med 1998). La *neumonitis lúpica* se manifiesta como disnea, fiebre y tos y en la radiografía de tórax son frecuentes los infiltrados difusos con áreas de atelectasia segmentaria. La *neumonitis intersticial* es rara, pero es importante sospecharla en la fase inflamatoria inicial, ya que si evoluciona a la fase de fibrosis la respuesta al tratamiento es prácticamente nula.

8. *Afectación gastrointestinal*: son menos conocidas, debido a su baja frecuencia. Las *úlceras orales* son una manifestación común en el LES y es uno de los criterios de clasificación de la ACR para esta enfermedad. La afectación del hígado en el LES se produce en un 15-20% de los casos. La manifestación de peor pronóstico es la *vasculitis intestinal*, que puede llegar a producir una perforación intestinal. (Baily M et al. Gastroenterology Clin North Am 1998)

9. *Afectación ocular*: puede afectar a cualquier estructura. El *síndrome seco* se debe en ocasiones a la coexistencia de un síndrome de Sjögren asociado. La *vasculitis retiniana* es la manifestación más grave, pudiendo evolucionar a ceguera en un corto periodo de tiempo, por lo que requiere de un tratamiento inmunosupresor agresivo y precoz. (Jiménez-Alonso J et al. Ann Rheum Dis 2002)

1.4. DATOS DE LABORATORIO

La presencia de anticuerpos antinucleares (ANAs) en pacientes con manifestaciones clínicas sugerentes de LES, confirma prácticamente el diagnóstico, (Evans J. Clin Chest Med 1998) pero la positividad de los ANAs no es específico para el LES, ya que pueden existir ANAs, aunque en título bajo, en personas sanas, aumentando la frecuencia con la edad. También pueden existir ANAs positivos en otras enfermedades autoinmunes, enfermedades virales agudas, procesos inflamatorios crónicos, procesos neoplásicos y con la toma de diversos fármacos. Por tanto, unos ANAs positivos apoyan el diagnóstico de LES, pero no son específicos. En cambio, su negatividad hace que el diagnóstico sea improbable.

Por inmunofluorescencia se observan varios patrones, de los cuales el más específico de LES es el homogéneo con refuerzo periférico, que refleja la presencia de anti-DNAn. Los anti-DNAn son muy específicos del LES, apareciendo en un 40-70% de los casos y es muy raro encontrarlos en otras enfermedades autoinmunes. Su presencia a títulos elevados unido al consumo de complemento (fracciones C3 y C4) suele correlacionarse con la actividad clínica de la enfermedad y sobre todo sugerir la existencia de una nefropatía incipiente o establecida (Blatt NB, Glick GB. Pharmacol Ther 1999)

Los anticuerpos extraíbles del núcleo (anti-ENAs) son muy frecuentes en las enfermedades autoinmunes. Están dirigidos frente a antígenos nucleares y citoplasmáticos solubles, que corresponden a proteínas no histonas y complejos ARN-proteína (RNP). Dentro de este grupo se incluyen varias

estructuras antigénicas diferentes (Sm, RNP, Ro, La). Aparecen entre un 10% y un 40% de los pacientes con LES. Los anti-SM son más específicos del LES, pero se detectan solamente en un 30% de los pacientes. Los anti-Ro se relacionan con lupus eritematoso cutáneo subagudo y lupus neonatal. Los anti-histona se relacionan con el lupus inducido por fármacos.

Entre otros datos menos específicos que nos pueden aportar las pruebas de laboratorio están el factor reumatoide (FR) que puede ser positivo hasta en un 30% de pacientes y la velocidad de sedimentación (VSG), que se eleva en las fases de actividad. La proteína C reactiva (PCR) puede aumentar a veces en las fases de actividad y en pacientes con artropatía de Jaccoud y serositis, pero si son elevados debe hacernos sospechar infecciones bacterianas (Mirzayan MJ et al. Rheumatology 2000). También puede aparecer anemia, leucopenia, linfopenia, hipergammaglobulinemia policlonal y elevación de la β -2-microglobulina. En el sedimento de orina podemos encontrar diferentes alteraciones (hematuria, proteinuria...) en el caso de nefritis o infecciones de orina.

1.5. DIAGNÓSTICO

En 1971 se establecieron unos criterios clasificadores de LES por parte de un grupo de expertos de la “American Rheumatism Association” (ARA) - actualmente “American College of Rheumatology” (ACR)- modificados en 1982, en los que se incluyen criterios clínicos e inmunológicos. Finalmente, en 1997, el “Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the ACR” con la aprobación del “Council on Research and the Board of Directors” revisó estos criterios (Hochberg MC. Arthritis Rheum 1997). Los pacientes con cuatro o más de estos criterios presentan una sensibilidad del 97% y una especificidad del 98% para clasificarlos como LES.

Es importante remarcar que se trata de criterios útiles básicamente para la clasificación de los enfermos con la finalidad de incluirlos en estudios científicos, pero que no deben reemplazar el proceso diagnóstico y terapéutico en la actividad clínica diaria. Los pacientes que presentan algunas manifestaciones habituales del LES, pero que no reúnen 4 criterios de la ACR para la clasificación de esta enfermedad, sin que por ello el proceso que padecen deje de ser un LES, se han definido como LES probable o LES-like.

(Asherson RA et al. J Rheumatol 1991).

TABLA 1. Criterios de la ACR de 1982 revisados en 1997 para la clasificación de LES.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
1. Eritema malar (eritema fijo, plano o elevado sobre los pómulos)
2. Lupus discoide (placas elevadas de eritema con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular, a veces se observan cicatrices atróficas)
3. Fotosensibilidad (eritema provocado por la exposición a la luz ultravioleta)
4. Úlceras orales (deben ser observadas por un médico)
5. Artritis (no erosiva, con afectación de 2 o más articulaciones periféricas)
6. Serositis (pleuritis o pericarditis confirmada con ECG, roce o signos de derrame pleural o pericárdico)
7. Enfermedad renal (proteinuria >0.5 g/24 horas o 3 o más cilindros celulares o hemáticos)
8. Alteraciones neurológicas (psicosis o convulsiones sin ninguna otra causa que las justifique)
9. Alteraciones hematológicas [anemia hemolítica o leucopenia (< 4000 en dos o más ocasiones) o linfopenia (< 1500 en dos o más ocasiones) o trombopenia ($< 100000/\text{mm}^3$), después de descartar daño iatrogénico por medicamentos]
10. Alteraciones inmunológicas [presencia de anti-DNAs, anti-Sm y/o anticuerpos antifosfolípidos (AL y ACA)].
11. Anticuerpos antinucleares (ANAs) positivos a título elevado por inmunofluorescencia directa u otro método, no debido a fármacos

El LES es una enfermedad que cursa en forma de brotes, que se definen según unos índices de actividad, entre los que está el SLEDAI, que es uno de los más usados en investigación (Bombardier C et al. Arthritis Rheum 1992). La puntuación se tiene en cuenta cuando el enfermo presenta estos síntomas en el momento de la visita o en los 10 días precedentes a la misma.

TABLA 2. Índice de actividad del LES (SLEDAI)

PESO	DESCRIPTOR	DEFINICIÓN
8	Epilepsia	Inicio reciente. Excluir causas metabólicas, por infecciones o por consumo de medicamentos.
8	Psicosis	Capacidad alterada para la actividad normal debido a problemas en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, pensamiento ilógico, comportamiento catatónico, desorganizado. Excluir uremia o consumo de fármacos como causa.
8	Síndrome Cerebral Orgánico	Funciones mentales alteradas (orientación, memoria u otras funciones intelectuales). De inicio rápido y rasgos clínicos fluctuantes. Incluye problemas de consciencia, capacidad reducida de concentración y de atención mantenida, más al menos dos de los siguientes hechos: habla incoherente, insomnio o somnolencia de día, actividad psicomotriz

		aumentada o disminuida. Excluir causas metabólicas, por infecciones o por consumo de medicamentos.
8	Alteraciones Visuales	Cambios en la retina, cuerpos citoides, hemorragias en la retina, exudado seroso o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o consumo de fármacos.
8	Afectación del nervio craneal	Nuevo inicio de neuropatía sensorial o motora que implique nervios craneales.
8	Cefalea Lúpica	Severa y persistente; puede ser migrañosa, pero no debe responder a analgésicos narcóticos.
8	ACV	Nuevo hecho de accidente cerebrovascular. Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Úlcera, gangrena, nódulos de los dedos blandos, infarto periungueal, hemorragias, biopsia o angiograma de vasculitis.
4	Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación
4	Miositis	Debilidad/dolor de músculos proximales, asociado con valores elevados de creatina fosfoquinasa/aldolasa o cambios del electromiograma o biopsia que lo demuestre.
4	Cilindros Urinarios	Hemo-granulares o cilindros de eritrocitos
4	Hematuria	> 5 eritrocitos por campo. Excluir nefrolitiasis,

		infección u otras causas.
4	Proteinuria	> 0.5 mg/24 horas. Nuevo inicio o aumento reciente de más de 0.5 mg/24 horas.
4	Piuria	> 5 leucocitos por campo. Excluir infección.
2	Rash	De nuevo inicio o recurrencia (tipo inflamatorio)
2	Alopecia	De nuevo inicio o recurrencia, pérdida de pelo difusa, por zonas o anormal.
2	Úlceras Mucosas	De nuevo inicio o recurrencia de aftas orales o nasales.
2	Pleuresía	Dolor pleurítico con efusión pleural o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes hechos: roce, efusión o confirmación por electrocardiograma.
2	Complemento Bajo	Descenso de CH50, C3 ó C4 por debajo de los límites normales.
2	Aumento de unión a ADN	> 25% de unión mediante el ensayo de Farr o rango anormal en las pruebas de laboratorio.
1	Fiebre	> 38 ° C. Excluir infecciones.
1	Trombopenia	< 100000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	< 3000 leucocitos/mm ³ . Excluir el consumo de fármacos como causa.

Por otro lado, el LES puede provocar un daño corporal, definido como aquel cambio no reversible que está relacionado con inflamación activa, ocurre desde el principio de la enfermedad, se determina mediante valoración clínica y está presente durante al menos 6 meses. Para que cada episodio repetido puntúe 2 veces deben transcurrir 6 meses entre los mismos. El daño corporal se mide por el índice SLICC/ACR (Gladman DD et al. Arthritis Rheum 1997)

TABLA 3. Índice de daño corporal de la ACR para el LES

ÍTEM	PUNTUACIÓN
OCULAR:	
- Cataratas	1
- Cambios retinales o atrofia óptica	1
NEUROPSIQUIÁTRICO:	
- Alteraciones cognitivas (déficit de memoria, dificultad con el cálculo o concentración, dificultad para hablar o escribir) o psicosis mayor.	1
- Epilepsia que requiere terapia durante 6 meses.	1
- Accidente cerebrovascular (puntuar 2 si aparece más de una vez).	1 (2)
- Neuropatía craneal o periférica (excluir óptica)	1
- Mielitis transversa	1
RENAL:	
- Tasa de filtración glomerular < 50 %	1
- Proteinuria > 3.5 g/24 h	1

- Enfermedad renal de estado final (diálisis, trasplante)	3
PULMONAR:	
- Hipertensión pulmonar	1
- Fibrosis pulmonar	1
- Reducción pulmonar	1
- Fibrosis pleural	1
- Infarto pulmonar	1
CARDIOVASCULAR:	
- Angina o bypass coronario	1
- Infarto de miocardio (puntuar 2 si aparece más de 1 vez)	1 (2)
- Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
- Enfermedad valvular	1
- Pericarditis de más de 6 meses o pericardiectomía	1
VASCULAR PERIFÉRICO:	
- Claudicación de más de 6 meses	1
- Pérdida de tejidos menores (ej: pulpejos de los dedos)	1
- Pérdida de tejidos mayores (ej: dedos, miembros) (Puntuar 2 si aparece más de una vez)	1 (2)
- Trombosis venosa con edema, úlcera o estasis venosa	1
GASTROINTESTINAL:	
- Infarto o resección del duodeno, bazo, hígado o vesícula biliar (puntuar 2 si aparece más de una vez)	1 (2)

- Insuficiencia mesentérica	1
- Peritonitis crónica	1
- Constricción o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1
MUSCULOESQUELÉTICO:	
- Debilidad o atrofia muscular (en la exploración clínica)	1
- Artritis deformante o erosiva (incluyendo deformidades reductibles; excluyendo necrosis avascular)	1
- Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (Rx), excluyendo necrosis avascular	1
- Necrosis avascular (por imagen) (Puntuar 2 si más de una)	1 (2)
- Osteomielitis (clínica + cultivos)	1
PIEL:	
- Alopecia crónica cicatricial	1
- Cicatrices extensas fuera del cuero cabelludo y pulpejos	1
- Úlcera cutánea (excluyendo trombosis) > de 6 meses	1
INSUFICIENCIA GONADAL PREMATURA (amenorrea secundaria, antes de los 40 años)	1
DIABETES (que precise tratamiento)	1
CÁNCER (excluida la displasia) (Puntuar 2 si es en más de una localización)	1 (2)

1.6. TRATAMIENTO

El objetivo principal en el tratamiento del LES lo constituye el control de la enfermedad, de las secuelas de la misma y el manejo con los tratamientos utilizados, así como el control de los efectos secundarios de dichos tratamientos. Los corticoides, los antipalúdicos y los inmunosupresores son el tratamiento fundamental en el LES y están contribuyendo a mejorar su pronóstico (Benedek T. Lancet 1998)

La principal dificultad en la elección del tratamiento se debe a la variabilidad clínica que existe en esta enfermedad. Además tampoco hay un número muy elevado de estudios controlados, bien diseñados, con un número suficiente de pacientes estudiados a largo plazo. Así, las recomendaciones terapéuticas se basan en estudios abiertos no controlados, con escaso número de pacientes y en la experiencia de los propios clínicos que se ocupan de estas patologías. (1. Bevrá HH. Tratamiento del Lupus eritematoso sistémico. En: Kelley Tratado de Reumatología 2005. 2. Font J et al. En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas 2006)

Debido a que se trata de una enfermedad crónica con requerimientos prolongados de corticoides, ha de buscarse la dosis mínima que permita controlar los síntomas y que minimice los efectos secundarios y limitar su uso a aquellas manifestaciones no controlables mediante otros tratamientos no tóxicos (dosis mínima eficaz).

El embarazo en una paciente lúpica debería ser convenientemente planificado. Se puede recomendar cuando la enferma tenga periodos más o menos prolongados de inactividad o cuando hay un aceptable control del LES,

suspendiendo los fármacos teratógenos, estando permitidos la hidroxicloroquina, azatioprina y prednisona.

Son fundamentales las *medidas y recomendaciones generales* tales como:

- Correcta y completa información a los pacientes
- Recomendar en los brotes clínicos, reposo, las horas de sueño adecuadas o evitar cualquier situación de cansancio físico o psíquico.
- Evitar la exposición a los rayos UVA: uso de cremas de protección solar durante todo el año.
- Ejercicio aeróbico moderado
- Evitar sobrepeso. Seguir una dieta equilibrada, rica en frutas y verduras frescas, pescados y evitar las grasas saturadas.
- Prohibición del consumo de tabaco. Permitido consumo ligero de bebidas alcohólicas.
- Prevención o tratamiento de la osteoporosis: Vitamina D + Calcio ± bifosfonatos, cuando proceda.
- El tratamiento hormonal sustitutivo y el uso de anticonceptivos orales debe hacerse con precaución.
- Vacunas adecuadas
- Uso permitido de tintes para el pelo.

Entre el *tratamiento farmacológico* (1. Font J et al. En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas 2006. 2. Elbirt D et al. Clin Dermatol 2010) **a señalar en grandes rasgos:**

1. AINES: para tratar síntomas tales como las artralgias, artritis, mialgias, fiebre, astenia, serositis... Los que más se utilizan son la indometacina, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y dexketoprofeno trometamol. Atención a la protección gástrica con omeprazol, sobre todo en pacientes con factores de riesgo como ulcus gastroduodenal, edad > 65 años o tratamiento conjunto con corticoides. La indometacina se ha demostrado como el AINE más eficaz en el tratamiento de serositis, pero también es el que produce más efectos secundarios. El uso de ibuprofeno se ha relacionado con el desarrollo de meningitis aséptica en pacientes lúpicos, aunque también se ha descrito con otros AINEs.

2. ANTIPALÚDICOS: la hidroxicloroquina está indicada para el tratamiento de manifestaciones cutáneas, artritis y astenia. Siguen siendo uno de los fármacos más empleados, dada su eficacia en las manifestaciones leves o moderadas y habiéndose demostrado su capacidad para prevenir brotes. Además son eficaces como ahorradores de corticoides. También se ha demostrado su buena tolerancia general y ocular, aunque en nuestra serie de pacientes, hemos descrito una incidencia significativa de prurito acuagénico-like, tanto con cloroquina como con hidroxicloroquina. Han mostrado un efecto fotoprotector, ciertos beneficios sobre el metabolismo lipídico y un posible

efecto antitrombótico (Shinjo SK, Bonfa E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62(3):855-862). Por todo esto, la práctica totalidad de los pacientes con LES deberían tomar antipalúdicos, salvo los que presenten indicios de retinopatía o los que no los toleren. El principal efecto secundario es la toxicidad retiniana, relacionada principalmente con la cloroquina y con la dosis acumulada, por lo que se deben realizar controles oftalmológicos periódicos. También puede producir toxicidad neuromuscular y rash cutáneo. (1. Jiménez-Alonso J et al. *Arthritis Rheum* 1998. 2. Jiménez-Alonso J, Sabio JM et al. Antipalúdicos en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. En: *Lupus eritematoso sistémico* 2002. 3. Jiménez-Alonso J et al. *Rev Clin Esp* 2004).

3. **CORTICOIDES:** a bajas dosis se utilizan para aquellas manifestaciones que no pueden ser controladas con tratamientos menos agresivos, como la artritis o la serositis. A dosis altas se utilizan para la afectación difusa del SNC, la glomerulonefritis proliferativa, la afectación pulmonar, la anemia hemolítica autoinmune y la trombocitopenia grave. El uso de bolos de corticoides a dosis muy altas se utiliza en pacientes con enfermedad grave activa. Su principal inconveniente son los efectos secundarios como dislipemia, hiperglucemia, HTA, acné, hirsutismo, hábito cushingoide, aumento de peso, osteoporosis, euforia, miopatía, etc.

Los más utilizados son prednisona y prednisolona. Al iniciar un tratamiento corticoideo y siempre que se prevea que va a ser prolongado se debe realizar profilaxis de la osteoporosis con calcio elemento junto a vitamina D.

No existe una dosis estándar para todos los pacientes lúpicos, sino que ésta ha de individualizarse en cada caso. Es imprescindible buscar la dosis mínima necesaria para mantener controlado al paciente (dosis mínima eficaz). Incluso

se deberían suspender en los casos de LES leve que puedan controlarse con antipalúdicos y/o AINEs, o en los que permanecen inactivos durante largos periodos de tiempo. Ésta no debería exceder de 7.5-10 mg diarios en los tratamientos prolongados. En caso de requerir una dosis superior debería asociarse un fármaco inmunosupresor ahorrador de corticoides. El descenso de la dosis de corticoides deberá ser paulatino: más rápido en las dosis mayores instauradas recientemente y más lento cuando nos acerquemos a la dosis mínima eficaz o en tratamientos más prolongados. En ningún caso se suspenderá de forma brusca un tratamiento corticoide prolongado (aún con dosis bajas o moderadas) por el riesgo de provocar una insuficiencia suprarrenal. Incluso los pacientes que reciben tratamientos prolongados con corticoides a dosis bajas deberían incrementar la dosis en situaciones de estrés importante (infecciones, estrés...) para evitar que se produzca una insuficiencia suprarrenal.

4. INMUNOSUPRESORES: para pacientes con afectación grave o que requieran aproximadamente más de 7.5 mg/día de prednisona. El más utilizado es la ciclofosfamida en la glomerulonefritis proliferativa difusa. Con la ciclofosfamida son esperanzadores los resultados que se están obteniendo en diversos estudios, innovadores en cuanto a la reducción de dosis y por tanto de sus efectos secundarios; se ha ensayado con eficacia en el tratamiento precoz de la fibrosis pulmonar del LES y en otras formas clínicas severas. El metotrexato se emplea sobre todo en la afectación articular persistente y en la cutánea y en aquellos pacientes con curso clínico moderadamente agresivo, excluyendo afectación del sistema nervioso central o renal.

5. ANTICOAGULANTES O ANTIAGREGANTES: para las manifestaciones trombóticas o abortos de repetición asociados a la presencia de síndrome antifosfolípido.

6. DIÁLISIS O TRASPLANTE RENAL: en las fases avanzadas de la afectación renal, cuando las lesiones histológicas se hayan hecho crónicas y no reversibles, y se haya alcanzado la insuficiencia renal terminal.

7. NUEVOS TRATAMIENTOS EN EL LES:

a. *Dehidroepiandrosterona (DHEA) o Prasterona (en USA)*: en un estudio multicéntrico y bien controlado, la DHEA demostró mejorar o estabilizar la enfermedad en mujeres con lupus activo leve-moderado, y mejoró las mialgias y la estomatitis oral significativamente respecto a placebo. Podría ser eficaz como ahorrador de corticoides. Asimismo, descendió los niveles de HDL-c, triglicéridos y C3. El hirsutismo y el acné leves fueron los principales efectos secundarios y están condicionando la generalización de su uso.

b. *Anticuerpos anti-TNF α* : la evidencia disponible de la eficacia y de la seguridad de estos fármacos proceden de la comunicación de casos aislados y de series y estudios abiertos con un número pequeño de pacientes. Los resultados obtenidos sugieren que los anticuerpos anti-TNF α podrían disminuir la actividad de la enfermedad, mostrándose útiles en el control de la artritis resistente a otros tratamientos y en la reducción de la proteinuria en pacientes con nefritis lúpica. Por el contrario, se ha observado un aumento de los niveles de ANAs y de anti-DNAn, cuya significación clínica está todavía por determinar.

Como sucede con los pacientes con artritis reumatoide, los anti-TNF α podrían favorecer la aparición de infecciones.

c. Rituximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra el receptor CD20 de los linfocitos B. Se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la anemia hemolítica, alteración del SNC, nefritis lúpica y en vasculitis, si bien estos resultados se basan en casos aislados y en series cortas (Lattef A. Curr Opin Rheumatol 2010)

d. LJP 394: es un oligonucleótido tolerágeno que actúa disminuyendo los niveles de anti-DNA. En un subgrupo de pacientes con nefritis lúpica, niveles elevados de anti-DNA y una alta afinidad de LJP 394 por estos anticuerpos, se ha demostrado una mejor calidad de vida y una tendencia a presentar menos brotes renales. Hay algunos estudios controlados, pero su eficacia-tolerancia aún está por definir.

e. Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas: los estudios realizados incluyen un número escaso de pacientes con manifestaciones severas y que no respondían al tratamiento estándar. Los pacientes suelen mostrar una reducción de la actividad de la enfermedad, observándose una mejoría de las funciones renal, pulmonar y cerebral, y un descenso de los niveles de ANA y anti-DNA. La mortalidad es significativa (en torno a un 13%) así como la morbilidad (infecciones). La inmunoblación con dosis altas de ciclofosfamida y de factores estimulantes de formación de colonias (G-CSF), pero sin trasplante de células madre, ha demostrado también un efecto beneficioso en pacientes lúpicos resistentes al tratamiento con corticoides, siendo la mortalidad menor. Es necesario conocer su eficacia/riesgos en más estudios y si los beneficios son prolongados en el tiempo. (1. Burt RK et al. JAMA 2006. 2.

Kötter I et al. Z Rheumatol 2008)

8. CONTRACEPCIÓN EN EL LES: En los últimos años se han producido una serie de cambios con respecto a la terapia hormonal, cuyo uso en pacientes con LES ha sido controvertido. Así en los años 90 se contraindicaban los anticonceptivos orales (ACOs) en pacientes con LES, pero esta contraindicación no se basaba en una evidencia directa reproducible. Dada la necesidad de una contracepción eficaz en algunas enfermas con LES, por razones de actividad de la enfermedad y/o tratamientos con fármacos potencialmente teratógenos, la indicación de métodos anticonceptivos siempre ha planteado una dificultad; así los métodos de barrera y los basados en el ciclo son deficitarios y los ACOs se asociaban a peor evolución del LES. Sin embargo, más recientemente se ha reevaluado la utilización de preparados hormonales en enfermas de LES en diferentes estudios y la contraindicación para su uso ya no es tan definitiva. Existe mayor experiencia en cuanto al perfil de seguridad de los estrógenos, según diferentes estudios en los que se ha evaluado el riesgo/beneficio de esta terapia, no sólo como método anticonceptivo eficaz, sino como tratamiento sustitutivo en la menopausia y como inductor de la ovulación (C. Hidalgo-Tenorio, J. Jiménez-Alonso. Med Clin (Barc). 2008).

2. SÍNDROME METABÓLICO

2.1. INTRODUCCIÓN

La obesidad, fundamentalmente la abdominal, está relacionada con resistencia a los efectos de la insulina, con la consiguiente hiperinsulinemia e hiperglucemias asociadas, las cuales podrían conducir a disfunción endotelial, alteraciones del perfil lipídico, HTA e inflamación vascular, todos promotores del desarrollo de enfermedad arteriosclerótica cardiovascular (1.Reaven GM. Diabetes 1988. 2. DeFronzo RA, Ferrannini E. Diabetes Care 1991. 3. Lindsay RS, Howard BV. Curr Diab Rep 2004). La importancia de la resistencia a la insulina como factor de riesgo coronario y, en general, cardiovascular se informó por primera vez en 1998 y el conjunto de manifestaciones que se producen como resultado de la alteración de la acción a la insulina se denominó SÍNDROME X (Reaven GM. Diabetes 1988). La “Adult Treatment Panel III (ATP III)” (Executive Summary. JAMA 2001) informó en 2001 de la importancia como factor de riesgo cardiovascular de un conjunto de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos denominándolo SÍNDROME METABÓLICO (SM), cuyo diagnóstico debe basarse en la presencia de al menos tres de los siguientes puntos:

- a. *Obesidad abdominal*: definida como perímetro de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres
- b. *Triglicéridos* \geq 150 mg/dl
- c. *HDL colesterol* < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres
- d. *Tensión arterial* \geq 130/85 mmHg

- e. *Glucosa en ayunas alterada* (glucosa plasmática en ayunas entre 100-125 mg/dl) o *diabetes mellitus*.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ya había propuesto una definición diferente en 1998 (Alberti KG, Zimmet PZ. Diabet Med 1998), según la cual el diagnóstico de SÍNDROME METABÓLICO requiere:

- a) *Hiperinsulinemia* (medida como hiperinsulinemia asociada a disminución del almacenamiento de glucosa por debajo del cuartil 25 de la población estudiada) o *glucosa en ayunas alterada* (glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl) o *intolerancia oral a la glucosa* (glucosa plasmática 2 horas después de sobrecarga oral con 75 mg de glucosa 140-199 mg/dl) o *diabetes mellitus tipo 2*.

Y al menos dos de los siguientes:

- b) *Obesidad abdominal*: definida como relación cintura-cadera > 0.90 en hombres, > 0.85 en mujeres o IMC \geq 30.
- c) *Dislipemia*: definida como triglicéridos \geq 150 mg/dl o HDL-colesterol < 35 mg/dl en hombres y > 39 mg/dl en mujeres.
- d) *Tensión arterial* \geq 140/90 mmHg o toma de tratamiento antihipertensivo.
- e) *Microalbuminuria* (excrección de albúmina > 20 μ g/min o > 30 mg/dl/24h)

Tanto la OMS como la ATP III implícitamente incluyen en su definición de SM la diabetes tipo 2. Pero no todos los expertos están de acuerdo en que

la diabetes debería formar parte de la definición, pues uno de los objetivos de este síndrome es identificar sujetos con alto riesgo de desarrollar diabetes.

SM-OMS	SM-NCEP III	SM-IDF
- Resistencia a la insulina o - Glucosa en ayunas alterada o - Intolerancia oral glucosa o - DM tipo 2 (CRITERIO OBLIGADO) + al menos 2 de los siguientes:	Al menos 3 de los siguientes	Obesidad central (Europa): - cintura hombres ≥ 94 cms - cintura mujeres ≥ 80 cms (CRITERIO OBLIGADO) + al menos 2 de los siguientes:
Obesidad abdominal: - Índice CC > 0.90 ♂, > 0.85 ♀ - IMC ≥ 30	Glucosa en ayunas alterada o DM tipo 2	Glucosa en ayunas alterada o DM tipo 2
Dislipemia: - Triglicéridos ≥ 150 o - HDL < 35 ♂, < 39 ♀	HDL colesterol - < 40 en hombres - < 50 en mujeres	HDL colesterol - < 40 en hombres - < 50 en mujeres o - tto hipolipemiente
	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tto hipolipemiente.
Hipertensión arterial: - PA $\geq 140/90$ mmHg	PA $\geq 130/85$ mmHg	PA $\geq 130/85$ mmHg o tto antihipertensivo
Microalbuminuria: > $20 \mu\text{g}/\text{min}$ o > $30 \text{ mg}/\text{dl}/24\text{h}$	Obesidad abdominal: - cintura hombres > 102 cms - cintura mujeres > 88 cms	

El SM ha sido reconocido como un estado protrombótico y proinflamatorio, asociado con niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6) e inhibidor del plasminógeno elevado (PAI-1) (1. Ridker PM et al. Circulation 2003. 2. Festa A et al. Circulation 2000. 3. Festa A et al. Diabetes 2002. 4. Pradhan AD et al. JAMA 2001. 5. Hu FB et al. Diabetes 2004). Tanto marcadores inflamatorios como protrombóticos se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 (1. Ridker PM et al. Circulation 2003. 2. Festa A et al. Diabetes 2002. 3. Pradhan AD et al. JAMA 2001. 4. Hu FB et al. Diabetes 2004)

En 2005 la Federación Internacional de Diabetes (IDF) propuso una nueva definición de SM, de tal modo que pueden ser diagnosticados como tales aquellos que cumplan con los siguientes criterios:

1. *Obesidad central*: definida como aumento de perímetro de cintura por encima de un valor establecido según la región considerada. En Europa, se considera obesidad central cuando el perímetro de cintura es ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres.

Y al menos dos de los siguientes criterios:

2. *Triglicéridos* ≥ 150 mg/dl o aquellos sujetos con tratamiento hipolipemiente.
3. *HDL-colesterol* < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o aquellos sujetos con tratamiento hipolipemiente.
4. *Tensión arterial* $\geq 130/85$ mmHg o sujetos con tratamiento antihipertensivo.
5. *Glucosa en ayunas* ≥ 100 mg/dl o estar diagnosticado previamente de diabetes mellitus tipo 2.

De este modo, la obesidad central (abdominal) independientemente asociada con cada uno de los componentes del SM, incluyendo la resistencia a la insulina (1.Carr DB et al. Diabetes 2004. 2. Nakamura T et al. Atherosclerosis 1994. 3. Bonora E et al. Diabetes 1998. 4. Nesto RW. Rev Cardiovasc Med 2003. 5. Pouliot MC et al. Am J Cardiol 1994), es un pre-requisito para el diagnóstico y se tienen en cuenta diferencias en función de la raza. Así, la resistencia a la insulina, difícil de medir en la práctica clínica diaria no es un requerimiento esencial.

La ventaja que presentan los criterios de la ATP III y de la IDF respecto a los de la OMS es que son mucho más fáciles de aplicar al no requerir pruebas diagnósticas complejas, siendo más útiles en la realización de estudios poblacionales. Pero uno de sus inconvenientes es que identifican con menor precisión a los pacientes con resistencia a la insulina.

2.2. PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO Y FACTORES DE RIESGO

La prevalencia del SM, según los criterios de la ATP III de 2001, fue evaluada en 8814 adultos de EEUU con edades comprendidas entre los 20 y 89 años, que participaron en el “Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (Ford ES et al. JAMA 2002). La prevalencia fue de un **24%**, con un incremento dependiente de la edad (la prevalencia era superior al 40% en sujetos mayores de 60 años); también hubo diferencias en función de la raza. Aparte de la raza y edad, otros muchos factores se asociaron con un aumento de riesgo de SM:

1. *El incremento de peso es el principal factor de riesgo. En NHANES III, el SM era de un 5% en sujetos con peso normal, un 22% en sujetos con sobrepeso y un 60% en los obesos (Park. Arch Intern Med 2003).*

2. *Situación post-menopáusica, hábito tabáquico, bajo nivel educativo, dieta rica en hidratos de carbono e inactividad física (Park YW et al. Arch Intern Med 2003)*

3. *Historia familiar de síndrome metabólico y factores genéticos (1.Park YW et al. Arch Intern Med 2003. 2. Pankow JS et al. Diabetes Care 2004. 3. Mills GW et al. Diabetología 2004. 4. Meigs JB et al. Diabetes 2002. 5. Panhuysen CI et al. Diabetología 2003)*

En España, no hay demasiados datos respecto a prevalencia de SM. El registro MESYAS (Metabolic Syndrome In Active Subjects) realizó un estudio entre 7256 trabajadores y encontró que la prevalencia de SM fue del **10.2%** (Alegria E et al. Rev Esp Cardiol. 2005). De forma global, puede decirse que la prevalencia de SM en España se sitúa entre un 12% y 30% según cual sea la población estudiada.

2.2.1. SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

Estudios observacionales prospectivos demuestran una fuerte asociación entre SM y desarrollo de DM tipo 2 (1.Hanson RL et al. Diabetes 2002. 2. Resnick HE et al. Diabetes Care 2003. 3. Klein BE et al. Diabetes Care 2002. 4. Sattar N et al. Circulation 2003). El SM aumenta el riesgo relativo de incidencia de DM 2.1 veces según la definición de la ATP III y 3.6 veces según la definición de la OMS. La diferencia radica en la importancia de la resistencia a la insulina (una característica requerida por la definición de la OMS) en la patogénesis de la DM tipo 2.

En pacientes con SM también existe mayor prevalencia de lesiones de órganos diana como el corazón (hipertrofia ventricular izquierda) o el riñón (microalbuminuria), lo que unido a un estado protrombótico y proinflamatorio, predispone a un mayor riesgo cardiovascular (1. Ridker PM et al. Circulation 2003. 2. Festa A et al. Circulation 2000. 3. Festa A et al. Diabetes 2002)

2.2.2. SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Como ya se ha mencionado, el SM es un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (Bonora E et al. Diabetes Care 2003), particularmente para las mujeres (Iglseeder B et al. Stroke 2005), y esto parece que podría relacionarse con un riesgo cardiovascular adicional mayor del que se obtiene de la suma de los distintos componentes del SM (Sundström J et al. BMJ 2006), aunque la magnitud de esta asociación es mucho más pequeña que para la DM, como muestran numerosos estudios (1. Klein BE et al. Diabetes Care 2002. 2. Sattar N et al. Circulation 2003. 3. Lakka HM et al. JAMA 2002. 4. Bonora E et al. Diabetes Care 2003. 5. Girman CJ et al. Am J Cardiol 2004. 6. Kip KE et al. Circulation 2004). Sin embargo hay otros estudios según los cuales el SM no supondría un riesgo cardiovascular adicional al que ya se obtiene sumando sus diferentes componentes por separado. (Iribarren C et al. J Am Coll Cardiol. 2006)

La dislipemia aterogénica, incluida en el SM, describe la combinación de aumento de triglicéridos con descenso de HDL, asociado a aumento de apolipoproteína B (Apo B), y resistencia a la insulina, con o sin DM tipo 2 (Robins SJ et al. Diabetes Care 2003), siendo factor de riesgo para enfermedad coronaria (Steinmentz A et al. JAMA 2001).

La mayor mortalidad cardiovascular asociada al SM parece deberse a enfermedad coronaria. (Bonora E et al. Diabetes Care 2003). En el metaanálisis de Gami AS et al, el RR de sufrir eventos cardiovasculares y/o muerte por SM fue de 1.78 (Gami AS et al. J Am Coll Cardiol 2007). Las tasas de mortalidad coronaria parecen ser especialmente altas en raza blanca, mujeres y edades por encima de los 70 años (Butler J et al. J Am Coll Cardiol. 2006)

2.2.3. SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Han ido surgiendo diversos trabajos para estudiar la posible influencia del SM en la mayor prevalencia de aterosclerosis precoz que se observa en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. (Pereira RM et al. Autoimmun Rev. 2009). La prevalencia de SM aparece aumentada en la enfermedad gotosa (Chen SY et al. Rheumatol. 2007), la artrosis (Engström G et al. Osteoarthritis Cartilage. 2009), la artritis reumatoide (1. Pereira Rm et al. Autoimmun Rev 2009. 2. Zonana-Nacach A et al. J Clin Rheumatol 2008) y en la espondilitis anquilosante. (Malesci D et al. Clin Rheumatol. 2007).

En cuanto al LES en concreto, hay también una serie de artículos en los últimos años publicados referentes al SM y a la resistencia insulínica (1. Sidiropoulos PI et al. Arthritis Res Ther 2008. 2. Bultink E et al. Clin Exp Rheumatol 2008). Ya en el 2004 se publicaron una serie de trabajos que concluían que en los pacientes lúpicos existe un mayor riesgo de RI y secreción anómala de insulina (Tso TK. et al. Clin Rheumatol 2004). Más tarde se describió una alta prevalencia de SM en los pacientes con LES (entre 18 y 33%), correlacionándose de manera significativa con niveles aumentados de PCR, de LDL oxidadas, homocisteína (El Magadmi M et al. J Rheumatol 2006), con la edad, nivel educacional y hábito tabáquico. (Zonana-Nacach A et al. J Clin Rheumatol 2008)

En Brasil, la prevalencia de SM basada en el uso de criterios de la ATP-III fue 4 veces mayor que la encontrada en el grupo control (20% vs 5%) (Azevedo GD et al. Ann Rheum Dis. 2007) mientras que en Holanda, en una cohorte de 121 pacientes con LES, la prevalencia de SM según los criterios de la ATP-III fue

del 16% y se asoció a mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular clínica.

(1. Bultink IE et al. Clin Exp Rheumatol. 2008. 2. Parker B, Bruce I. Rheum Dis Clin North Am 2010)

2.2.4. OTRAS ASOCIACIONES

El SM también se ha relacionado con otras entidades clínicas como: *diversas hepatopatías (esteatosis, fibrosis, cirrosis)* (Marceau P et al. J clin Endocrinol Metab 1999), *enfermedad renal crónica y microalbuminuria* (Chen J et al. Ann Intern Med 2004), *síndrome de ovarios poliquísticos* (Pasquali R et al. Clin Endocrinol (Oxf) 1999) y *síndrome de apnea obstructiva del sueño* (1. Vgontzas AN et al. J Clin Endocrinol Metab 2000. 2. Ip MS et al. Am J Respir Crit Care Med 2002), *etc.*

2.3. FISIOPATOGENIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

El punto de partida de la patogenia del SM es la *resistencia insulínica (RI)*, la cual se define como una menor respuesta de los tejidos a la acción de la insulina. Esto da lugar a una menor captación de glucosa por las células de los tejidos y por tanto a un aumento de la producción de insulina para intentar mantener la glucemia en niveles normales. (Levobitz HE. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001)

En la RI intervienen diversos factores, tanto genéticos como adquiridos. Así, existen determinadas etnias que tienen mayor tendencia a la diabetes mellitus tipo 2 debido a que presentan mayor RI (Howard G et al. Circulation 1996). En cuanto a los factores adquiridos, el sedentarismo, el tabaquismo o una dieta inadecuada pueden favorecer la aparición de RI. (Zimmet P, Serjantson S. New aspects in diabetes, treatment strategies with alpha glicosilasa inhibitors. 1992)

La RI se asocia a un estado proinflamatorio, si bien la insulina posee efectos antiinflamatorios, a través de la inhibición de diversos factores de transcripción proinflamatorios, antioxidantes, antitrombóticos y profibrinolíticos. (Aljada A et al. J Clin Endocrinol Metab 2002)

Durante el desarrollo de RI, el evento más importante es la producción de ácidos grasos libres en exceso, procedentes sobre todo del tejido adiposo. Los ácidos grasos libres van a inhibir los efectos antilipolíticos de la insulina. Principalmente se produce RI en el tejido hepático y muscular y en el hígado, el aumento de los ácidos grasos libres, provocan alteraciones en el funcionamiento de los receptores estimulados por insulina, dando lugar a un aumento en la producción de glucosa, triglicéridos y VLDL. En el tejido muscular y adiposo se producen alteraciones en la fosforilación oxidativa de las

mitocondrias, provocando un descenso de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), por lo que no se aclaran los TG de las VLDL, dando lugar a una acumulación de IDL y LDL. Además como las partículas HDL son de menor tamaño, son aclaradas con mayor facilidad, lo que supone una disminución de HDL y de las apo A1.

Otros mecanismos implicados en la hiperinsulinemia son (1. Herrera Pombo JL.

Diabetes: clasificación y diagnóstico. Endocrinología Clínica 2005. 2. Rolla AR. Avances en Diabetología 1994)

- Alteraciones a nivel del receptor de las células diana
- Síntesis de insulinas biológicamente anormales
- Alteraciones a nivel de la célula beta pancreática
- Alteraciones a nivel prerreceptor
- Alteraciones a nivel postrreceptor
- Aumento de los antagonistas a la acción periférica de la insulina
- Alteración de la secreción de insulina

Existe también una relación entre la obesidad abdominal y los factores de riesgo que componen el SM (DeFronzo RA. Int J Obes 1982). El almacenamiento disfuncional de energía del obeso es considerado el punto de partida esencial de todo Síndrome Metabólico. Así, cuando los adipocitos periféricos no pueden almacenar más energía en forma de TG, aumenta el paso de ácidos grasos libres a plasma y comienzan a ejercer las acciones anteriormente explicadas en músculo e hígado, generando así el estado de insulinoresistencia. (Miranda JP et al.

Am Heart J 2005). Se ha comprobado también que en los trastornos metabólicos asociados al SM se produce una alteración en la secreción de proteínas (adipocitoquinas) que secreta el tejido adiposo. (Kolaczynski JW, Caro JF. Current Opinion

End Diab. 1996)

Por tanto se cree que la RI que se produce en los sujetos con obesidad es consecuencia de la suma de los efectos lipotóxicos de los ácidos grasos libres, de la disrregulación de las adipocinas segregadas por el tejido adiposo y del estado proinflamatorio inherente a la propia RI. Todo esto dará lugar a una disfunción del endotelio vascular, a alteraciones en el perfil lipídico, HTA e inflamación vascular que promoverán el desarrollo de enfermedad aterosclerótica cardiovascular. (1. De Fronzo RA, Ferrannini E. Diabetes Care 1991. 2. Mok CC et al.

Scan J Rheumatol 2010)

3. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ATEROSCLEROSIS PRECOZ

Las evidencias más recientes parecen indicar que el lupus eritematoso sistémico es por sí mismo un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Las manifestaciones del LES sobre los grandes vasos van a producir alteraciones en la estructura de los mismos que ocasionarán un aumento en las cifras de tensión arterial, (1. Manzi S et al. Am J Epidemiol. 1997. 2. Petri M et al. Am J Med 1992. 3. Cornoni-Huntly J et al. Arch Intern Med 1989), una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (1. Manzi S et al. Am J Epidemiol. 1997. 2. Ward MM. Arthritis Rheum 1999) y de enfermedad cerebrovascular (Ward MM. Arthritis Rheum 1999). Diversos estudios han demostrado una asociación entre LES y aterosclerosis precoz (Avalos I. Clin Exp Rheumatol 2008) y establecen que los pacientes con LES tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular (1. Asanuma Y et al. N Engl J Med 2003. 2. Roman MJ et al. N Engl J Med 2003).

La explicación del incremento del riesgo cardiovascular es probablemente multifactorial, y podría ser diferente para los eventos coronarios y los cerebrovasculares (Rheum EY Transl Res 2009;153(2):51-59). Interacciones entre inflamación, uso de corticoides, incremento de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y enfermedad renal con resultado de HTA, podrían iniciar y promover cambios en la vasculatura, que se vería afectada por rigidez vascular y, por tanto, aterosclerosis (Selzer F et al. Hipertensión 2001) La enfermedad cardiovascular, se ha convertido, por tanto, en una de las principales causas de morbi-mortalidad en los pacientes con LES tras el desarrollo de tratamientos más efectivos para el control de las manifestaciones que tradicionalmente eran

la causa de muerte en esta enfermedad. Es evidente que la enfermedad por sí sola (fundamentalmente la afectación renal) y su tratamiento pueden originar el desarrollo de diferentes factores de riesgo tradicionales pero, además, el estado inflamatorio crónico que genera la enfermedad parece que es un factor fundamental en la aparición de aterosclerosis en estos pacientes (1. Jiménez S et al. Med Clin (Barc) 2002. 2. Sabio JM et al. Lupus 2001). Por ello es necesario un control estricto tanto de los factores de riesgo tradicionales como de la actividad de la enfermedad (Shang Q et al. Lupus 2008)

Clínicamente, la aparición de enfermedad cardiovascular se manifiesta en forma de enfermedad coronaria (Haque S. J Rheumatol 2010, ya sea infarto agudo de miocardio, angina de pecho, muerte súbita o insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica periférica (Jiménez S et al. En: Lupus Eritematoso Sistémico 2002)

Algunos de los tratamientos que se emplean en el LES, concretamente la hidroxiclороquina podría proteger frente al síndrome metabólico, debido a que mejora el perfil lipídico y reduce la resistencia a la insulina. (Ruiz-Irastorza G et al. Ann Rheum Dis. 2008). También se ha demostrado que los antipalúdicos reducen los niveles de glucosa en ayunas (Petri M. Lupus 1996), el colesterol total (1. Petri M. Lupus 1996. 2. Rahman P et al. J Rheumatol 1999. 3. Wallace DJ et al. Am J Med 1990), los triglicéridos (1. Wallace DJ. Am J Med 1990. 2. Hodis HN et al. J Rheumatol 1993) y que mejora los niveles de HDL-colesterol (Borba EF, Bonfa E. J Rheumatol 2001).

Los efectos beneficiosos de la hidroxiclороquina son especialmente significativos en los pacientes que toman dosis moderadas-altas de corticoides

(1. Petri M. Lupus 1996. 2. Rahman P et al. J Rheumatol 1999. 3. Wallace DJ et al. Am J Med 1990. 4. Hodis HN et al. J Rheumatol 1993), **si bien, en ausencia de tratamiento corticoideo este efecto parece menos significativo y transitorio** (1. Rahman P et al. J Rheumatol 1999. 2. Hodis HN et al. J Rheumatol 1993).

3.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Urowitz y cols (Urowitz MB et al. Am J Med 1976) fueron los primeros en destacar la importancia de la enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, angina, enfermedad cerebro-vascular y enfermedad vascular periférica) en la evolución a largo plazo de los pacientes con LES. Describieron un patrón bimodal de mortalidad para la enfermedad, basándose en el análisis de una serie de muertes en su cohorte de Toronto. La mortalidad inicial (al año del diagnóstico) fue debida a la actividad de la enfermedad o a infecciones, mientras que las muertes tardías (aproximadamente 9 años tras el diagnóstico) se debieron a infarto agudo de miocardio. Más tarde, gracias al tratamiento, el pico temprano de mortalidad fue disminuyendo, pero el debido a enfermedad cardiovascular no se modificó.

3.1.1. PREVALENCIA

Varios estudios han analizado la prevalencia de acontecimientos cardiovasculares en LES (1.Urowitz MB et al. Am J Med 1976. 2.Petri M et al. Medicine (Baltimore) 1992. 3. Badul E et al. Angiology 1985. 4. Rahman P et al. J Reumatol 1999. 5. Sultan H et al. Actas Northeast Region American College of Rheumatology Meeting; junio 1994; New York. 6. Jonsson H et al. Medicine (Baltimore) 1989. 7. Shome GP et al. Japan J Med 1989. 8. Heart-Holmes M et al. J Rheumatol 1995. 9. Sahl-Hallegren C et al. J Reumatol 2000) situándola entre el 2 y el 20%. En algunos de ellos (1.Rahman P et al. J Reumatol 1999. 2. Petri M et al. Lancet 1996) el tratamiento previo con glucocorticoides no se relacionó con la aparición de acontecimientos cardiovasculares. Sin embargo,

la existencia de factores de riesgo tradicionales sí se relacionó de forma significativa con la aparición de los mismos. Algunos estudios, como el de Rahman et al (Rahman P et al. J Reumatol 1999) encontraron relación entre manifestaciones propias del LES y la enfermedad cardiovascular, pero la mayoría no han conseguido encontrar esta relación.

Las enfermedades cerebrovasculares aparecen en el LES con una frecuencia que oscila entre el 2.6% y el 20% (1. Jonsson H et al. Medicine (Baltimore) 1989. 2. Roldan CA et al. N Engl J Med 1996. 3. Futrell N, Millikan C Stroke 1989), tienen una alta recurrencia (1. Futrell N, Millikan C. Stroke 1989. 2. Nencini P et al. Lupus 1994) e implican una mayor mortalidad con respecto a personas de sexo y edad similar sin LES (1. Crozier IG et al. Am J Cardiol 1990. 2. Leung WH et al. Am Heart J 1990. 3. Leung WH et al. Int J Cardiol 1990). El infarto agudo de miocardio puede verse incrementado hasta 9 veces en pacientes con LES, llegando en algunas series a un aumento de hasta 50 veces en pacientes lúpicas de entre 35-44 años. (Manzi S et al. Am J Epidemiol 1997)

3.1.2. MORTALIDAD

Desde que Urowitz y cols describieron las primeras muertes en LES debidas a causas cardiovasculares en 1889, se han publicado algunos estudios más de muerte por enfermedad cardiovascular en LES. En las décadas siguientes a los años 70 la mortalidad atribuible a enfermedad cardiovascular se situó en torno al 20%, incrementándose más recientemente hasta un 75%.

3.2. CAUSAS DE ATEROSCLEROSIS PRECOZ: ETIOPATOGENIA

En los últimos años, está surgiendo la hipótesis de que la aterosclerosis pudiera ser una enfermedad autoinmune-inflamatoria (1. Shoenfeld Y et al. En: Atherosclerosis and autoimmunity 2001. 2. Khamashta M et al. Lupus 2000). También se ha sugerido que el aumento de la PCR es un importante predictor de enfermedad cardiovascular en sujetos sanos (Ridker PM. Circulation 2001). Además algunos autoanticuerpos frente a LDL-oxidasas o β -2-glicoproteínas, parecen jugar un importante papel en la aterosclerosis (George J et al. Lupus 2000). En este sentido, el LES es un modelo que representa una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune.

Desde el punto de vista etiopatogénico, los mecanismos exactos para el desarrollo de aterosclerosis acelerada en LES son controvertidos (Boffa JJ et al. Nephro Ther 2009;5(7):595-602), debido a que los factores de riesgo tradicionales no parecen explicar de forma satisfactoria y completamente la aterosclerosis precoz de todos los pacientes con LES, ya que aunque estos factores de riesgo se controlen, persiste un incremento del riesgo cardiovascular (1. Manzi S et al. Am J Epidemiol 1997. 2. Esdaille JM et al Arthritis Rheum 2001). Además un reciente estudio (Esdaille JM et al. Arthritis Rheum 2001) sugiere que el LES es, por sí mismo, aterogénico debido a la activación crónica del sistema inmune. Esta inflamación crónica vascular podría contribuir al desarrollo de endurecimiento vascular. Asimismo, los complejos inmunes podrían participar en el curso del daño arterial, actuando en moléculas de adhesión específicas y en el reclutamiento de monocitos, macrófagos y

linfocitos T (Losada C et al. Proc Natl Acad Sci USA 1995). La respuesta de fase aguda podría incrementar el riesgo de enfermedad vascular, sugiriendo que una exposición prologada a niveles bajos de reactantes de fase aguda podría provocar daño vascular (Ridker PM et al. N Engl J Med 1997). Por tanto una combinación de estos factores de riesgo tradicionales junto a otros nuevos podría estar implicada (1. Asanuma Y et al. N Engl J Med 2003. 2. Roman MJ et al. N Engl J Med 2003. 3. Esdaile JM et al. Arthritis Rheum 2001. 4. Doria A et al. Ann Rheum Dis 2003. 5. Selzer F et al. Arthritis Rheum 2004. 6. Toloza SM et al. Arthritis Rheum 2004. 7. Nikpour M et al. Curr Rheumatol Rep 2009. 8. Zeller CB, Appenzeller S. Curr Cardiol Rev 2008). Esto hace que tengamos, por tanto, que distinguir entre:

3.2.1. FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

Debido a determinadas manifestaciones de la enfermedad y al tratamiento que reciben los pacientes con LES, éstos tienen una alta prevalencia de factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de aterosclerosis:

- Igual que en la población general influyen factores como la hipercolesterolemia, diabetes, hábito tabáquico, obesidad, sedentarismo e hipertensión (1. Manzi S et al. Am J Epidemiol 1997. 2. Manzi S et al. Arthritis Rheum 1999)

- *La afectación renal* puede asociarse a hipertensión arterial (HTA) y síndrome nefrótico, lo cual da lugar a la aparición de dislipemia. También se ha comunicado que los pacientes con afectación renal tienen mayor prevalencia de positividad para anticuerpos antifosfolipídicos (1. García-Carrasco M et al. Arthritis Rheum 1999. 2. Font J et al. QJ Med 2001)

- *La artritis* puede provocar disminución de la actividad física; también los corticoides pueden provocar alteraciones músculo-esqueléticas que disminuyan

la actividad física (Petri M et al. *Medicine* (Baltimore) 1992). Esto unido a otros factores de riesgo como *tabaquismo, obesidad, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica* pueden contribuir al incremento de la enfermedad cardiovascular observada en LES (1. Petri M et al. *Lancet* 1996. 2. Petri M et al. *Am J Med* 1992)

- Los *AINEs* producen retención de sodio y reducción de la tasa de filtrado glomerular, constituyendo además un factor de riesgo de fracaso renal agudo en pacientes con nefritis lúpica (Østensen M, Villiger PM *Lupus*. 2001). Además, su empleo se ha relacionado con la aparición de HTA en pacientes con LES (Sabio JM et al. *Lupus* 2001)

- *El tratamiento corticoideo* es otro factor importante. Así, Petri y cols (Petri M et al. *Am J Med* 1994) demostraron que los corticoides pueden acelerar indirectamente el desarrollo de la aterosclerosis al favorecer la aparición de tres tradicionales factores de riesgo cardiovasculares, que son la HTA, la hipercolesterolemia y la obesidad. El tratamiento con corticoides se asoció a un aumento del colesterol total, de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Encontraron que un aumento de 10 mg en la dosis de corticoides se asociaba con un cambio en el colesterol total de 7.5 mg/dl, en la presión media de pulso de 1.1 mmHg y en el peso de 2.5 Kg. Sin embargo, en un estudio basado en una amplia cohorte en la población general, sólo aquellos pacientes que tomaban ≥ 7.5 mg de prednisona o equivalentes tenían un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (Wei L et al. *Ann Intern Med* 2004). Sin embargo, el uso de al menos 36.5 g de prednisona se ha asociado en pacientes con LES con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria (Zonana-Nacach A et al. *Arthritis Rheum* 2000).

También se ha informado de la relación entre el incremento en la pérdida de masa ósea y la progresión de calcificación aterosclerótica (Hak AE et al. *Arterioscler*

Thromb Vasc Biol 2000). De hecho, al comparar pacientes con LES con enfermedad aterosclerótica con aquellas pacientes con LES sin enfermedad aterosclerótica, la osteoporosis es más frecuente en el primer grupo de pacientes (Svenungsson E et al. Circulation 2001). Esto también podría estar relacionado con el tratamiento corticoideo o bien con otros mecanismos subyacentes.

- *La terapia inmunosupresora:* se ha demostrado que el uso de mayores dosis de prednisona y de ciclofosfamida se asocia inversamente con la presencia de placas carotídeas, sugiriendo que un control más intensivo de la actividad lúpica podría prevenir el desarrollo de aterosclerosis. (Roman MJ et al. N Engl J Med 2003). Por otro lado, se ha sugerido que el micofenolato podría poseer propiedades antiaterogénicas (Van Leuven SI et al. Cardiovasc Res. 2006)

- *La edad avanzada en el momento del diagnóstico* es otro de los factores implicados en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en LES (Petri M et al. Am J Med 1992). Existen tres amplios estudios (cohortes de Baltimore, Pittsburg y Toronto) (1. Manzi S et al. Am J Epidemiol 1997. 2. Petri M et al. Am J Med 1992. 3. Gladman DD, Urowitz MB. J Rheumatol 1987) en los que la edad avanzada en el momento del diagnóstico y la hipercolesterolemia se encuentran asociadas significativamente con la enfermedad cardiovascular.

- En el estudio realizado por Rahman y cols (Rahman P et al. J Rheumatol 1999) los pacientes con LES presentaban un menor número de factores de riesgo tradicionales, pero una alta puntuación del *SLEDAI* sí se relacionó con una mayor prevalencia de aterosclerosis en el LES.

- *El estado post-premenopáusico.* Selzer y cols (Selzer F et al. Hypertension 2001) demostraron que en las mujeres premenopáusicas las variables asociadas con LES e inflamación son el factor más importante asociado a rigidez aórtica, si

bien el aumento de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales eclipsarían el potencial impacto de las variables directas del LES.

3.2.2. NUEVOS FACTORES DE RIESGO

Aunque en los pacientes con LES son más prevalentes los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales con respecto a la población general, son menos prevalentes en aquellos que sufren enfermedad cerebrovascular precoz con respecto a la que se observa en los pacientes no lúpicos. (Rahman P et al. J Rheumatol 1999). Los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales no explican completamente la aterosclerosis precoz en los pacientes con LES y, si los consideramos como única causa, se infraestima el riesgo real para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. (Westerweel PE et al. Arthritis Rheum 2007)

3.2.2.1. Factores metabólicos

El tratamiento corticoideo genera alteraciones lipídicas en el LES pero, por otro lado, varios estudios han demostrado alteraciones lipídicas en los pacientes con LES que no tenían tratamiento corticoideo (Ilowite NT et al. Arthritis Rheum 1988). Así, parece que en el LES se generan alteraciones del metabolismo lipídico no relacionadas con el tratamiento corticoideo ni con la enfermedad renal. Esta dislipemia se caracteriza por la *elevación de VLDL y disminución de HDL y de la apolipoproteína A1*. Algunos autores han encontrado *alteraciones en los quilomicrones* (1. Borba EF et al. Arthritis Rheum 1998. 2. Borba EF et al. Arthritis Rheum 2000),

debidas a modificaciones en su metabolismo, lo que apunta a que la alteración estaría situada en el metabolismo sanguíneo de las lipoproteínas y se ha planteado que la utilización plasmática de los lípidos en el LES está alterada. También los niveles de *LDL oxidada* están aumentados en los pacientes con LES y se correlacionan con la presencia de enfermedad cardiovascular.

(Frostedgard J et al. Arthritis Rheum 2005).

Por otra parte, existe una forma de *HDL proinflamatoria* que se caracteriza por su incapacidad para inhibir la oxidación de la LDL. Este tipo de HDL está aumentado en los pacientes lúpicos y se correlaciona con niveles más elevados de LDL oxidada y un mayor riesgo de enfermedad coronaria.

(McMahon M et al. Arthritis Rheum 2006)

Otro mecanismo antioxidante consiste en la producción de óxido nítrico mediante el enzima óxido nítrico sintetasa presente en las células endoteliales. La *dimetilarginina*, resultado de la mutación de la arginina, es un inhibidor endógeno de este enzima. Se ha asociado niveles elevados de dimetilarginina con disfunción endotelial y un mayor riesgo de episodios coronarios agudos.

(Fliser D. Eur J Clin Invest 2005) En un estudio transversal en pacientes con LES, la existencia de niveles altos de dimetilarginina se asoció a más episodios cardiovasculares y a una mayor actividad lúpica. (Bultink IE et al. Ann Rheum Dis 2005)

También, títulos elevados de *lipoproteína (a)*, que constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en la población general, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar infarto agudo de miocardio en pacientes con LES (Petri M et al. Arthritis Rheum 1995).

La RI está relacionada con otros factores de riesgo cardiovasculares clásicos como la HTA, los trastornos del metabolismo hidrocarbonado, la dislipemia y el aumento del perímetro abdominal, es decir, se encuentra

asociada al Síndrome Metabólico. La resistencia insulínica es un factor de riesgo cardiovascular en población general (Abbasi F et al. J Am Coll Cardiol 2002). Varios estudios han demostrado también una mayor prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes lúpicos con respecto a la población general. (1. Posadas-Romero C et al. Arthritis Rheum 2004. 2. El Magadmi M et al. J Rheumatol 2006)

3.2.2.2. Factores inflamatorios.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda que participa en el proceso de defensa ante situaciones de daño tisular, inflamación o infección. La inflamación crónica y la disfunción endotelial contribuyen al inicio y progresión del proceso de aterosclerosis, con lo que una elevación mantenida de PCR se asocia con un aumento de riesgo cardiovascular (Rizzo M et al. Intern Med J. 2009)

En el LES, Manzi y cols (Manzi S et al. Arthritis and Rheumatism 1999) establecieron la asociación entre aterosclerosis y marcadores de inflamación como son la *proteína C reactiva (PCR)* y el fibrinógeno. Diversos estudios han demostrado que la PCR ultrasensible es un factor independiente de riesgo cardiovascular en la población general (Albert HF et al. Eur J Clin Invest 2008). Sin embargo, los resultados obtenidos en pacientes lúpicos son controvertidos. Roman y cols (Roman MJ et al. New Engl J Med 2003) no encontraron diferencias significativas en los niveles de PCR entre pacientes lúpicos con y sin placa carotídea. Doria y cols (Doria A et al. Ann Rheum Dis 2003) tampoco encontraron relación entre los niveles de PCR y la presencia de placa en el estudio univariante, pero no entró en el modelo multivariante. En cambio, otros autores sí han encontrado una asociación positiva entre la PCR y

el GIM (Selzer F et al. Arthritis Rheum 2004) y entre la PCR y la rigidez arterial (Roman MJ et al. Hypertension 2005). Además, en un estudio, la proporción de pacientes con niveles altos de PCR (quintil superior) fue significativamente mayor entre los pacientes lúpicos que habían presentado un episodio vascular respecto a los que no. (Tolozza SM et al. Arthritis Rheum 2004).

El *ácido úrico* también parece que podría comportarse como determinante del SM (Onat A et al. Am J Hypertension 2006) y se ha demostrado que es un factor de riesgo cardiovascular independiente en la población general (1. Culleton BJ et al. Arthritis Rheum 2005. 2. Sabio JM et al. Lupus 2010).

La *interleuquina 6 (IL-6)* es una citoquina proinflamatoria y proaterogénica que estimula la producción hepática de PCR y activa las células endoteliales, induciendo la sobreexpresión de moléculas de adhesión como la ICAM-1, la VCAM-1 y la selectina-E y promoviendo la liberación de otros mediadores inflamatorios. Sin embargo aquí los resultados son controvertidos. Roman y cols (Roman MJ et al. New Engl J Med 2003) no encontraron diferencias en los niveles de IL-6 entre pacientes lúpicos con y sin placa carotídea, pero sí apreciaron una correlación entre los niveles de IL-6 y la rigidez arterial (Roman MJ et al. Hypertension 2005). También Asanuma y cols encontraron diferencias significativas en los niveles de IL-6 en pacientes lúpicos con y sin calcificaciones coronarias. (Asanuma Y et al. J Rheumatol 2006).

La *interleuquina 10 (IL-10)* posee en la población general un efecto antiaterogénico, probablemente por sus propiedades antiinflamatorias, y su producción está influida genéticamente por la existencia de polimorfismos

funcionales. El alelo A-1087IL-10 se ha asociado con mayor enfermedad cardiovascular en pacientes con LES. (Fei GZ et al. *Atherosclerosis* 2004)

Otras citoquinas proinflamatorias que participan en el desarrollo de la arteriosclerosis, como la IL-1, IL-12, IL-18, proteína quimiotáctica de los monolitos-1 (MCP-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interferón gamma (IF γ), también se han encontrado en los pacientes con LES. (1. Asanuma Y et al. *J Rheumatol* 2006. 2. Capper ER et al. *Clin Exp Immunol* 2004). El TNF α y su receptor soluble se ha asociado estrechamente con hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL-c en pacientes lúpicos. (Svenungsson E et al. *Arthritis Rheum* 2003). La elevación de estas citoquinas proinflamatorias promueve la activación de las células endoteliales. Se han encontrado niveles elevados de moléculas de adhesión como la ICAM-1, la VCAM-1 y la selectina-E en el plasma de pacientes lúpicos. (Mrowka C, Sieberth HG *Clin Nephrol* 1995). Estas moléculas de adhesión promueven el reclutamiento de otras células inflamatorias desde el torrente sanguíneo a la pared vascular, que a su vez generan más citoquinas inflamatorias que estimulan el endotelio, perpetuando así la inflamación y produciendo finalmente la disfunción del endotelio y de la pared vascular.

También los niveles de *dímero D (DD)* se han correlacionado con el desarrollo de aterosclerosis en la población general (Tzoulaki I et al. *Am J Epidemiol* 2006), hallándose valores aumentados en los pacientes con LES. (Afeltra A et al. *Arthritis Rheum* 2005)

La homocisteína, otro factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria en la población general, ha sido estudiada en pacientes con LES, relacionándose con un riesgo aumentado de acontecimientos trombóticos arteriales (1. Fijnheer R et al. *J Rheumatol* 1998. 2. Petri M et al. *Lancet* 1996). Fijnheer y cols han

encontrado variables que pueden considerarse factores predictivos para presentar concentraciones elevadas de homocisteína en pacientes con LES, como son el sexo masculino, el tipo de dieta, la insuficiencia renal y el tratamiento con prednisona. Una posibilidad interesante es su asociación con el aumento de oxidación de las partículas LDL (Voutilainen S et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999). Refai y cols encontraron un riesgo tres veces mayor de sufrir un episodio trombótico en los pacientes lúpicos con hiperhomocisteinemia (Refai TM et al. *Clin Rheumatol* 2002). También se ha asociado este aumento de homocisteína a la progresión de la aterosclerosis (placa y GIM) en los pacientes lúpicos (Roman MJ et al. *Arthritis Rheum* 2007).

3.2.2.3. Factores inmunológicos

La presencia de *anticuerpos antifosfolípidos (AAF)* se asocia con fenómenos trombóticos arteriales y venosos, enfermedad cerebro-vascular y abortos en pacientes con LES y en pacientes con síndrome antifosfolipídico (SAF). Varios estudios han encontrado una asociación entre los anticuerpos antifosfolipídicos y la presencia de enfermedad cardiovascular en LES. Lahita y cols (Lahita RG et al. *Arthritis Rheum* 1993) señalan que podrían ser las causantes de un desequilibrio lipídico en pacientes con LES y SAF, ya que los anticuerpos anticardiolipina se asocian con valores disminuidos de colesterol total, de la fracción HDL y de la apolipoproteína A1. Vaarala y cols (Vaarala O et al. *Lancet* 1993) describieron en 1993 la existencia de una reacción cruzada entre los anticuerpos contra las LDL-oxidadas como un posible mecanismo involucrado en el desarrollo de aterosclerosis acelerada en el LES. Los anticuerpos contra

las LDL-oxidadas generarían la acumulación de las mismas en la pared vascular, a través de la acumulación de células espumosas.

Los anticuerpos frente a la aporoproteína β 2-glicoproteína I (β 2GPI) y el anticoagulante lúpico se encuentra en mayores niveles en pacientes LES con enfermedad cardiovascular que en aquellos pacientes LES que no han presentado ningún evento cardiovascular (Svenungsson E et al. *Circulation* 2001). La apoproteína β 2-glicoproteína I inhibe la recaptación de la LDL oxidada y por tanto, es ateroprotectora. La formación de inmunocomplejos constituidos por β 2GPI, anti- β 2GPI y LDL-oxidada promueve la fagocitosis por los macrófagos facilitando la formación de células espumosas en la pared vascular, lo que constituye uno de los primeros pasos en la formación de la placa. (Matsuura E, McMahon M. *Lupus* 2008)

Los niveles de C3 se han asociado con el SM, hipertrigliceridemia y sensibilidad a la insulina (van Oostrom AJ et al. *Atherosclerosis* 2006) y con enfermedad arterial coronaria (Ajjan R et al. *Thromb Haemost* 2005) en la población general.

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica, por lo que es probable que diversos mecanismos inflamatorios contribuyan a la aterogénesis. Los complejos inmunes, presentes en el LES, fijan C1q que al unirse a los receptores de C1q endoteliales, provocan la expresión de moléculas de adhesión, lo que origina la adhesión de leucocitos y monocitos que se diferenciarán a macrófagos. Éstos fagocitarán a las LDL oxidadas formándose las células espumosas y la placa grasa, fase inicial en la formación de la placa de ateroma.

Por otro lado, también se ha demostrado la existencia de anticuerpos contra las células endoteliales que podrían activar la expresión de moléculas de adhesión (Carvalho D et al. Arthritis Rheum 1999) e inducir su apoptosis (Margutti P et al. Blood 2008). Los pacientes lúpicos tienen un mayor número de células endoteliales apoptóticas circulantes que los sujetos sanos, y éstas se han asociado a la disfunción endotelial. (Rajagopalan S et al. Blood 2004).

Por último, se ha observado en los pacientes lúpicos una alteración en el mecanismo de regeneración de las células endoteliales dañadas, como consecuencia de una disminución del número de células endoteliales progenitoras circulantes en la sangre. Se ha sugerido que la unión de la anexina V a estas células progenitoras podría inducir su apoptosis. (Westerweel PE et al. Ann Rheum Dis 2007)

3.2.2.4. Factores genéticos

Recientemente se ha observado que ciertas variantes alélicas hipofuncionantes de una proteína sérica con estructura y funciones similares a la C1q del complemento, denominada "*lectina de unión a manosa*" están implicadas en un aclaramiento deficiente de las LDL oxidadas, favoreciendo el riesgo de episodios trombóticos arteriales en los pacientes con LES.

(Ohlenschlaeger T et al. N Engl J Med 2004)

En estudios recientes, se ha encontrado que la coexistencia de los alelos 807-t de la glicoproteína (GP) Ia/IIa y PIA2 de la GP IIb/IIIa de las plaquetas se asocia a la presencia de placa carotídea en pacientes lúpicos. (Jiménez S et al. Ann

Rheum Dis 2008)

3.3. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SUBCLÍNICA

La prevalencia real de enfermedad cardiovascular en LES es desconocida. El concepto de enfermedad cardiovascular subclínica es importante porque es un fiel reflejo de la prevalencia real de aterosclerosis, además de que ofrece la posibilidad de actuar cuando la enfermedad es potencialmente reversible (prevención secundaria). Uno de los principales inconvenientes para detectar la enfermedad cardiovascular subclínica es que la mayoría de las exploraciones tienen carácter invasivo, pero se han desarrollado una serie de exploraciones complementarias, que aunque no presentan una sensibilidad tan elevada como las técnicas invasivas (por ejemplo la arteriografía), resultan incruentas y fáciles de realizar. Entre ellas se encuentran:

1. *Estudio ultrasonográfico carotídeo*. Permite la medida del grosor del complejo íntima-media (GIM: distancia entre la interfase luz arterial-íntima e íntima-adventicia) y detectar placas de ateroma en las arterias carotídeas [una placa se define como un GIM > 1 mm (McNeil HP et al. Proc Natl Acad Sci USA 1990). El aumento del GIM puede ser considerado como el marcador más sensible en los estadios iniciales de la aterosclerosis y se considera un marcador de aterosclerosis generalizada (1.Salonen JT, Salonen R. Circulation 1993. 2. Pignoli P et al. Circulation 1986).

Manzi y cols (Manzi S et al. Arthritis and Rheumatism 1999) estudiaron la prevalencia de aterosclerosis carotídea y su asociación con diversos factores de riesgo en

mujeres con LES. Las variables que se relacionaron de forma independiente con la presencia de placas de ateroma fueron la edad avanzada, la elevación de la presión arterial sistólica, niveles de LDL elevados, tratamiento prolongado con prednisona y acontecimientos coronarios previos. Se relacionaron con una mayor gravedad de la placa la edad avanzada, la existencia de acontecimientos coronarios previos y la elevación de presión arterial sistólica. Los factores relacionados con un aumento del GIM fueron la edad avanzada, la elevación de presión arterial sistólica y una puntuación alta en el SLICC. Otros estudios obtienen otros resultados, así por ejemplo en un estudio reciente de Roman y cols (Roman MJ et al. Am J Cardiology 2001) se encontró una mayor prevalencia de placas de ateroma carotídeas en LES en comparación con un grupo control. La presencia de placas de ateroma se relacionó con la existencia de hipertensión arterial y fue más frecuente en aquellas pacientes que no habían recibido tratamiento citostático. En este estudio el GIM fue similar en pacientes y controles, lo que induciría a pensar que los pacientes con LES desarrollan primariamente placas de ateroma en lugar de un engrosamiento generalizado del complejo íntima-media.

2. *Tomografía computarizada por emisión de electrones (TCE)*. Permite evaluar la presencia de placas calcificadas en las arterias coronarias y detectar la progresión de las mismas (Agatston AS et al. Mayo Clin Proc 1999). En un estudio realizado en pacientes con LES a las que se le hizo TCE y se les comparó con un grupo control (Maheer JE et al. Mayo Clin Proc 1999), se comprobó que dos de los pacientes con LES presentaban puntuaciones de calcificación en el percentil 70 de mujeres con la misma edad sin enfermedad cardiovascular.

3. *Estudios de perfusión miocárdica.* Permite estimar el grado de aterosclerosis coronaria y del riesgo de acontecimientos cardíacos isquémicos. En un estudio del Servicio de Reumatología de la “Oregon Health Sciences University” (Bruce IN et al. Arthritis Rheum 1997) se les realizó a 26 pacientes con LES gammagrafía con galio y se observaron alteraciones segmentarias en la perfusión en un 40% de los pacientes, no encontrándose correlación positiva entre los defectos de perfusión y duración de la enfermedad, tratamiento prologado con corticoides, afectación de órganos mayores o edad.

4. *Índice tobillo-brazo (ITB).* Es una medida de la presión arterial tobillo-brazo. Se toma la presión sistólica en la arteria braquial de ambos brazos y en las arterias tibiales posterior y dorsalis pedis de ambos tobillos. Se calcula el ITB para cada pierna como el cociente de la mayor presión registrada en la pierna con el promedio de las dos presiones de la arteria braquial de cada brazo. Un ITB < 0.90 en cualquiera de las dos piernas se considera como evidencia de enfermedad arterial periférica, tanto más avanzada cuanto menores son los valores, con una alta precisión diagnóstica. En estudios de población se ha observado que los individuos asintomáticos pero con un ITB < 0.90 tienen un alto riesgo cardiovascular global y de enfermedad coronaria en particular. El ITB está alterado en pacientes con LES con más frecuencia que en la población general (37% vs < 4%) (Theodoriu A et al. Ann Rheum Dis 2003).

5. *Ecocardiografía ventrículo izquierdo:* es la técnica de elección para la valoración de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Conocer la existencia de

HVI es importante debido a que su presencia se ha relacionado en pacientes hipertensos con una mayor morbilidad y mortalidad cardiaca independientemente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares. (Feinstein SB et al. Am J Cardiol 2002)

6. *Angio-resonancia magnetica coronaria*: visualiza la anatomía cardiaca en cualquier plano y facilita la valoración simultánea de diversos parámetros funcionales. En el estudio de Kim y cols pudo concluirse que tenía una alta sensibilidad y valor predictivo negativo en la detección de la enfermedad coronaria medida (Kim WY. N Engl J Med 2001). Pero todavía se desconoce la relación exacta entre los hallazgos anormales de esta prueba y los distintos factores de riesgo cardiovasculares y su valor predictivo en personas asintomáticas. (Bisoendial RJ et al. Curr Opin Lipidol 2002)

7. *Velocidad de la onda del pulso*. Es una medida de la rigidez vascular, de la disminución de la elasticidad de las paredes de los vasos y de las propiedades funcionales de los mismos (Selzer F et al. Hypertension 2001). La inflamación crónica vascular, propia del LES, y como consecuencia, una exposición prolongada a niveles bajos de reactantes de fase aguda, podría contribuir al desarrollo de rigidez vascular. En un estudio de Selzer y cols (Selzer F et al. Arthritis and Rheum 2004) una mayor rigidez aórtica subclínica, estudiada en LES, se asoció no sólo con factores tradicionales cardiovasculares sino también con algunos factores más específicos del LES como disminución de células blancas y aumento de los niveles de C3.

La rigidez arterial depende de 3 factores que son la distensibilidad, el espesor de la pared y el diámetro de la luz. La velocidad de la onda de pulso (VOP) se define como la velocidad de trayecto del pulso a lo largo de un segmento arterial y su unidad de medida es el metro/segundo (m/s). Su valor patológico es aquel igual o superior a 12.5 m/s. Se considera normal un valor igual o inferior a 9 m/s. Entre 9 y 12.5 m/s se deben valorar la edad y patologías del paciente.

Actualmente, se considera el método no invasivo *gold estándar* para la determinación de la rigidez arterial. Aunque presenta limitaciones, como en las embarazadas y sujetos muy obesos, ya que la distancia medida en la superficie corporal entre los dos sensores no se corresponderá con la verdadera longitud recorrida por la onda de pulso a través de la pared de la aorta.

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

1. El LES es una enfermedad autoinmune, una de las principales causas de muerte en la actualidad son las enfermedades cardiovasculares debidas a una mayor prevalencia de aterosclerosis en estos pacientes.

2. Esta mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular se explica por una mayor incidencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (dislipemia, diabetes, HTA, sedentarismo...) y por otros factores de riesgo cardiovasculares no tradicionales emergentes (inflamatorios, metabólicos, inmunológicos y genéticos)

3. En este proyecto se plantea el estudio de la relación de la enfermedad aterosclerótica en pacientes lúpicos con algunos de estos factores de riesgo tradicionales englobados bajo el término de SÍNDROME METABÓLICO, que incluye la obesidad abdominal, HTA, diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa y la dislipemia. Hasta ahora, se había estudiado la relación entre los distintos factores de riesgo tradicionales para enfermedad aterosclerótica en LES de manera independiente; a saber: HTA, obesidad, dislipemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico, edad, etc.

4. La aterosclerosis no es un fenómeno irreversible y una precoz intervención supondría una oportunidad para una actuación terapéutica eficaz

5. La importancia del diagnóstico de SM radica en que los factores de riesgo integrantes del mismo son precisamente los que se beneficiarían de una actuación terapéutica temprana y, por tanto, preventiva, al tratarse de factores de riesgo modificables. Otros factores de riesgo implicados en la patogénesis

del LES, tales como la duración de la enfermedad, la dosis acumulada de prednisona, el daño orgánico, la presencia de autoanticuerpos, etc, no son modificables.

La identificación y el tratamiento de este síndrome en los pacientes con LES, así como la identificación de los posibles factores relacionados con su aparición podría tener un gran impacto en el riesgo de enfermedad cardiovascular en el LES. Así el objetivo del estudio es determinar la prevalencia de SM en una cohorte de pacientes con LES comparándolos con un grupo control integrado por sujetos del mismo sexo, edad y nivel educativo e identificar los factores que contribuyen a su desarrollo para poder realizar una intervención terapéutica precoz que intente prevenir posibles eventos cardiovasculares en un futuro en estos pacientes.

CAPITULO II

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El Síndrome Metabólico es más frecuente en pacientes lúpicos respecto a la población general y favorece la aparición de aterosclerosis generalizada.

2. OBJETIVOS

2.1. GENERALES

Determinar la prevalencia de Síndrome Metabólico en enfermos con Lupus Eritematoso Sistémico en comparación con un grupo control integrado por sujetos del mismo sexo, edad y nivel educativo.

2.2. ESPECÍFICOS

- Establecer las características diferenciales del SM en pacientes lúpicos y SM en el grupo control.

- Estudiar la influencia de las características clínicas e inmunológicas, del tiempo de evolución de la enfermedad lúpica, de la actividad del LES, del daño acumulado y del tratamiento en el desarrollo del SM.

CAPITULO III

PACIENTES Y MÉTODOS

1. PARTICIPANTES

El estudio se realizó en un total de 160 pacientes, 142 mujeres (89%) y 18 hombres (11%), con LES que cumplían al menos 4 criterios de la American Collage of Rheumatology -ACR- modificados en 1982 y revisados más tarde en 1997 en el “Diagnostic and Therapeutic Criteria Comittee of the ACR”, con la aprobación del “Council on research and the Borrard of Directors” (Hochberg MC. Arthritis Rheum 1997). Fueron seleccionados de forma consecutiva en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, España. La mayoría de los pacientes residían en Granada o provincia, aunque había algunos de otras provincias de Andalucía y España.

Se excluyeron los pacientes con LES que llevaban menos de 1 año de seguimiento en la Unidad y aquellos que no habían sido revisados en nuestra Unidad al menos una vez en el último año antes del comienzo del estudio. Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes que tuviesen mermadas sus facultades mentales.
- Pacientes con menos de un año de seguimiento en la Unidad.
- Pacientes que no dieron su consentimiento informado.
- Pacientes embarazadas.

El grupo control estaba formado por 270 personas sanas, equiparables en cuanto a sexo, edad y nivel educativo con el grupo de pacientes y sin historia previa de enfermedad autoinmune sistémica. Fueron reclutados entre los trabajadores del hospital, familiares de enfermos ingresados y personal de distintas empresas.

El tamaño muestral del grupo control se calculó considerando una prevalencia teórica de Síndrome Metabólico en la población general del 24% (Ford ES et al. JAMA 2002), con un nivel de precisión del 5% y un nivel de confianza del 95% para poblaciones infinitas. Los critérios de exclusión para los sujetos que constituían el grupo control fueron:

- Personas que tuviesen mermadas sus facultades mentales
- Padecer LES o cualquier otra enfermedad sistémica
- Estar en tratamiento con corticoides sistémicos

Todos los participantes eran de raza blanca.

2. PROTOCOLO Y DISEÑO

2.1. DOCUMENTOS

A todos los participantes se les ofreció la *hoja de información* en la que se les explicaba de forma resumida la asociación entre el LES y las enfermedades cardiovasculares, los objetivos de nuestro estudio y cuáles serían los beneficios del mismo. También se les ofreció el *consentimiento informado* mediante el cual el participante, considerándose previamente informado, aceptaba libremente participar en el estudio. Nos comprometimos por escrito al uso confidencial de los datos obtenidos gracias al estudio y a su uso exclusivo para dicho fin. (Ver anexos). El estudio fue aprobado por el Comité Ético del hospital.

2.2. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional transversal de serie de casos con grupo control. El periodo de estudio y recogida de datos se llevó a cabo durante 2 años de forma continua.

2.3. RECOGIDA DE DATOS

Coincidiendo con la visita programada de control de la enfermedad lúpica en la Consulta Externa de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, a los **pacientes** se les realizó un cuestionario sobre los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y otros datos incluidos en el protocolo, así como datos epidemiológicos.

Se les midió el peso, la altura y la circunferencia abdominal (CA) de pie, en la parte del abdomen justo por encima de la línea imaginaria trazada entre ambas crestas ilíacas. La tensión arterial (TA) fue medida a los pacientes en tres ocasiones, sentados y tras permanecer al menos 5 minutos en reposo. La media de las dos últimas medidas fueron usadas para la TA sistólica (TAS) y la TA diastólica (TAD).

Las muestras de sangre para la determinación de parámetros bioquímicos e inmunológicos se obtuvieron al día siguiente de la visita entre las 8 y las 9 de la mañana con al menos 12 horas de ayunas previas.

Otros datos demográficos y clínicos se recogieron de las historias clínicas y se fueron almacenando en la base de datos de nuestro archivo, incluyendo:

- Edad al diagnóstico del LES
- Duración de la enfermedad antes de su inclusión en el estudio
- Número de órganos y sistemas afectados por el LES
- Número de criterios de la ACR presentes a lo largo del curso de la enfermedad

- Co-morbilidades
- Estado funcional ovárico
- Tratamientos actuales (incluyendo aquellos específicos del LES y los utilizados para otras patologías).

Los sujetos del **grupo control** fueron entrevistados sobre:

- Datos demográficos y educacionales
- Hábitos tóxicos (tabaco y consumo de alcohol)
- Modo de vida
- Factores de riesgo cardiovasculares
- Co-morbilidades
- Estado funcional ovárico
- Medicación habitual.

Igual que en el grupo de pacientes, se midió la TA y se obtuvieron las muestras de sangre para la determinación de parámetros bioquímicos usando el mismo protocolo descrito para el grupo de pacientes con LES.

3. DEFINICIONES

3.1. DEFINICIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO

Utilizamos la definición de Síndrome Metabólico basándonos en los criterios de la ATP-III (Executive summary... JAMA 2001). También se utilizó la definición de Síndrome Metabólico según los criterios de la IDF (Alberti KG et al. Lancet. 2005) para comparar posteriormente diferencias entre ambas definiciones de Síndrome Metabólico.

Siguiendo los criterios definidos por la **ATP-III**, el diagnóstico de Síndrome Metabólico se hizo cuando los participantes presentaban al menos tres de los siguientes puntos:

- 1) Obesidad abdominal: definida como perímetro de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
- 2) Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
- 3) HDL-C < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres
- 4) Hipertensión arterial si TAS ≥ 135 mmHg, o TAD ≥ 85 mmHg, o en tratamiento con antihipertensivos.
- 5) Glucosa plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dl o diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina). Este criterio se modificó en 2004 siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA); previamente se consideraba > 110 mg/dl.

Según los criterios definidos por la **IDF** para el diagnóstico de Síndrome Metabólico se requiere el primer criterio más 2 cualesquiera de los siguientes:

- 1) Perímetro abdominal ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres de ascendencia europea.
- 2) TG ≥ 150 mg/dl
- 3) HDL-c < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres
- 4) TA ≥ 130 mmHg de sistólica o ≥ 85 mmHg de diastólica o con tratamiento antihipertensivo.
- 5) Glucemia ≥ 100 mg/dl o diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2

El fenotipo de SM, como se define, se consideró que estaba presente cuando los pacientes con LES o los controles tenían una de las 16 combinaciones posibles de los distintos componentes de SM.

3.2. MEDIDA DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso en kilogramos divididos por la altura en metros al cuadrado (kg/m^2). La *obesidad* se definió como un IMC ≥ 30 kg/m^2 y *sobrepeso* como un IMC entre 25 y 30 kg/m^2 .

3.3. MEDIDA DE LA CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

Para medir la circunferencia abdominal, los pacientes permanecían de pie y se tomaba en la parte del abdomen justo por encima de la línea imaginaria trazada entre ambas crestas iliacas.

3.4. MEDIDA DE LA TENSIÓN ARTERIAL

La determinación de la tensión arterial se realizó después de 5 minutos de reposo, utilizando un esfigmomanómetro manual de mercurio adecuado al grosor del brazo de cada paciente, realizándose tres medidas y haciendo la media de las dos últimas, considerándose HTA si TA \geq 135/90 mmHg o TA \geq 125/75 mmHg si se trata de sujetos diabéticos o si estaban en tratamiento con antihipertensivos en el momento del estudio. La presión de pulso (PP) se definió como la diferencia entre la TAS y la TAD.

2.5. DIABETES MELLITUS

Los pacientes fueron diagnosticados de diabetes mellitus cuando la glucemia plasmática fue \geq 126 mg/dL en ayunas o glucemia plasmática a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa con 75 mg o glucosa plasmática \geq 200 mg/dL en cualquier momento del día con síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) encontrada en 2 ocasiones. Se consideró glucosa en ayunas alterada si glucemia plasmática entre 100 y 125 mg/dL, e intolerancia oral a la glucosa si glucemia plasmática entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de 75 mg de glucosa (The expert Commite on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus 2003) o si estaban en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales o si la glucosa plasmática en ayunas fue $>$ 100 mg/dL en el momento de su inclusión en el estudio.

3.6. DISLIPEMIA

De acuerdo con las recomendaciones de la Joint European, la dislipemia se consideró cuando los participantes presentaban al menos uno de los siguientes hallazgos: colesterol total (CT) ≥ 190 mg/dL, LDL colesterol (LDL-c) ≥ 115 mg/dL, HDL colesterol (HDL-c) ≤ 40 mg/dL en los hombres y ≤ 46 mg/dL en las mujeres o triglicéridos ≥ 150 mg/dL o si los participantes estaban en tratamiento con hipolipemiantes. (De Bacher G et al. Eur Heart J 2003).

3.7. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES

Los sujetos incluidos en el estudio se consideraron que tenían factores de riesgo cardiovasculares si, en el momento del estudio, tenían al menos uno de los siguientes: HTA, obesidad, hábito tabáquico, edad (> 55 años en hombres y > 65 años en mujeres), baja actividad física, dislipemia y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz. (Chobanian AV et al. JAMA 2003).

3.8. ANTECEDENTES FAMILIARES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PRECOZ

Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz se consideró positiva como factor de riesgo cardiovascular para enfermedad cardiovascular si se había producido una muerte prematura (< 55 años en

hombres y < 65 años en las mujeres) en algún familiar de primer grado debida a infarto agudo de miocardio o a ictus.

3.9. HÁBITOS TÓXICOS

El hábito tabáquico se clasificó de la siguiente forma:

(0) no ha fumado nunca

(1) fumador actual o exfumador

El consumo de alcohol se clasificó de la siguiente manera:

(0) menos de 10 gramos de alcohol/día

(1) más de 10 gramos de alcohol diarios

10 gramos equivale a un vaso de vino, a una cerveza de 330 cc o 10 cc de bebida espirituosa.

3.10. EJERCICIO FÍSICO

Los participantes que realizaban al menos 200 minutos semanales de ejercicio físico de intensidad moderada además de su actividad habitual, se encontraban dentro de los niveles que se recomiendan para evitar el sedentarismo.

3.11. NIVEL EDUCACIONAL

El nivel educacional se clasificó según la siguiente puntuación:

- Educación Primaria (EGB o Certificado Escolar): 8 puntos
- Educación Secundaria o equivalente (COU): 12 puntos
- FP o Diplomatura: 15 puntos
- Licenciatura: 17 puntos
- Doctorado: 21 puntos

3.12. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y DAÑO ORGÁNICO

La actividad de la enfermedad y el daño orgánico acumulado se midieron utilizando el “*SLE Disease Activity Index (SLEDAI)*” (Bombardier C et al. Arthritis Rheum 1994). (Ver anexo) y el “Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American Collage of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index” para el daño orgánico. (Katz JD et al. Lupus 1993)

3.13. TRATAMIENTOS

Cada uno de los medicamentos tomados por los participantes del estudio. Tanto los medicamentos específicos del LES tales como corticoides, inmunosupresores, antipalúdicos y otros tratamientos dirigidos a otras patologías, con especial interés a antidiabéticos orales o insulina, antihipertensivos o hipolipemiantes.

3.14. COEXISTENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES

Se registró la existencia de hipertiroidismo, hipotiroidismo, infarto agudo de miocardio, angina, insuficiencia cardiaca, valvulopatía, ictus, menopausia, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolipídico secundario, lupus cutáneo subagudo, osteopenia, osteoporosis, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar.

4. PRUEBAS DE LABORATORIO

Todas las muestras de sangre se procesaron en el mismo día de su extracción, utilizando las técnicas estándar del Servicio de Análisis Clínicos de nuestro Hospital. Respecto a los parámetros inmunológicos, el screening inicial consistió en la determinación de los anticuerpos antinucleares (ANAs) y de los antígenos extraíbles del núcleo (ENAs). Dependiendo de los resultados, los ANAs se determinaron por inmunofluorescencia indirecta, usando células Hep-2 como sustrato para determinar el título y el patrón de autoanticuerpos.

El método de Quantitative enzyme-linked immunosorbent assays se utilizó para los ENAs específicos DNA nativo, SM, Sm-RNP, SSA, SSB, Scl-70 (Pharmacia, Uppsala, Sweden).

El complemento (fracciones C3 y C4) se midió por el método nephelometric (Beckman, USA).

Los anticuerpos anticardiolipina IgM e IgG (aCL) (IMMCO Diagnostics, Inc. Buffalo, NY, USA), el anticoagulante lúdic (AL) y los anticuerpos β 2-glicoproteína I (β 2-GPI) (AESKU: Diagnostics GMBH. Wendelsheim, Germany) se determinaron y sus resultados se interpretaron de acuerdo a las guías internacionales (Misakis S et al. J Thromb Haemost 2006). Las determinaciones analíticas también incluían recuento celular, velocidad de sedimentación globular (VSG-método Westergren), proteína C reactiva (PCR-método inmunoturbidimetric), glucosa, función renal y hepáticas, perfil lipídico, coagulación y perfil bioquímico rutinario.

5. TRATAMIENTO

Se recogieron todos los tratamientos que los participantes estaban tomando en el momento de su entrada en el estudio. Se consideró como *terapia antihipertensiva* cualquiera de los siguientes fármacos solos o en combinación: diuréticos, beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), antagonistas del calcio, α 1-antagonistas, α 2-agonistas y vasodilatadores. Del mismo modo, se consideró *terapia hipolipemiante* si tomaban estatinas o fibratos y *terapia hipoglucemiante* si recibían insulina y/o antidiabéticos orales.

La dosis acumulada (DA) de corticoides (GC) y de hidroxicloroquina (HCQ) se determinó multiplicando la dosis diaria actual en cada momento por el número de días desde el comienzo de dicho tratamiento hasta el momento de la inclusión del paciente en el estudio, teniendo en cuenta los cambios en la dosis a lo largo de la enfermedad. La dosis media diaria (DMD) se calculó dividiendo la dosis acumulada (DA) por la duración del LES en días desde su diagnóstico, considerando una media de 365 días por año y 30 días por mes. En el caso de aquellos pacientes en los que se desconocía cuánta dosis de HCQ estaban tomando durante más del 75% del tiempo de su tratamiento, ese dato se excluyó.

Menos de un 3% de los pacientes tomaban un antipalúdico diferente a la HCQ (normalmente cloroquina); en estos casos la cloroquina se consideró equivalente a la HCQ multiplicando la dosis por 250 y dividiendo por 200. Del mismo modo, menos de un 1% de los pacientes recibían corticoides diferentes a la prednisona (normalmente metilprednisolona). En estos casos, la dosis de corticoides (CE) se expresó como equivalente a la dosis de prednisona (metilprednisolona en miligramos multiplicado por 1.25).

En el momento de la recogida, 59 pacientes (37%) estaban con tratamiento inmunosupresor debido a complicaciones del LES. De éstos, 12 pacientes (20%) tuvieron un tratamiento periódico con ciclofosfamida intravenosa o con micofenolato mofetil debido a nefritis lúpica, 19 pacientes (32%) tenían tratamiento con metotrexato (dosis media de 10 mg semanales) y 28 pacientes (47%) recibían azatioprina (dosis media de 100 mg diarios).

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tamaño de la muestra del grupo control se calculó teniendo en cuenta una prevalencia estimada de SM del 24%, con una probabilidad de error tipo I del 0.05 y un nivel de confianza del 95% para poblaciones infinitas. Los análisis estadísticos se realizaron en 3 fases:

1ª FASE: La prevalencia de SM y de sus componentes, la frecuencia de factores de riesgo cardiovasculares, enfermedad cardiovascular y su tratamiento, y las características demográficas, clínicas y analíticas se compararon entre los pacientes con LES y los sujetos del grupo control.

2ª FASE: Se identificaron las diferencias en las características demográficas, clínicas y analíticas, factores de riesgo cardiovasculares, enfermedad cardiovascular y fenotipos de SM entre los pacientes lúpicos con SM (LES + SM) y los sujetos controles con SM (C + SM).

3ª FASE: La tercera parte del análisis incluye sólo a los pacientes con LES con SM (LES + SM) y pacientes lúpicos sin SM (LES – SM). En esta tercera fase se analizaron las mismas variables que las descritas en la fase primera además de los parámetros clínicos e inmunológicos de los pacientes con LES.

Las diferencias entre las variables continuas [expresadas como media \pm desviación estándar (DE)] se analizaron para determinar la existencia o no de

significación estadística utilizando el test T de Student o el test de Mann-Whitney U, dependiendo de cual fuese el más apropiado. Las variables categóricas o cualitativas (expresadas como porcentajes) se analizaron usando el test de la Chi-Cuadrado o el test exacto de Fisher si el valor mínimo esperado era menor de 5. Las correlaciones entre las variables fueron determinadas utilizando el análisis categórico de Spearman's. La regresión logística multivariante se utilizó para identificar variables independientes (características clínicas o de laboratorio, tratamiento o actividad) del Síndrome Metabólico (variable dependiente) en los pacientes con LES.

En todos los casos se consideró la significación estadística para una $p < 0.05$. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 13.0 para Windows.

CAPITULO IV

RESULTADOS

Un total de 160 pacientes con LES y 245 controles se incluyeron en este estudio (Tabla 1). La media de duración de la enfermedad en el grupo de los pacientes con LES fue de 12.2 ± 8.2 años, y la media de edad del comienzo de la enfermedad fue de 30.9 ± 13.5 años. El índice SLEDAI y el índice de daño de la enfermedad (SLICC) fueron 3.6 ± 3.4 y 1.6 ± 1.8 , respectivamente.

1. DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y LOS CONTROLES.

Las principales diferencias entre la cohorte de pacientes con LES y los controles se muestran en la Tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad, género, nivel educacional, IMC y circunferencia abdominal entre el grupo de pacientes y los controles. Sin embargo, la presión sistólica (PAS), la presión diastólica (PAD) y la presión de pulso (PP) fueron significativamente superiores en los pacientes con LES con respecto a los controles ($P < 0.001$; Tabla 1).

Aunque los niveles de triglicéridos fueron ligeramente superiores en el grupo de los pacientes, tanto el colesterol total (CT) como los niveles de la fracción LDL del colesterol (c-LDL) fueron significativamente menores en los pacientes con LES en comparación con los controles ($P < 0.001$; Tabla 1). Este

hallazgo podría explicarse, al menos en parte, por la alta proporción de pacientes con LES en tratamiento con estatinas comparados con el grupo control (22% vs 3%; $P < 0.001$). A pesar de esto, la frecuencia de Síndrome Metabólico (SM) fue levemente mayor en el grupo de pacientes (32 de 160; 20%) comparado con el grupo control (32 de 245; 13%; $P = 0.083$).

Dado que la incidencia del LES es mayor en individuos jóvenes, posteriormente se analizó si la frecuencia del SM era diferente en los LES y en los sujetos controles ≤ 40 años de edad. De este modo, observamos que la frecuencia del SM en los pacientes con LES mayores y menores de 40 años era mayor comparada con sujetos controles de la misma edad (12 de 76; 15.8% vs 5 de 119; 4.2%; razón de prevalencia (PR): 3.8; 95% CI: 1.4-10.2, $P < 0.001$; Figura 1). Por el contrario, al comparar la frecuencia de SM entre los LES y los sujetos controles mayores de 40 años no se obtuvo significación estadística (20 de 84; 23.8% vs 27 de 126; 21.4% en controles; $P = 0.238$; Figura 1).

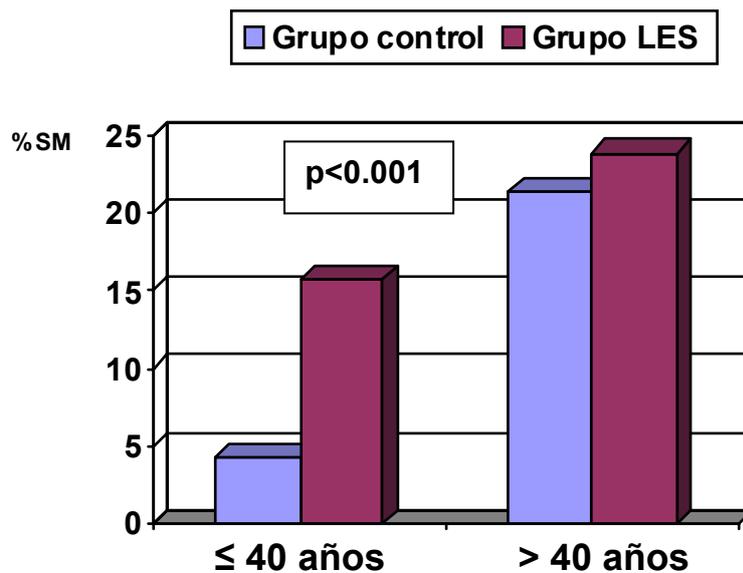


Figura 1. Distribución de la frecuencia de Síndrome Metabólico entre participantes del estudio mayores y menores de 40 años.

Por otro lado, también se estudió si los pacientes con LES y los sujetos controles presentaban al menos uno de los criterios de la definición de SM y se encontró que sólo el 16% de los pacientes con LES no presentaban ninguno de los criterios de SM comparados con el 40% en el grupo control ($P < 0.001$) (Figura 2). También se evaluó el número medio de criterios de la definición de SM que presentaban cada uno de los dos grupos, hallándose un mayor porcentaje en los pacientes LES (1.55 ± 1.11) respecto a los controles (1.12 ± 1.17 ; $P < 0.001$).

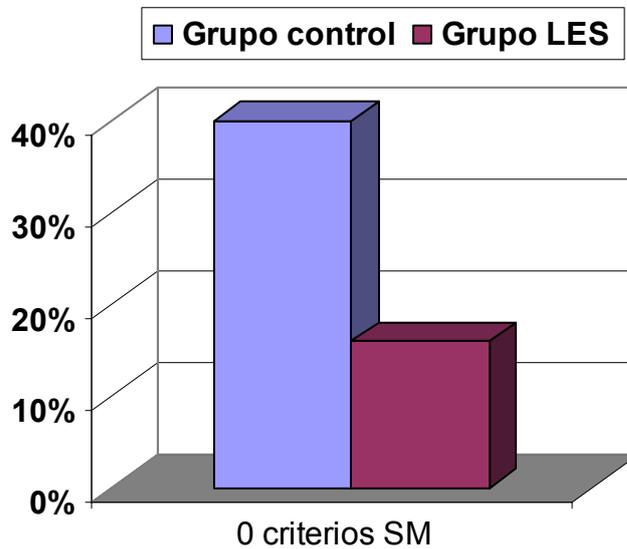


Figura 2. Porcentaje de pacientes con LES y sujetos controles con ninguno de los criterios de SM

Analizando cada uno de los criterios utilizados en la definición de SM, se encontró un mayor prevalencia, significativamente estadística, de HTA (73% comparados con el 33%; $P < 0.001$) y de niveles de HDL colesterol (28% comparados con el 19%; $P = 0.048$) en el grupo de los pacientes. (Figura 3 y Tabla 1).

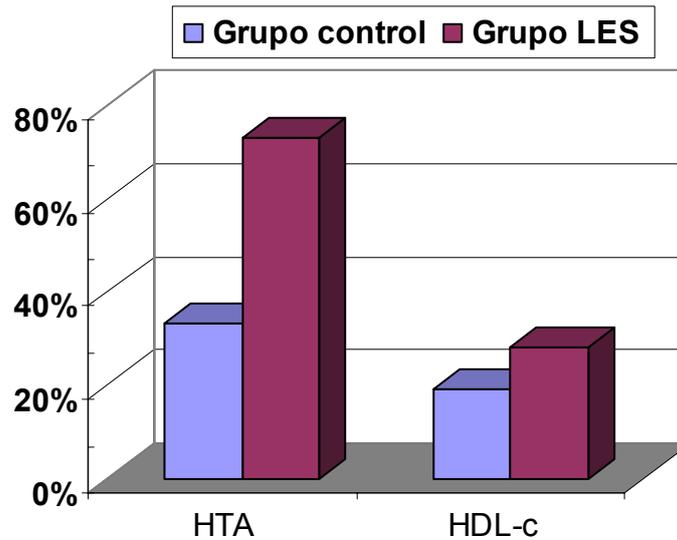


Figura 3. Distribución de la frecuencia de HTA y de colesterol HDL en el grupo de pacientes con LES y de sujetos controles

Hay que destacar que, así como se ha demostrado, la frecuencia de SM sólo fue ligeramente mayor en el grupo de pacientes, la frecuencia de enfermedad cardiovascular (ECV) fue 28 veces mayor en el grupo de pacientes con LES que en los controles (18 de 160; 11.3% vs 1 de 245; 0.4%; OR 30.9; 95% CI:4.1-234; $P < 0.001$). En este sentido, tanto los eventos cardiovasculares como cerebrovasculares fueron significativamente mayores en la cohorte de LES comparada con los controles.

Tabla 1. Características de los pacientes con LES y los controles

	PACIENTES CON LES (n = 160)	GRUPO CONTROL (n = 245)	P
EDAD (media, años)	43.1 ± 14.8	42.3 ± 9.9	NS
EDAD (mediana –rango-, años)	42 (15-82)	41 (17-80)	
GÉNERO FEMENINO (%)	89	91	NS
NIVEL EDUCATIVO (años)	9.6 ± 5.3	10.1 ± 2.2	NS
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (kg/m ²)	25.9 ± 5.3	25.8 ± 4.3	NS
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL (cm)	86.3 ± 13.5	87.1 ± 12.3	NS
TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	133 ± 15	115 ± 19	<0.001
TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)	82 ± 10	76 ± 10	<0.001
PRESIÓN DE PULSO (mmHg)	52 ± 16	39 ± 11	<0.001
GLUCOSA EN AYUNAS (mg/dl)	83.1 ± 12.9	83.5 ± 21.3	NS
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	100 ± 55	92 ± 64	0.191
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	185 ± 41	203 ± 36	<0.001
COLESTEROL-HDL (mg/dl)	59 ± 18	58 ± 12	NS
COLESTEROL-LDL (mg/dl)	105 ± 32	126 ± 34	<0.001
PACIENTES CON SM (%)	20	13	0.083
Número de criterios de SM (media)	1.55 ± 1.11	1.12 ± 1.17	<0.001
Pacientes con ningún criterio de SM (%)	16	40	<0.001
CRITERIOS DEL SM (%)			
Hipertensión	73	33	<0.001
Circunferencia abdominal	36	43	NS
Colesterol-HDL bajo	28	19	0.048
Hipertrigliceridemia	12	11	NS
Hiperglucemia	5.6	6.1	NS
OTROS FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES (%)			
Dislipemia	68	65	NS
Diabetes mellitus	4	3	NS
Obesidad	22	16	NS
Hábito tabáquico	26	38	0.017
Sedentarismo	61	48	0.010
Antecedentes familiares de ECV	9	8	NS
Consumo de alcohol (%)	8	6	NS
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (%)			
Cardiopatía isquémica	16	1.6	<0.001
Insuficiencia cardíaca crónica	3.0	0	0.024
Valvulopatías	3.8	0.4	0.017
Enfermedad cerebrovascular	10	1	<0.001
Enfermedad de Alzheimer	6.3	0	<0.001
TRATAMIENTO (%)			
Pacientes con antihipertensivos	44	11	<0.001
Pacientes con estatinas	22	3	<0.001
Pacientes con hipoglucemiantes	3.1	2.0	NS
Pacientes con AINEs	36	17	<0.001
Pacientes con anticoncepción oral	0.6	1.2	NS
Postmenopausia	32	20	0.018

2. DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y LOS SUJETOS CONTROLES CON SÍNDROME METABÓLICO

En un siguiente paso, se estudiaron si existían diferencias en cuanto a las características clínicas y epidemiológicas entre los pacientes con LES con SM y el grupo control con SM (Tabla 2).

No se observaron diferencias en cuanto a la edad y el género. Sin embargo, los sujetos controles tuvieron un mayor nivel educativo que los pacientes con LES ($P = 0.01$; Tabla 2). La presión arterial sistólica (PAS) y la presión de pulso (PP), no así la presión arterial diastólica (PAD), fueron significativamente mayores en el grupo de LES con SM ($P < 0.002$). Por el contrario, los niveles de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (LDL-c) fueron significativamente mayores en el grupo control con SM que en el grupo de pacientes con LES con SM ($P = 0.001$). No se encontraron diferencias en el índice de masa corporal (IMC), niveles de triglicéridos (TG) o niveles de colesterol HDL (HDL-c) entre ambos grupos. (Tabla 2)

Sólo 10 de los 16 fenotipos posibles del SM se encontraron en los pacientes con LES y/o en los controles. La expresión del fenotipo de SM fue similar en los dos grupos. En este sentido, el fenotipo más común fue HTA, circunferencia abdominal (CA) anormal y niveles bajos de colesterol HDL (HDL-c). La combinación de HTA más CA se observó en 26 de los 32 pacientes LES con SM (81%) y en 28 de los 32 (87%) controles con SM.

Cuando se compararon el grupo completo de pacientes con LES y el de controles, la frecuencia de enfermedad cardiovascular (ECV) fue 8 veces más elevado en el grupo con LES con SM (8 de 22; 25%) que en el grupo control con SM (1 de 32; 3.1%; OR:10.3 (95% CI: 1.2-88.4; P = 0.018).

Tabla 2. Características de los pacientes LES y controles con SM

	Pacientes LES con SM (n = 32)	Sujetos controles con SM (n = 32)	P
EDAD (años)	47.8 ± 17.5	48.6 ± 8.0	NS
GÉNERO FEMENINO (%)	91	81	NS
NIVEL EDUCACIONAL (años)	6.2 ± 5.7	9.3 ± 3.0	0.01
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (Kg/m²)	30.4 ± 5.4	30.7 ± 3.8	NS
TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	141 ± 21	130 ± 15	0.019
TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)	82 ± 10	85 ± 10	NS
PRESIÓN DE PULSO (mmHg)	59 ± 19	45 ± 10	0.0001
GLUCOSA EN AYUNAS (mg/dl)	90 ± 20	99 ± 46	NS
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	157 ± 74	164 ± 118	NS
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	186 ± 38	225 ± 30	0.0001
COLESTEROL-HDL (mg/dl)	44 ± 18	48 ± 8	NS
COLESTEROL-LDL (mg/dl)	109 ± 30	142 ± 35	0.0001
COMPONENTES DEL SM (%)			
Hipertensión	97	91	NS
Circunferencia abdominal	81	97	NS
Colesterol-HDL bajo	75	59	NS
Hipertrigliceridemia	53	59	NS
Hiperglucemia	25	28	NS
FENOTIPOS DE SM (%)			
HTA + CA + HDLc	34.4	25.0	NS
HTA + CA + HDLc + TG	15.6	9.4	NS
HTA + HDL + TG	15.6	3.1	NS
HTA + CA + TG	9.4	25.0	NS
HTA + CA + G	9.4	12.5	NS
HTA + CA + TG + G	6.3	3.1	NS
HTA + CA + HDLc + G	3.1	9.4	NS
HTA + CA + HDLc + G	3.1	3.1	NS
HDLc + TG + G	3.1	0	NS
CA + HDLc + TG	0	9.4	NS
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (%)			
Cardiopatía isquémica	6.3	0	NS
Insuficiencia cardiaca crónica	9.4	3.1	NS
Valvulopatías	16	0	0.062
Enfermedad cerebrovascular	16	0	0.062
TRATAMIENTO (%)			
Pacientes con antihipertensivos	72	41	0.023
Pacientes con estatinas	34	12	0.077
Pacientes con hipoglucemiantes	12	12	NS

3. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO

Las características demográficas y antropométricas, el valor de la presión arterial, los parámetros analíticos, la frecuencia de los factores de riesgo tradicionales y los tratamientos entre el grupo de pacientes LES con SM y pacientes LES sin SM se muestran en la Tabla 3.

Como era de esperar, la frecuencia de enfermedad cardiovascular en el grupo de pacientes LES con SM fue 3.2 veces mayor que en el grupo de pacientes LES sin SM (8 de 32; 25% vs 10 de 128; 7.8%; OR:3.9; 95% CI: 1.4-11.0; P = 0.032). Los pacientes con LES con SM tenían un aumento significativo en la frecuencia de enfermedad cerebrovascular que el grupo de pacientes LES sin SM (16% vs 3.9%; P = 0.041). Además de niveles mayores de C3 y de ácido úrico así como de VSG y de PCR, también se observó un mayor índice SLICC en el grupo de pacientes LES con SM.

Tabla 3. Características de los pacientes LES con y sin SM

	LES sin SM (n = 32)	LES con SM (n = 128)	p
EDAD (años)	47.8 ± 17.5	42.0 ± 13.9	0.045
GÉNERO FEMENINO (%)	90	88	NS
NIVEL EDUCACIONAL (años)	6.2 ± 5.7	10.4 ± 4.9	<0.001
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (kg/m ²)	30.5 ± 5.4	24.8 ± 4.7	<0.001
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL (cm)	97.9 ± 11.5	83.4 ± 12.4	<0.001
TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	141 ± 20	131 ± 18	0.010
TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)	82 ± 10	82 ± 11	NS
PRESIÓN DE PULSO (mmHg)	59 ± 19	50 ± 14	0.010
GLUCOSA EN AYUNAS (mg/dl)	90.1 ± 19.9	81.4 ± 9.9	0.023
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	157 ± 74	86 ± 38	<0.001
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	186 ± 38	185 ± 42	NS
COLESTEROL- HDL (mg/dl)	44.0 ± 17.8	62.2 ± 16.5	<0.001
COLESTEROL-LDL (mg/dl)	109 ± 30	104 ± 32	<0.001
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	6.5 ± 3.6	4.8 ± 1.6	0.014
CREATININA (mg/dl)	1.0 ± 0.5	1.0 ± 1.1	NS
PROTEINURIA (%)	22	19	NS
PACIENTES CON ANTIHIPERTENSIVOS (%)	72	38	0.001
PACIENTES CON ESTATINAS (%)	34	19	0.094
PACIENTES CON HIPOGLUCEMIANTES (%)	13	1	0.005
PACIENTES CON AINEs (%)	28	38	NS
PACIENTES CON ANTICONCEPTIVOS ORALES (%)	0	1	NS
POSTMENOPAUSIA	45	28	0.095
FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES (%)			
Hipertensión	97	66	0.001
Dislipidemia	94	59	<0.001
Diabetes mellitus	16	0.4	<0.001
Obesidad	56	13	<0.001
Hábito tabáquico	12	29	0.094
Sedentarismo	77	57	0.066
Antecedentes familiares de ECV	23	9	NS
Consumo de alcohol	6	8	NS
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (%)			
Cardiopatía isquémica	28	12	0.057
Insuficiencia cardiaca crónica	6.3	1.6	NS
Valvulopatías	9.4	2.3	NS
Enfermedad cerebrovascular	16	8.6	NS
	16	3.9	0.041

Sin embargo no se observaron diferencias significativas en cuanto a las características clínicas e inmunológicas entre los dos grupos. (Tabla 4). Al analizar el tratamiento, la única diferencia que se encontró fue una menor frecuencia de toma de hidroxicloroquina (HCQ) en los pacientes LES con SM (53% vs 74%; $P = 0.035$), lo que se asoció con una menor dosis acumulada media de HCQ en el grupo de pacientes LES sin SM (Tabla 4). También, la frecuencia de enfermedad cardiovascular fue significativamente menor en los pacientes LES que estaban en tratamiento en ese momento con HCQ (11% vs 27%; OR 0.32; 95% CI:0.14-0.77; $P = 0.018$). Sin embargo, cuando se analizan de forma independiente los diferentes tipos de complicaciones cardiovasculares que engloba el término de enfermedad cardiovascular, sólo la enfermedad cerebrovascular alcanza significación estadística (OR 0.16; 95% CI: 0.04-0.65; $P = 0.013$) en el grupo de pacientes con LES con SM.

Tabla 4. Características clínicas, inmunológicas y de tratamiento en LES con y sin SM

	LES con SM (n = 128)	LES sin SM (n = 32)	P
EDAD DE INICIO DE LA ENFERMEDAD (años)	35.8 ± 17.0	29.7 ± 12.2	0.065
DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (años)	12.1 ± 8.1	12.3 ± 8.7	NS
AFECTACIÓN DE ÓRGANOS/SISTEMAS (%)			
Artralgias/Artritis	81	91	NS
Hematológica	47	41	NS
Renal	41	34	NS
Serositis	28	20	NS
Neurológica	22	16	NS
Fenómeno de Raynaud	20	35	NS
Síndrome antifosfolípido	13	10	NS
PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS ACTUALES			
Anticuerpos antinucleares positivos (%)	84	81	NS
Anti-DNA positivos (>15 UI/l) (%)	44	34	NS
Anti-Sm positivo (>9 UI/l) (%)	19	13	NS
Anti-Ro positivo (>8 UI/l) (%)	19	35	NS
Anti-La positivo (>8 UI/l) (%)	9	19	NS
Anti-RNP positivo (>9 UI/l) (%)	28	20	NS
Hemoglobina (g/dl)	12.8 ± 1.6	13.4 ± 1.8	0.061
Leucocitos (por 10 ⁹ /l)	6.7 ± 3.6	5.8 ± 2.1	NS
Plaquetas (por 10 ⁹ /l)	209 ± 81	231 ± 71	NS
C3 (mg/dl)	112 ± 36	95 ± 26	0.021
C4 (mg/dl)	20 ± 11	20 ± 14	NS
Proteína C reactiva (mg/dl)	1.5 ± 2.7	0.6 ± 1.8	0.048
Velocidad de sedimentación globular (mm/hr)	36 ± 27	25 ± 17	0.044
SLEDAI	4.2 ± 3.7	3.5 ± 3.4	NS
SLICC	2.5 ± 2.1	1.3 ± 1.6	0.001
TRATAMIENTO			
Pacientes con antihipertensivos (%)	72	38	0.001
Pacientes con estatinas (%)	34	19	0.094
Pacientes con hipoglucemiantes (%)	13	1	0.005
Pacientes con AINEs (%)	28	37	NS
Pacientes con prednisona (%)	72	66	NS
Dosis actual de prednisona (mg)	5.0 ± 5.0	3.9 ± 5.0	NS
Dosis acumulada de prednisona (g)	20.1 ± 17.5	19.9 ± 30.6	NS
Dosis media diaria de prednisona (mg/d)	6.7 ± 6.1	5.3 ± 9.7	NS
Pacientes con hidroxiclороquina (HCQ) (%)	53	74	0.035
Dosis acumulada de HCQ (g)	309 ± 315	380 ± 433	NS
Dosis media diaria de HCQ (mg/d)	80 ± 84	96 ± 78	NS
Pacientes con inmunosupresores (%)	41	36	NS

Dosis media diaria = dosis acumulada (mg) / duración de la enfermedad (días)

En el análisis multivariante, sólo el nivel educacional, los niveles de triglicéridos (TG), los niveles de colesterol HDL (HDL-c), de C3 y el uso de HCQ se asociaron de manera independiente con el SM (Tabla 5). La sensibilidad y especificidad del modelo fue de 0.80 y de 0.86, respectivamente, para un punto de corte de 0.20.

Tabla 5. Variables asociadas con SM en los pacientes LES, usando la regresión logística

VARIABLE EXPLICATIVA	Coficiente beta	Odds ratio	95 % intervalo de confianza	P
Nivel educacional	-0.194	0.824	0.733-0.926	0.001
Triglicéridos	0.024	1,025	1,012-1037	<0.001
Colesterol-HDL	-0.060	0.942	0.908-0.977	0.001
C3	0.019	1.019	1,002-1.037	0.028
Uso de hidroxicloroquina	-1.692	0.184	0.058-0.587	0.004

La sensibilidad y especificidad del modelo fue de 0.86, para un punto de corte de 0.20

CAPITULO V

DISCUSIÓN

Nuestro estudio incluye una serie larga de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, la mayoría de ellos del sur de España, en el que demostramos una mayor incidencia de SM. También describimos una mayor frecuencia de SM, definido por los criterios de la ATP-III, en pacientes con LES menores de 40 años de edad.

Estudios recientes, basados en un número relativamente pequeño de pacientes (44 y 102, respectivamente), han revelado la presencia de Síndrome Metabólico en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con diferente base genética. (1. El Magadmi ME et al. J Rheumatol 2006. 2. Chung CP et al. Ann Rheum Dis 2007).

La frecuencia de SM en el grupo completo de pacientes con LES podría estar infraestimado debido a que el número de pacientes con LES en tratamiento con estatinas fue 7 veces mayor que en el grupo control, y se sabe que las estatinas tienen un efecto significativo en el descenso de los niveles de triglicéridos (Jialal I et al. Circulation 2001) y, aunque menos conocido, también tienen discreto efecto en el aumento de los niveles de la fracción HDL de colesterol (Colquhoun D et al. Eur Heart J 2004). Esta diferencia en el uso de estatinas podría explicar por qué en nuestro estudio los controles tuvieron niveles más elevados de colesterol total y de la fracción LDL de colesterol que los pacientes con LES.

En este estudio, la frecuencia de SM fue hasta 4 veces mayor en el grupo de pacientes con LES que tenían 40 años de edad o menos que los sujetos controles de la misma edad (≤ 40 años), pero no hubo diferencias entre los pacientes con LES y los sujetos controles mayores de 40 años de edad. Este hallazgo podría sugerir la existencia de dos mecanismos diferentes relacionados con el desarrollo de SM en el LES. En pacientes jóvenes con LES, el desarrollo de SM podría estar estrechamente asociado con la enfermedad por sí misma como consecuencia de la inflamación sistémica (Jonkers IJ. *Am J Med* 2002). Por el contrario, en pacientes mayores con LES, otros factores asociados a la edad podrían prevalecer sobre los factores relacionados con el LES y, por lo tanto, ensombrecer dichos factores. Esta hipótesis podría apoyarse por los siguientes hallazgos:

Primero, los pacientes con LES con edad de 40 años o menos tuvieron un mayor índice SLEDAI que los pacientes con LES mayores de 40 años de edad (4.3 ± 3.5 vs 3.0 ± 3.3 ; $P = 0.020$).

Segundo, en el subgrupo de pacientes con LES de 40 años de edad o menos, el índice SLEDAI tendía a ser mayor en aquellos con SM (5.5 ± 4.0 vs 4.0 ± 3.4 en pacientes con LES de 40 años de edad o menos sin SM; $P = 0.095$). Por el contrario, en aquellos pacientes con LES mayores de 40 años de edad, no hubo diferencias en el índice SLEDAI entre aquellos que tenían SM y los que no tenían SM (3.3 ± 3.4 vs 2.9 ± 3.2 ; $P = 0.616$).

Tercero, la frecuencia de hipertrigliceridemia y de niveles bajos de HDL-colesterol, un patrón lipídico que se ha asociado con enfermedad lúpica activa en pacientes sin tratamiento, (Ilowite NT et al. *Arthritis Rheum* 1988) fue mayor en nuestra serie de pacientes con LES que en los controles (OR 3.9, $P = 0.023$ y OR 2.6,

P = 0.012, respectivamente). Sin embargo, estas diferencias desaparecían cuando comparamos específicamente a los pacientes con LES y a los sujetos controles mayores de 40 años de edad.

Nuestros resultados coinciden con observaciones previas de otros grupos. En este sentido, las variables asociadas con LES e inflamación fueron los factores más importantes que se asociaron con rigidez aórtica en pacientes premenopáusicas con LES, si bien los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales cobraban mayor importancia que las variables asociadas específicamente al LES sobre las mujeres postmenopáusicas con LES (Selzer F et al. *Arthritis Rheum* 2004). Apoyando esta observación, Roman y cols (Roman MJ et al. *N England J Med* 2003) encontraron una mayor frecuencia de placas carotídeas sobre las pacientes más jóvenes de 40 años de edad que los hallados en las pacientes mayores de esta edad.

En este estudio, la frecuencia general de cada uno de los factores de SM, así como el fenotipo de SM, fue similar en pacientes con LES y en los controles con SM. También el binomio formado por HTA y circunferencia abdominal fue observado con mayor frecuencia tanto en los pacientes lúpicos (81%) como en los controles (79%) con SM. Este hallazgo enfatiza la importancia de la HTA y obesidad y su estrecha relación en la patogénesis del SM (Patel DA et al. *Metabolism* 2006).

Se sabe que la prevalencia de SM en la población general está asociada inversamente con el nivel educacional. (Ford ES, Giles WH. *Diabetes Care* 2003). En un

análisis multivariante, nosotros hemos encontrado que el nivel educacional es un factor de protección independiente frente al SM en pacientes con LES, lo cual podría explicar la menor presencia de eventos cardiovasculares. Recientemente, este factor ha sido descrito en pacientes sin LES. (Albert MA et al. *Circulation* 2006).

Además de la HTA, los pacientes con LES con SM tenían con más frecuencia dislipemia, diabetes mellitus y obesidad que los pacientes lúpicos sin SM. La mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales también se ha asociado con el desarrollo de SM en la población general. (Ford ES et al. *Obes Res* 2005)

En este estudio, un hallazgo importante a destacar fue los mayores niveles de marcadores inflamatorios habituales, especialmente la PCR, en pacientes lúpicos con SM comparados con aquellos sin SM. Recientemente, han sido descrito hallazgos similares por Chung y cols (Chung CP et al. *Ann Rheum Dis* 2007). En nuestra serie, los niveles de la fracción C3 del complemento y de ácido úrico también fueron mayores en los pacientes con LES con SM. De hecho, los niveles elevados de C3 se han asociado con el desarrollo de SM, con niveles elevados de triglicéridos en ayuno y sensibilidad a la insulina (Van Oostrom AJ et al. *Atherosclerosis* 2006) y con enfermedad arterial coronaria en la población general. De la misma manera, se ha descrito una asociación entre niveles séricos de C3 y calcificación de las arterias coronarias, rigidez aórtica y placas carotídeas en los pacientes con LES. También los niveles de ácido úrico se han propuesto como un determinante de SM (Ford ES et al. *Obes Res* 2005), y la hiperuricemia está

considerada un predictor independiente para enfermedad cardiovascular en la población general (Culleton BF. Ann Intern Med 1999).

Respecto al tratamiento del LES, los pacientes que estaban en tratamiento con HCQ tenían una menor frecuencia de SM. De igual modo, el uso de HCQ en pacientes con LES se asoció con una menor prevalencia de enfermedad cardiovascular (27% vs 11%; $P = 0.018$), y en particular, de enfermedad cerebrovascular (15% vs 3%, $P = 0.008$). Estos hallazgos sugieren que la HCQ podría tener un efecto protector sobre el SM, provocando un descenso en el riesgo de desarrollar una complicación vascular mayor. En este sentido, el uso de HCQ se ha asociado previamente con una velocidad de pulso menor en mujeres premenopáusicas con LES y con una menor presencia de placas en las arterias carótidas en las pacientes con esta enfermedad (Roman MJ et al. N Engl J Med 2003). Asimismo, el potencial efecto protector de la HCQ en el SM podría contribuir a explicar también, al menos en parte, su efecto protector tanto en la reducción del mayor riesgo en pacientes con LES que aún no tengan riesgo aumentado en el momento de comenzar el tratamiento con este fármaco (Selzer F et al. Arthritis Rheum 2004) como en el incremento de la supervivencia en los pacientes con LES (Ruiz-Irastorza G et al. Lupus 2006).

En este estudio, los pacientes con LES con SM tuvieron un mayor índice SLICC pero similar índice SLEDAI comparados con los pacientes LES sin SM. El efecto protector de la HCQ frente al SM podría estar mediado por una mejoría en el perfil lipídico y en la resistencia insulínica en pacientes con LES. De hecho, previamente se conoce que los antilipídicos pueden reducir la

glucosa basal en ayunas (FGB) (Petri M. Lupus 1996), los niveles de colesterol total (1. Petri M. Lupus 1996. 2. Rahman P et al. J Rheumatol 1999. 3. Wallace DJ et al. Am J Med 1990) y de triglicéridos (1. Wallace DJ et al. Am J Med 1990. 2. Hodis HN et al. J Rheumatol 1993) y también pueden aumentar los niveles de HDL colesterol. (Borba EF, Bonfa E. J Rheumatol 2001). Sin embargo, en este estudio, el efecto directo de la HCQ en cada uno de estos factores fue escaso. La ausencia del efecto esperado de disminución de los lípidos de la HCQ en nuestros pacientes podría deberse al menos a dos causas. Primero, nuestros pacientes recibieron dosis bajas de HCQ (una media de 100 mg/día) comparada con la dosis utilizada en otros estudios (200-400 mg/d de HCQ o 250 mg/d de cloroquina). Segundo, el efecto de disminución en el perfil lipídico de la HCQ es especialmente significativo en pacientes que están en tratamiento con dosis moderadas-altas de corticoides (1. Petri M. Lupus 1996. 2. Rahman P et al. J Rheumatol 1999. 3. Wallace DJ et al. Am J Med 1990. 4. Hodis HN et al. J Rheumatol 1993), Si bien, en ausencia de tratamiento con corticoides, este efecto es menor y transitorio. (1. Rahman P et al. J Rheumatol 1999. 2. Hodis HN et al. J Rheumatol 1993). Con respecto a esto, en los estudios mencionados antes, la dosis media actual de prednisona o equivalentes fue aproximadamente de 10 mg/d (con un intervalo de 8-12 mg/d). Por el contrario, nuestros pacientes sólo reciben una media de 4.1 ± 5.0 mg/día de prednisona. Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, nosotros consideramos que el mecanismo de protección frente al SM mediado por la HCQ es probablemente complejo y multifactorial.

Estudios poblacionales basados en pacientes con enfermedades de base muy diferentes sugieren que el tratamiento con corticoides podría aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares. (Wei L et al. Ann Intern Med 2004) Sin embargo, en

varios estudios sobre LES y riesgo vascular basados en series homogéneas de pacientes, no se ha confirmado la evidencia de una aterosclerosis incrementada mediada por tratamientos prolongados con corticoides (1. Hahn BH. N Engl J Med 2003. 2. Da Silva JA et al. Ann Rheum Dis 2006). En este sentido, en nuestra serie de pacientes con LES tratados de una forma uniforme procedentes, la mayoría de ellos, de una región bien definida del sur de España, ni la dosis actual, ni la acumulada ni la dosis media diaria de prednisona se asoció con el desarrollo de SM. Como comentaba en una discusión anterior, este efecto podría deberse relativamente a las bajas dosis de prednisona que reciben nuestros pacientes. En este sentido, Petri et al (Petri M et al. Am J Med 1994) encontraron que un incremento de 10 mg en la dosis de prednisona se asoció con un cambio en los triglicéridos de 7.5 mg/dL, en la presión arterial media de 1.1 mmHg y con un aumento de peso de 2.5 Kg.

Teniendo en cuenta estas observaciones, hay que destacar que la dosis media diaria de prednisona que recibieron nuestros pacientes con LES y SM fue de 5 mg/día, por lo que es posible que dicha dosis de prednisona fuera insuficiente para modificar de forma negativa los factores del SM. En este sentido, el uso de al menos 36.5 g de prednisona en una serie de pacientes con LES se asoció con un incremento del riesgo de enfermedad arterial coronaria (1. Selzer F et al. Arthritis Rheum 2004. 2. Zonana-Nacach A et al. Arthritis Rheum 2000).

Sin embargo, en nuestra serie, los pacientes con LES sólo recibieron una dosis acumulada de prednisona de 20 g. Por tanto, es posible que la presencia de una respuesta inflamatoria persistente y crónica, más que el uso de corticoides, sea más importante en el desarrollo de una aterogénesis acelerada en el LES.

De acuerdo con los estudios que describen un mayor papel de la enfermedad inflamatoria crónica que el uso del tratamiento con corticoides, en este estudio hemos encontrado que la frecuencia de enfermedad cardiovascular fue 8 veces mayor en los pacientes LES con SM que en los controles con SM. Este hallazgo está en concordancia con otros estudios (1. Roman MJ et al. N Engl J Med 2003. 2. Asanuma Y et al. N Engl J Med 2003. 3. Esdaile JM et al. Arthritis Rheum 2001) que enfatizan la importancia de la enfermedad en sí misma, independientemente de la presencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, como un mayor factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con LES.

Sin embargo, la mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular en nuestra serie de pacientes con LES con SM comparados con los pacientes con LES sin SM sugiere que el SM por sí mismo podría contribuir de forma significativa al desarrollo de enfermedad cardiovascular. Estos hallazgos podrían tener implicaciones terapéuticas encaminadas a reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular sobre los pacientes con LES.

Finalmente, en este estudio, hay que tener en cuenta algunas limitaciones:

1) Primero, nosotros utilizamos la definición de SM según los criterios de la ATP-III por una facilidad mayor a la hora de usarlos en la práctica clínica diaria, ya que no requiere las determinaciones de insulina y microalbuminuria o el test de tolerancia oral a la glucosa, además de ser los criterios diagnósticos sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Pero se han descrito diferencias en la prevalencia de SM en los pacientes con LES según cual sea la definición del mismo que se haya utilizado (Chung CP et al. Ann Rheum 2007). Por lo

tanto, sería deseable varios estudios para establecer qué definición de SM es superior a las otras con respecto a la predicción de eventos cardiovasculares en la población con LES.

2) Debido a que este es un estudio transversal, algunos pacientes podrían cambiar su estado en cuanto a la presencia o no de SM al poco tiempo de su inclusión en el estudio. Así, habría pacientes que en el momento de recogida de datos no tendrían SM y al poco tiempo podrían desarrollarlo, y al contrario, pacientes que se recogieron como sujetos con SM y que con el tiempo, por el tratamiento, el control de los factores de riesgo cardiovascular, etc, dejaran de cumplir los criterios para diagnóstico de SM.

3) A pesar de que éste es un estudio de SM en pacientes lúpicos basado en una gran población, se necesitan más estudios sobre la incidencia y características de SM en pacientes LES que tengan una base genética diferente.

4) La media del índice SLEDAI de nuestra cohorte fue 3.6 ± 3.4 , lo que se corresponde con una actividad de la enfermedad leve-moderada. Cabría pensar que una alta actividad del LES podría modificar la frecuencia y el fenotipo de SM, ya que una actividad más severa se asocia a una mayor afectación inflamatoria.

En resumen, utilizando los criterios de definición de SM de la ATP-III, nuestra población de estudio demuestra una alta prevalencia de SM en pacientes lúpicos jóvenes, concretamente las mayores diferencias se encuentran en los menores de 40 años. Este hallazgo tiene gran importancia,

pues nos permitiría actuar precozmente desde un punto de vista terapéutico para intentar prevenir los eventos cardiovasculares.

El Síndrome Metabólico se asocia a niveles elevados de marcadores inflamatorios como la PCR y la VSG, a factores de riesgo cardiovasculares independientes, como la fracción C3 del complemento y el ácido úrico, y a historia de eventos cardiovasculares. De este resultado podemos deducir lo anteriormente expuesto de que a mayor actividad de la enfermedad, mayor actividad inflamatoria y, por tanto, mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Por lo que deberíamos intentar mantener a nuestros pacientes con LES con la menor actividad posible para hacer de este modo una prevención de posibles y futuras complicaciones cardiovasculares.

En cuanto a la relación entre el tratamiento del LES y el SM, se ha observado que el uso de hidroxicloroquina podría ejercer un cierto papel protector, puesto que se ha visto que los pacientes lúpicos que tenían síndrome metabólico, tenían dosis menores de hidroxicloroquina. Deberíamos, por tanto, plantearnos la utilización en todos los pacientes con LES de hidroxicloroquina por sus numerosos efectos beneficiosos, descritos ya en otros artículos, a los que podemos sumar el anteriormente expuesto de protección de eventos cardiovasculares.

Respecto a los corticoides, se ha puesto de manifiesto que el uso de prednisona a dosis bajas no se relaciona con una mayor prevalencia de SM, al contrario de lo que ocurre con dosis más elevadas de corticoides, pues como ya se ha expuesto, los corticoides aumentan la TA, producen obesidad...es decir, favorecen algunos de los componentes del Síndrome Metabólico. Por

tanto, se debe intentar controlar la enfermedad con la menor dosis posible de corticoides (dosis mínima eficaz).

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

1. El Síndrome Metabólico es más frecuente en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que en la población general.
2. El Síndrome Metabólico en pacientes lúpicos es más frecuente en menores de 40 años.
3. En los pacientes con LES, el Síndrome Metabólico se asocia con niveles elevados de marcadores inflamatorios (PCR y VSG), con factores de riesgo cardiovasculares independientes (como el ácido úrico y la fracción C3 del complemento) y con historia de enfermedad cardiovascular.
4. El fenotipo de Síndrome Metabólico fue similar en pacientes con LES y en los controles.
5. El uso de hidroxicloroquina parece tener un efecto protector sobre el Síndrome Metabólico.
6. El uso de prednisona a bajas dosis no se asoció con un incremento en la prevalencia de Síndrome Metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

A

- Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:937-943
- Afeltra A, Vadacca M, Conti L, Galluzzo S, Mitterhofer AP, Ferri GM et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;53:452-459
- Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan G, Gasso J, Hildner F, Viamonte M Jr. Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extents of coronary arterial atherosclerosis of coronary artery calcification: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1999;74:347-355
- Ajjan R, Grant PJ, Futers TS, Brown JM, Cymbalista CM, Boothby M et al. Complement C3 and C-reactive protein levels in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2005;94:1048-53
- Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114:2619-2626
- Albert HF, Wanitschek MM, de Waha S, Ladurner A, Suessenbacher A, Dörler J et al. High-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and prevalence and severity of coronary artery disease in 5641 consecutive patients undergoing coronary angiography. *Eur J Clin Invest* 2008;38:372-380

- Alberti, KG, Zimmet, PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-1062.
- Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806
- Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1419-1422
- Amigo MC, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid síndrome in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:477-493
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-1533
- Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S et al. Premature coronary-artery in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407-2415.
- Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Shintani A, Stanley E, Raggi P et al. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic

lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. *J Rheumatol* 2006;33:539-545.

- Asherson RA, Cervera R, Lahita RG. Latent, incomplete or lupus all?. *J Rheumatol* 1991;18:1783-1786

- Avalos I, Rho YH, Chung CP, Stein CM. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;(Suppl 51):S5-S13

- Azevedo GD, Gadelha RG, Vilar MJ. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: lower prevalence in Brazil than in the USA. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1542

B

- Badul E, García- Rubi D, Robles E, Jiménez J, Juan L, Deleze M et al. Cardiovascular manifestation in systemic lupus erythematosus: prospective study of 100 patients. *Angiology* 1985;36:431-441.

- Baily M, Chapin W, Licht H, Reynolds JC. The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterology Clin North Am* 1998;27:747-782

- Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Sueldo R, Berman H et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:1019-1025

- Benedek T. Treatment of systemic Lupus Erythematosus: from Cold-Liver Oil to cyclosporin. *Lancet* 1998;352:901-902

- Bevra HH. Tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico. En: Kelley Tratado de Reumatología. Ed: Harris Jr ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge RS. Madrid: Elsevier, 2005; p. 1237-1260.

- Bissoendial RJ, Hovingh GK, de Groot E, Kastelein JJ, Lansberg PJ, Stroes ES. Measurement of subclinical atherosclerosis: beyond risk factor assessment. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:595-603
- Blatt NB, Glick GB. Anti-DNA autoantibodies and systemic lupus erythematosus. *Pharmacol Ther* 1999;83:125-139
- Boffa JJ, Rougier JP, Noël N, Ronco P. High cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus: physiopathology and risk management. *Nephrol Ther* 2009;5:595-602
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH and the comité on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index lupus patients. *Arthritis Rheum* 1994;35:630-640
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-1649.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC et al. Carotid atherosclerosis and coronary Herat disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003;26:1251-1257
- Borba EF, Bonfa E, Vinagre CG. Impaired metabolism of artificial chylomicrons in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41(Suppl 19):S79

- Borba EF, Bonfa E, Vinagre CG, Ramires JAF, Maranhao RC. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:1033-1040
- Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001;28:780-785
- Borchers AT, Naguna SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010;9:227-287
- Brey RL, Holliday SL, Saklad AR; Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214-1220
- Bruce IN. Cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. En: *Lupus Eritematoso Sistémico*. Ed: Khamashta M, Vilardell M. Barcelona: Caduceo Multimedia, 2009; p. 451-462
- Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. High prevalence of myocardial perfusion abnormalities in women with SLE. *Arthritis Rheum* 1997;40:S219
- Bultink IE, Teerlink T, Heijst JA, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Raised plasma levels of asymmetric dimethylarginine are associated with cardiovascular events, disease activity, and organ damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1362-1365
- Bultink IE, Turkstra F, Diamant M, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:32-38

- Burt RK, Traynor A, Statkute L, Barr WG, Rosa R, Schroeder J et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. JAMA 2006;295:559-560

- Butler J, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S, Vaughan DE et al. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. J Am Coll Cardiol 2006;47:1595-1602

C

- Capper ER, Maskill JK, Gordon C, Blakemore AI. Interleukin (IL)-10, IL-1ra and IL-12 profiles in active and quiescent systemic lupus erythematosus: could longitudinal studies reveal patient subgroups of different pathology? Clin Exp Immunol 2004;138:348-356

- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. Diabetes 2004;53:2087-2094.

- Carvalho D, Savage CO, Isenberg D, Pearson JD. IgG anti-endothelial cell autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus or systemic vasculitis stimulate the release of two endothelial cell-derived mediators, which enhance adhesion molecule expression and leukocyte adhesion in an autocrine manner. Arthritis Rheum 1999;42:631-640

- Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani JD, Gil A, Lavilla P. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Medicine (Baltimore) 1993;72:113-129

- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani JD, Gil A, Lavilla P. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestation in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299-308
- Cervera R, Khamashta M, Hughes GR. The Euro-Lupus Project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009;18:869-874
- Chen, J, Muntner, P, Hamm, LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-174.
- Chen SY, Chen CL, Shen ML. Manifestations of metabolic syndrome associated with male gout in different age strata. *Rheumatol* 2007;26:1453-1457
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Hypertension* 2003;6:1206-1252.
- Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum* 2007;66:208-214
- Colquhoun D, Keech A, Hunt D, Marschner I, Simes J, Glasziou P et al. LIPID Study Investigators. Effect of pravastatin on coronary events in 2073 patients with low levels of both low density lipoprotein cholesterol and high-density

lipoprotein cholesterol: results from the LIPID study. Eur Heart J 2004;25:771-777

- Coronon-Huntly J, La Croix AZ, Havlik Rj. Race and sex differentials in the impact of hipertensión in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiological follow-up study. Arch Intern Med 1989;149:780-788

- Crozier IG, Li E, Milne MJ, Nicholls MG. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. Am J Cardiol 1990; 65:1145-1148.

- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. FERUM Eric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999;131:7-13

- Culleton BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW et al; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Asociación of hidroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. Arthritis Rheum 2005;52:1473-1480

D

- Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LB et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: Publisher evidence and prospective trial data. Ann Rheum Dis 2006;65:285-293

- De Bacher G, Ambrosioni E, Borch-Johsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice. Third Joint Force of European and Other Societies on

Cardiovascular Disease. Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24:1601-1610

- DeFronzo RA. Insulin secretion, insulin resistance and obesity. Int J Obes 1982;6:73-82

- DeFronzo, RA, Ferrannini, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991;14:173-194.

- Dobking PL, Fortín PR, Joseph L, Esdaile JM, Danoff DS, Clarke AE. Psychosocial contributors to mental and physical health in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res 1998;11:23-31

- Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardelo A et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2003; 62:1071-1077.

E

- Elbirt D, Sthoegen D, Asher I, Sthoeger ZM. The management of systemic lupus erythematosus: Facts and controversies. Clin Dermatol 2010;28:330-336

- El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM et al. Hiperinsulinemia, Insulin resistance and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2006;33:50-56

- Engström G, Gerhardsson de Verdier M, Rollof J, Nilsson PM, Lohmander LS. C-reactive protein, metabolic syndrome and incidence of severe hip and knee osteoarthritis. A population-based cohort study. Osteoarthritis Cartilage 2009;17:168-173

- Erdozain Castiella JG, Ruiz-Irastorza G, Moga I, Marcos JC, Arturi AS, Garcia MA et al. Tratamiento. En: Lupus Eritematoso Sistémico. Ed: Khamashta M, Vilardell M. Barcelona: Caduceo Multimedia, 2009; p. 499-568.
- Ervo R. Treatment of lupus nephritis: an update. G Ital Nephrol 2010;27:249-261
- Esdaille JM, Abrahamowicz M, Grodzicicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R et al. Tradicional Framingham risk factors fail to fully count for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erytematosus. Arthritis Rheum 2001;44:2331-2337
- Evans J. Antinuclear antibody testing in systemic autoimmune disease. Clin Chest Med 1998;19:613-625
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-2497

F

- Fei GZ, Svenungsson E, Frostegarg J, Padyukov L. The A-1087-IL10 allele is associated with cardiovascular disease in SLE. Atherosclerosis 2004;177:409-414
- Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. Am J Cardiol 2002;89:31C-43C
- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mikkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000;102:42-47.

- Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51:1131-1137.
- Fijnheer R, Roest M, Haas FJ, De Groot PG, Derksen RH. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J Rheumatol* 1998;25:1737-1742
- Fliser D. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an uraemic toxin to a global cardiovascular risk molecule. *Eur J Clin Invest* 2005;35:71-79
- Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sents J, Herrero C et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: análisis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:217-230.
- Font J, editor. En: *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas*. Barcelona: Caduceo Multimedia, 2006.
- Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, García-Carrasco M, Torras A, Siso A et al. Cardiovascular risk factors and the long term outcome of lupus nephritis. *QJ Med* 2001;94:19-26
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-359
- Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-581

- Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary behaviour, physical activity, and the metabolic syndrome among US adults. *Obes Res* 2005;13:608-614
- Frances C. Dermatologic manifestation of lupus. *Rev Prat* 1998;48:615-619
- Frostegard J, Svenungsson E, Wu R, Gunnarsson I, Lundberg IE, Klareskog L et al. Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. *Arthritis Rheum* 2005;52:192-200
- Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1989;20:583-91.

G

- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-414
- García-Carrasco M, Font J, Jiménez S, Ramos-Casals M, Cervera R, Novell S et al. 10-year prospective study of morbidity and mortality in a cohort of 70 patients with lupus nephritis followed-up in a single center. *Arthritis Rheum* 1999; 42(Suppl): S99.
- George J, AfeK A, Gilburd B, Harats D, Shoenfeld Y. Autoimmunity in atherosclerosis: lesson from experimental models. *Lupus* 2000; 9:223-227
- Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen PR et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary

Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93:136-141.

- Ginzler EM, Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:59-64.

- Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14(Suppl 13):S223-S226

- Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortín P, Ginzler E. The reability of the systemic lupus Internacional collaborating clinics/American Collage of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:809-813

H

- Hahn BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med* 2003;349:2379-2380

- Hak AE, Pols HA, Van Hemert AM, Hofman A, Witteman JC. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1926-1931

- Hanson, RL, Imperatore, G, Bennett, PH, Knowler, WC. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:3120-3127.

- Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol* 2010;37:322-329

- Hardy CI, Palmer BP, Muir KR, Sutton AJ, Powel RJ. Smoking history, alcohol consumption and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:451-455.
- Harley JB, Moser KL, Gaffney PM, Behrens TW. The genetic of human systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol* 1998;10:690-696
- Heart-Holmes M, Baethege BA, Broadwell L, Wolf RE. Dietary treatment of hyperlipidemia in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995;22:450-454.
- Herrera Pombo JL. Diabetes: clasificación y diagnóstico. En: Pallardo-Sánchez LF, editor. *Endocrinología Clínica*. Madrid, Díaz de Santos; 2005; p. 315-322
- Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J, de Dios Luna J, Tallada M, Martínez-Brocal A, Sabio JM. Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63:431-437
- Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J. Contraception in systemic lupus erythematosus. *Med Clin* 2008;19;130:15-16
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- Hodis HN, Quismorio FP Jr, Wickham E, Blankenhorn DH. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20:661-665
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D´Cruz D, Sebastián GD, Garrido Ed Ede R, Daniela MG et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *The Euro-*

Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-2131

- Howard G, O'Leary D, Zaccaro D, Haffner S, Rewres M, Hamman R et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996;93:1809-1817

- Hu, FB, Meigs, JB, Li, TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693-700

- Hughes GR, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico: nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1991;96:229-235.

I

- Iglseider B, Cip P, Malaimare L, Ladurner G, Paul weber B. The metabolic síndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke* 2005;36:1212-1217

- Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676

- Ilowite NT, Samuel P, Ginzler E, Jacobson MS. Dyslipoproteinemias in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988;31:859-863

-Iribarren C, Go AS, Husson G, Sydney S, Fair JM, Quertermous T et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts?. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1800-1807

J

- Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F. Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus* 2001;10:554-561.
- James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum* 2001;44:1122-1126.
- Jilial I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive-C protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-1935
- Jiménez S, Font J, Ingelmo M. Lupus eritematoso sistémico y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2002;119:699-706
- Jiménez S, Bertolaccini L, Font J. Lupus eritematosos sistémico y enfermedad cardiovascular. En: *Lupus Eritematoso Sistémico*. Ed: Font J, Khamashta M, Vilardell M. Barcelona: MRA, 2002; p. 589-602
- Jiménez-Alonso J, Tercedor J, Jáimez L, García-Lora E. Antimalarial drug-induced aquagenic-type pruritus in patients with lupus. *Arthritis Rheum* 1998;41:744-745
- Jiménez-Alonso J, Sabio JM, Pérez-Álvarez F, Reche I, Hidalgo C, Jáimez L. Hair dye treatment use and clinical course in patients with systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus. *Lupus* 2002;11:430-434
- Jiménez-Alonso J, Sabio JM, Medialdea S. Antipalúdicos en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. En: *Lupus eritematoso sistémico*. Ed: Font J, Khamashta M, Vilardell M. Barcelona: MRA ediciones, 2002; p. 629-642.

- Jiménez-Alonso J, Martín-Armada M, Toribio M, Herranz-Marín MT, Rivera-Cívico F, Pérez-Álvarez F. Incidence of systemic lupus erythematosus among 255 patients with uveitis of unknown origin. *Ann Rheum Dis* 2002;61:471
- Jiménez-Alonso J, Sabio JM, Carrillo-Alascio PL, Jiménez-Jáimez J, Ortego-Centeno N, Jiménez-Jáimez E et al. Intolerancia a hidroxicloroquina comercializada en España (Dolquine) en enfermos con patología autoinmune. *Rev Clin Esp* 2004;204:588-591
- Jiménez S, Tèssies D, Espinosa G, García-Criado A, Plaza J, Monteagudo J et al. Double heterozygosity polymorphisms for platelet glycoproteins Ia/IIa and IIb/IIIa increases arterial thrombosis and arteriosclerosis in patients with the antiphospholipid syndrome or with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2008;67:835-840
- Jonkers IJ, Mohrschladt MF, Westendorp RG, van der Laarse A, Smelt AH. Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002;112:275-280
- Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:141-150.

K

- Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Estrogen Enhancement of anti-double-stranded dna antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;42:328-337

- Katz JD, Senecal JL, Rivest C, Goulet JR, Routhfield N et al. A simple severity of disease index for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2:119-123
- Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345:1863-1869
- Kip, KE, Marroquin, OC, Kelley, DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 2004;109:706-713
- Klein, BE, Klein, R, Lee, KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25:1790-1794.
- Kolaczynski JW, Caro JF. Molecular mechanism of insulin resistance in human obesity. *Current Opinion End Diab.* 1996;3:36-43
- Kotter I, Schmaizing M, Henes J, Vogel W, Kanz L. Current value of stem-cell transplantation in autoimmune diseases. *Z Rheumatol* 2008;67:716-722

L

- Lahita RG, Rivkin E, Cavanagh I, Romano P. Low levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, and apolipoprotein A1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1566-1574
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.

- Lateff A, Petri M. Biologic in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010.
- Lauwerys BR, Houssiau FA. Cytokines: clues to the pathogenesis of SLE. *Lupus* 1998;7:211-213
- Leanos-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chavez-Ruanda KA, Blanco-Favela F. Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J Rheumatol* 2001;28:1546-1553
- Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Cheng CH, Tai YT. Doppler echocardiography evaluation of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1990;120:82-87.
- Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Cheng CH. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: a prospective M-mode, cross-sectional and Doppler echocardiography study. *Int J Cardiol* 1990;27:367-75
- Levobitz HE. Insulin-resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 (Suppl 2):S135-S148
- Lindsay, RS, Howard, BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2004;4:63-68
- Losada C, Levin RI, Huie M, Hirschhorn R, Naime D, Cronstein BN. Identification of C1q as heat-labile serum cofactor required for immune complexes to stimulate endothelial expression of the adhesion molecules E-selectin and intercellular and vascular cell adhesion molecules 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8378-8382

M

- Maheer JE, Bielak LF, Raz JA, Sheedy PF, Schwartz RS, Peyser PA. Progression of coronary artery calcification: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:347-355
- Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:710-714
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte GC, MEdsger TA Jr, Jansen-McWilliams L et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:408-415.
- Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrel K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:51-60
- Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-1517
- Margutti P, Matarrese P, Confi F, Colasanti T, Delunardo F, Capozzi A et al. Autoantibodies to the C-terminal subunit of RLIP76 induce oxidative stress and endothelial cell apoptosis in immune-mediated vascular diseases and atherosclerosis. *Blood* 2008;111:4559-4570
- Matsuura E, McMahon M. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: the role of altered lipids and of autoantibodies. *Lupus* 2008;17:368-370

- Mccarty DJ., Manzi S., Medsger T.A., Ramsey-Goldman R., Laporte RE, Know CK. Incidence of systemic Lupus Erythematosus. Race and Gender Differences. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1260-1270.
- McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2541-2549
- McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4120-4124
- Meigs JB, Panhuysen CI, Myers RH, Wilson PW, Cupples A. A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA1c in a community-based sample of Caucasian pedigrees: The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2002;51:833-840.
- Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1994;330:1871-1879
- Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, Hattersley AT, Levy JC, Hitman GA et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetología* 2004;47:732-738.
- Miranda JP, De Fronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005;149:33-45
- Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematsus. *Rheumatology* 2000;39:1316-1319

- Misakis S., Lockshim MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306
- Moder KG, Millar TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999;74:275-284
- Mok CC, Poon WL, Lai P, Wong CK, Chin SM, Wang CK et al. Metabolic subclinical, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scan J Rheumatol* 2010;39:42-49
- Molina H. Update on complement in the patogénesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:492-497
- Molokhia M, Mckeigue PM, Cuadrado M, Hughes G. Systemic Lupus Erythematosus in Migrants from West Africa Compared with afro-caribbean people in the UK. *Lancet* 2001;357:1414-1415
- Mrowka C, Sieberth HG. Detection of circulation adhesión molecules ICAM-1, VACM-1 and E-selectin in Wegener`s granulomatosis, systemic lupus erythematosus and chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995;43:288-296
- Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 1998;19:641-665

N

- Nakamura T, Tokunga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994;107:239-246.
- Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramírez MI, Sabio-Sánchez JM, Coín MA, Robles-Ortega H, Hidalgo-Tenorio C et al. Efficace of cognitive behavioural

therapy for the treatment of chronic stress in patients with lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2010;79:107-115

- Nencini P, Pracucci G, Lamassa M, Amaducci L, Inzitari D. Immunological factors predict a poor long-term outcome in young stroke patients. *Lupus* 1994; 3:314

- Nesto RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:S11-S18.

- Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Epidemiology of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:248-254

- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sáciela WJ, Tsai J et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38

- Nossent JC. Systemic Lupus Erythematosus on the caribbean Island Of Curacao: an Epidemiological Investigation. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1197-1201.

O

- Ohlenschlaeger T, Garred P, Madsen HO, Jacobsen S. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2004;351:260-267

- Onat A, Uyarel H, Hergenc G, Karabulut A, Albayrak S, Sari I et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertension* 2006;19:1055-1062

- Østensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:135-139

P

- Panhuysen CI, Cupples LA, Wilson PW, Herbert AG, Myers RH, Meigs JB. A genome scan for loci linked to quantitative insulin traits in persons without diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetología* 2003;46:579-587
- Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care* 2004;27:775-780.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfields SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-436
- Parker B, Bruce IN. The metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:81-97
- Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term estrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:517-527
- Patel DA, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Adiponectin and its correlates cardiovascular risk on young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2006;55:1551-1557
- Peralta-Ramírez MI, Jiménez-Alonso J, Godoy-García JF, Pérez-García M. The effects of daily stress and stressful life events on the clinical symptomatology of patients with lupus erythematosus. *Psychosom Med* 2004;66:788-794

- Peralta-Ramírez MI, Coín-Mejías MA, Jiménez-Alonso J, Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Caracuel-Romero A et al. Stress as a predictor of cognitive functioning in lupus. *Lupus* 2006;15:858-864
- Pereira RM, de Carvalho JF, Bonfa E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev* 2009;8:415-419.
- Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:513-559.
- Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:291-302.
- Petri M, Pérez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93:513-519
- Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman DW. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1994;96:254-259
- Petri M, Miller J, Ebert RF. Lipoprotein (a) is predictive of myocardial infarction in SLE. *Arthritis Rheum* 1995;38(Suppl 9):S220
- Petri M. Hydroxychloroquine used in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucosa and trombosis. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):S16-S22.
- Petri M, Roubenoff R, Dallai GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherosclerotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-1124

- Petri M, Singh S, Tesfayone H, Malik A. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol* 2009;36:2476-2480
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406
- Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Aguilar-Herrera BE, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldaña G et al. High insulin levels and increased low-density lipoprotein oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:160-165.
- Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-468
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukine 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327.

R

- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallet D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999;26:325-330.
- Rahman P, Urowitz MB, Gladman DD, Bruce IN, Genest J. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:2363-2368.

- Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, Kehrer C, Pfenninger D, Lewis E et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood* 2004;103:3677-3683
- Ramal LM, de Pablo R, Guadix MJ, Sánchez J, Garrido A, Garrido F et al. HLA class II allele distribution in the Gipsy community of Andalucía, southern Spain. *Tissue Antigens* 2001;57:138-143
- Ramal LM, López-Nevot MA, Sabio JM, Jáimez L, Paco L, Sánchez J et al. Systemic lupus erythematosus in southern Spain: a comparative clinical and genetic study between Caucasian and Gypsy patients. *Lupus* 2004;13:934-940.
- Rampone A, Rampone B, Tirabasso S, Panariello S, Rampone N, Voza A et al. Contraction with the latest estroprogestagens in womens suffering from systemic lupus erythematosus. *Minerva Ginecol* 2001;53:75-77
- Reaven GM. Banting lectura 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1600.
- Refait TM, Al-Salem IH, NKansa-Dwamena D, Al-Salem MH. Hyperhomocysteinaemia and risk of thrombosis in lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* 2002;21:457-461
- Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:861-867.
- Reveille JD, Moulds JM, Ahn C, Friedman AW, Baethge B, Roseman J et al. Systemic lupus erythematosus en three ethnic groups: I. The effect el HLA

class II, C4 and Cr1 Alleles, Socioeconomic factors and ethnicity at disease onset. *Arthritis Rheum* 1998;41:1161-1172

- Rhew EY, Manzi SM, Dyer AR, Kao AH, Danchenko N, Barinas-Mitchell E et al. Differences in subclinical cardiovascular disease between African American and Caucasian women with systemic lupus erythematosus. *Transl Res* 2009;153:51-59

- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979

- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-1818

- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-397.

- Ridker PM. Clinical application of C-protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-369.

- Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Mezzani A, Novo G et al. The predictive role of C-reactive protein in patients with hypertension and subclinical atherosclerosis. *Intern Med J* 2009;39:539-545

- Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ et al. Relation of Gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. *JAMA* 2001;285:1585-1591

- Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. The

Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003; 26:1513-1517

- Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996;335:1424-1430.

- Rolla AR. Resistencia insulínica. *Avances en Diabetología*. 1994;8:13-36

- Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, Lockshin M, Sammaritano M, Schwartz JE et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiology* 2001;87:663-669

- Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Samaritano L, Simantov R et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-2406

- Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005;46:194-199

- Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Sammaritano L et al. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:3412-3419

- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martínez-Berriotxo et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:577-583

- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-28

S

- Sabio JM, Mediavilla JD, Fernández-Torres C, Aliaga L, Jiménez-Alonso J. Risk Factors related to hypertension in a Spanish systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus* 2001;10:451-452
- Sabio JM, Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J. Diagnóstico diferencial. En: *Lupus Eritematoso Sistémico*. Ed: Khamastha M, Vilardell M. Barcelona: Caduceo Multimedia, 2009; p. 319-332
- Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Mediavilla JD, Navarrete-Navarrete N, Zamora-Pasadas M, Pérez-Vicente S et al. Correlation of asymptomatic hyperuricaemia and serum uric acid levels with systemic lupus erythematosus without clinically evident atherosclerotic cardiovascular disease. *Lupus* 2010;19:591-598
- Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete N, Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J. Effects of low or medium dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2010 [en prensa]
- Sähl-Hallegren C, Jönsen A, Niven O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestation and good prognosis. *J Rheumatol* 2000;3:685-691
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observation studies of atherosclerosis progression. *Circulation* 1993;87(Suppl 2):56-57.
- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive-protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-419

- Selzer F, Sutton-Tyrrel K, Shirley F, Russel T, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;37:1075-1082
- Selzer F, Sutton-Tyrrel K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:151-159.
- Shang Q, Tam LS, Li EK, Yip GW, Yu CM. Increased arterial stiffness correlates with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17:1059-1063
- Shinjo SK, Bonfa E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth HR et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:855-862
- Shoenfeld JG. Infections, idiotypes and SLE. *Lupus* 1995;4:333-335
- Shoenfeld Y, Harats D, Wick G. En: *Atherosclerosis and autoimmunity*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2001.
- Shome GP, Sakauchi M, Yamane K, Takemura H, Kashiwagi H. Ischemic heart diseases in systemic lupus erythematosus. A retrospective study of 65 patients treated with prednisone. *Japan J Med* 1989;28:599-603.
- Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther* 2008;10:207
- Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:1-54.

- Steinmentz A, Fenselau S, Schrezenmeir J. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:S548-S559.
- Sultan H, Benson J, Mirotznik J, Ginzler EM. Lack of evidence for corticosteroids as a risk factor for coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *Actas Northeast Region American College of Rheumatology Meeting*. 1994; New York.
- Sundström J, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2006;332:878-882
- Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001;104:1887-1893
- Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, Lundberg IE, Klareskog L, Frostegard J. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:2533-2540

T

- Telles R, Lanna C, Ferreira G, Ribeiro A. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus : association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus* 2010;19:803-809
- Theodoriu A, Bento L, D´Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Prevalence and association of anormal ankle-brachial index in systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1199-203

- Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004;50:3947-57
- Tso TK, Huang HY, Chang CK, Liao YJ, Huang WN. Clinical evaluation of insulin resistance and beta-cell function by the homeostasis model assessment in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004;23:416-420
- Tzoulaki I, Murray GD, Price JF, Smith FB, Lee AJ, Rumley A et al. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 2006;163:334-341

U

- Urowitz MB, Bookman AM, Khoeler BE, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221-225.
- Urowitz MB, Abu-Shakra M, Gladman DD. Improved survival in SLE. *J Rheumatol* 1997;24:1061-1065

V

- Vaarala O, Alfthan O, Jauhainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosino T. Cross-reaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in SLE. *Lancet* 1993;342:923-925
- Van Leuven SI, Kastelein JJ, Allison AC, Hayden MR, Stroes ES. Mycophenolate mofetil (MMF): firing at the atherosclerotic plaque from different angles? *Cardiovasc Res* 2006; 9:341-347

- Van Oostrom AJ, Alipour A, Plokker TW, Sniderman AD, Cabezas MC. The metabolic síndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2006;190:167-173
- Vgontzas, AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lim HM et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-1158.
- Voutilainen S, Morrow JD, Roberts JL 2nd, Alfthan G, Alho H, Nyysönen K et al. Enhanced in vivo lipid peroxidation at elevated plasma total homocysteine levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;1263-1266

W

- Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, CERN PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990;89:322-326
- Walport MI, Davies KA, Botto M. C1q and Systemic Lupus Erythematosus. *Immunobiol* 1998;18:48-51
- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058-1066
- Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1140-1144
- Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:338-346

- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-450
- Wei L, MacDonald TM, Walter BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764-770
- Welch TR, Brickman C, Bishof N, Maringhini S, Rutkowski M, Frenze M et al. The phenotype of SLE associated with complete deficiency of complement isotype C4a. *J Clin Immunol* 1998;18:48-51
- Westerweel PE, Luijten RK, Hoefler IE, Koomans HA, Derksen RH, Verhaar MC. Haematopoietic and endothelial progenitor cells are deficient in quiescent systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:865-870
- Westerweel PE, Luyten RK, Koomans HA, Derksen RH, Verhaar MC. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:1384-1396

Z

- Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors. *Curr Cardiol Rev* 2008;4:116-122
- Zimmet P, Serjantson S. The epidemiology of diabetes mellitus and its relationship with cardiovascular disease. En: *New aspects in diabetes, treatment strategies with alpha glicosilasa inhibitors*. Ed: Lefebvre PJ, Standl E. Berlin, New York: De Gruyter; 1992. p. 5-21

- Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Astritis Rheum* 2000; 43:1801-1808
- Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008;14:74-77

ANEXOS

1. HOJA DE INFORMACIÓN Y DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.1. PACIENTES

Se ha observado que los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan con mayor frecuencia que la población general algunos factores como diabetes, hipertensión, obesidad y alteraciones de los niveles de los lípidos en sangre. Estos factores se han relacionado con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio, angina, ictus, etc.

Con este estudio se pretende detectar a aquellos pacientes lúpicos que presenten las alteraciones anteriormente descritas, para actuar sobre ellos de una forma precoz e intentar prevenir la posibilidad de futuras complicaciones cardiovasculares.

La participación en el estudio incluirá la realización de una entrevista, un examen físico, extracción de muestras analíticas para una serie de pruebas complementarias y la realización de una prueba no invasiva (Complior®) que mide, de forma indirecta, la presencia de aterosclerosis (rigidez de los vasos arteriales) clínica o subclínica. Los datos obtenidos no serán revelados a nadie fuera de los investigadores que participan en dicho estudio. Además, podrá abandonar el estudio en el momento que lo desee sin necesidad de justificarse.

Yo, D/Dña _____

habiendo comprendido las condiciones del estudio y el objetivo de su realización, acepto voluntariamente participar en el mismo.

Firma del interesado

Firma y nombre del facultativo

1.2. CONTROLES

Según diversas investigaciones que se están llevando a cabo en los últimos años, existe una alta probabilidad de que el Síndrome Metabólico, que consiste en una serie de alteraciones metabólicas, tales como aumento de glucemia, aumento de la tensión arterial, aumento de obesidad y dislipemia, se podría relacionar con la aparición de probables enfermedades cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, angina, ictus, enfermedad arterial periférica). Se ha observado que los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan, con mayor frecuencia que la población general, las alteraciones metabólicas descritas anteriormente y, por tanto, podrían tener un riesgo incrementado de padecer alguna complicación cardiovascular.

Se ha diseñado un estudio para comprobar si realmente los pacientes con esta enfermedad presentan una mayor prevalencia de síndrome metabólico que las personas, que como usted, no la tienen.

La participación en el estudio incluirá la realización de una entrevista, un examen físico y la extracción de muestras analíticas para una serie de pruebas complementarias. Los datos obtenidos no serán revelados a nadie fuera de los investigadores que participan en dicho estudio. Además, podrá abandonar el estudio en el momento que lo desee sin necesidad de justificarse.

Yo, D/Dña _____
habiendo comprendido las condiciones del estudio y el objetivo de su realización, acepto voluntariamente participar en el mismo.

Firma del interesado

Firma y nombre del facultativo

2. COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

Los datos que se obtengan a lo largo del estudio así como los extraídos de su historial clínico son totalmente confidenciales, de modo que sólo se emplearán para cumplir los objetivos antes descritos. Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que representantes del promotor del estudio y, eventualmente, las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica tengan acceso a su historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad, con el objetivo de determinar los resultados del estudio. El acceso a dicha información quedará restringido al personal designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Sus datos podrán ser transferidos a otros países garantizando la información incluso en aquellos países cuya legislación es menos restrictiva que la española.

De acuerdo con la ley vigente, usted tiene derecho al acceso a sus datos personales; asimismo, si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación, solicitándolo al médico que le atienda en este estudio.

3. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS PACIENTES

1. *Datos de filiación:* nombre, sexo, año de nacimiento, edad, años de escolarización, teléfono, número de historia clínica.

2. *Datos clínicos:*

- Criterios de LES de la ACR
- Año de diagnóstico del LES y tiempo de evolución.
- Presencia de fenómeno de Raynaud
- Medidas antropométricas: talla, peso, IMC, cintura, cadera, índice cintura-cadera
- Actividad de la enfermedad y daño corporal (SLEDAI y SLICC)
- Tratamiento:
 - Prednisona (o equivalentes): dosis actual, dosis acumulada, dosis acumulada/años de enfermedad.
 - Hidroxicloroquina: dosis actual, dosis acumulada, dosis acumulada/años de enfermedad.
 - Inmunosupresores: dosis actual, dosis acumulada, dosis acumulada/años de enfermedad.
 - Otros tratamientos: AINES, antidiabéticos orales (ADO) o insulina, antihipertensivos, estatinas, anticonceptivos.

3. *Coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular:*

- Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl o toma de ADO o insulina
- HTA si TA $\geq 130/85$ mmHg o toma de antihipertensivos

- Hábito tabáquico (fumador actual o lo ha dejado hace menos de 12 meses)
- Antecedentes familiares de Infarto Agudo de Miocardio o ictus prematuro (<55 años hombres y <65 años mujeres)
- Obesidad (IMC ≥ 30)
- Sedentarismo (andar o ejercicio durante < 200 minutos semanales)
- Dislipemia (Colesterol Total (CT) > 190 mg/dl, Colesterol-LDL >115 mg/dL, Colesterol-HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, Triglicéridos ≥ 150 mg/dL)
- Edad (>55 años en hombres y >65 años en mujeres)
- Hábito tabáquico: dando una puntuación de 0 si nunca ha fumado, 1 si es fumador actual o lo ha dejado hace menos de 3 meses y 2 si es exfumador (hace más de 3 meses)
- Ingesta de alcohol
- Síndrome metabólico, según los criterios de la ATP III

4. *Otras enfermedades asociadas:* hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 ó 2, infarto agudo de miocardio, angina, insuficiencia cardiaca, valvulopatía, ictus, menopausia, Síndrome de Sjögren, fibromialgia, Síndrome antifosfolipídico secundario, lupus cutáneo subagudo, osteopenia, osteoporosis, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar.

5. *Datos de laboratorio:* Autoanticuerpos (ANAs, anti-DNAn, Sm, Ro, La, RNP, aCL, ACA, Histonas, $\beta 2$ GP1), valores de complemento (C3 y C4), $\beta 2$ microglobulina, hematíes, hemoglobina, volumen corpuscular medio,

leucocitos y fórmula, plaquetas, fibrinógeno, dímero D, glucosa, insulina, péptido C, índices HOMA-S y HOMA-B, hemoglobina glicosilada, urea, creatinina, ácido úrico, sodio (Na), potasio (K), proteínas totales, albúmina, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol no HDL (CT-HDLc), triglicéridos, velocidad de sedimentación glomerular (VSG), proteína C reactiva (PCR), proteinuria (100 mg/dl o más en dos determinaciones).

4. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS CONTROLES

1. *Datos de filiación:* nombre, edad, sexo, años de escolarización

2. *Medidas antropométricas:* talla, peso, IMC, cintura

3. *Coexistencia de factores de riesgo cardiovascular:*

- Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o toma de ADO o insulina
- HTA si TA $\geq 130/85$ mmHg o toma de antihipertensivos
- Antecedentes familiares de infarto agudo de miocardio o ictus prematuro (< 55 años en hombres y < 65 años en mujeres)
- Obesidad si IMC ≥ 30
- Sedentarismo (andar o ejercicio durante < 200 minutos semanales)
- Dislipemia (CT > 190 mg/dL, LDL-colesterol > 115 mg/dL, HDL-colesterol < 40 mg/dL en hombres o < 46 mg/dL en mujeres, triglicéridos ≥ 150 mg/dL)
- Edad: > 55 años en hombres y > 65 años en mujeres
- Hábito tabáquico: dando una puntuación de 0 si nunca ha fumado, 1 si es fumador actual o lo ha dejado hace menos de 3 meses y 2 si es exfumador (hace más de 3 meses)
- Ingesta de alcohol
- Síndrome Metabólico, según los criterios de la ATP-III

4. *Otras enfermedades asociadas:* hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 ó 2, infarto agudo de miocardio, angina, insuficiencia cardiaca, valvulopatía, ictus, menopausia.

5. *Datos sobre medicación actual:* AINES, antihipertensivos, estatinas, anticonceptivos.

6. *Datos de laboratorio:* hematíes, hemoglobina, volumen corpuscular medio, leucocitos y fórmula, plaquetas, fibrinógeno, dímero D, glucosa, insulina, péptido C, índices HOMA-S y HOMA-B, hemoglobina glicosilada, urea, creatinina, ácido úrico, sodio (Na), potasio (K), proteínas totales, albúmina, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol no HDL (CT-HDLc), triglicéridos, velocidad de sedimentación glomerular (VSG), proteína C reactiva (PCR), proteinuria (100 mg/dl o más en dos determinaciones).

5. SLEDAI

PESO	DESCRIPTOR	DEFINICIÓN
8	Epilepsia	Inicio reciente. Excluir causas metabólicas, por infecciones o por consumo de medicamentos.
8	Psicosis	Capacidad alterada para la actividad normal debido a problemas en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, pensamiento ilógico, comportamiento catatónico, desorganizado. Excluir uremia o consumo de fármacos como causa.
8	Síndrome Cerebral Orgánico	Funciones mentales alteradas (orientación, memoria u otras funciones intelectuales). De inicio rápido y rasgos clínicos fluctuantes. Incluye problemas de consciencia, capacidad reducida de concentración y de atención mantenida, más al menos dos de los siguientes hechos: habla incoherente, insomnio o somnolencia de día, actividad psicomotriz aumentada o disminuida. Excluir causas metabólicas, por infecciones o por consumo de medicamentos.
8	Alteraciones Visuales	Cambios en la retina, cuerpos citoides, hemorragias en la retina, exudado seroso o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluir hipertensión,

		infección o consumo de fármacos.
8	Afectación del nervio craneal	Nuevo inicio de neuropatía sensorial o motora que implique nervios craneales.
8	Cefalea Lúpica	Severa y persistente; puede ser migrañosa, pero no debe responder a analgésicos narcóticos.
8	ACV	Nuevo hecho de accidente cerebrovascular. Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Úlcera, gangrena, nódulos de los dedos blandos, infarto periungueal, hemorragias, biopsia o angiograma de vasculitis.
4	Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación
4	Miositis	Debilidad/dolor de músculos proximales, asociado con valores elevados de creatina fosfoquinasa/aldolasa o cambios del electromiograma o biopsia que lo demuestre.
4	Cilindros Urinarios	Hemo-granulares o cilindros de eritrocitos
4	Hematuria	> 5 eritrocitos por campo. Excluir nefrolitiasis, infección u otras causas.
4	Proteinuria	> 0.5 mg/24 horas. Nuevo inicio o aumento reciente de más de 0.5 mg/24 horas.
4	Piuria	> 5 leucocitos por campo. Excluir infección.
2	Rash	De nuevo inicio o recurrencia (tipo inflamatorio)
2	Alopecia	De nuevo inicio o recurrencia, pérdida de pelo

		difusa, por zonas o anormal.
2	Úlceras Mucosas	De nuevo inicio o recurrencia de aftas orales o nasales.
2	Pleuresía	Dolor pleurítico con efusión pleural o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes hechos: roce, efusión o confirmación por electrocardiograma.
2	Complemento Bajo	Descenso de CH50, C3 ó C4 por debajo de los límites normales.
2	Aumento de unión a ADN	> 25% de unión mediante el ensayo de Farr o rango anormal en las pruebas de laboratorio.
1	Fiebre	> 38 ° C. Excluir infecciones.
1	Trombopenia	< 100000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	< 3000 leucocitos/mm ³ . Excluir el consumo de fármacos como causa.

6. SLICC

ÍTEM	PUNTUACIÓN
OCULAR: <ul style="list-style-type: none"> - Cataratas - Cambios retinales o atrofia óptica 	 1 1
NEUROPSIQUIÁTRICO: <ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones cognitivas (déficit de memoria, dificultad con el cálculo o concentración, dificultad para hablar o escribir) o psicosis mayor. - Epilepsia que requiere terapia durante 6 meses. - Accidente cerebrovascular (puntuar 2 si aparece más de una vez). - Neuropatía craneal o periférica (excluir óptica) - Mielitis transversa 	 1 1 1 (2) 1 1
RENAL: <ul style="list-style-type: none"> - Tasa de filtración glomerular < 50 % - Proteinuria > 3.5 g/24 h - Enfermedad renal de estado final (diálisis, trasplante) 	 1 1 3
PULMONAR: <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión pulmonar - Fibrosis pulmonar - Reducción pulmonar - Fibrosis pleural 	 1 1 1 1

- Infarto pulmonar	1
CARDIOVASCULAR:	
- Angina o bypass coronario	1
- Infarto de miocardio (puntuar 2 si aparece más de 1 vez)	1 (2)
- Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
- Enfermedad valvular	1
- Pericarditis de más de 6 meses o pericardiectomía	1
VASCULAR PERIFÉRICO:	
- Claudicación de más de 6 meses	1
- Pérdida de tejidos menores (ej: pulpejos de los dedos)	1
- Pérdida de tejidos mayores (ej: dedos, miembros) (Puntuar 2 si aparece más de una vez)	1 (2)
- Trombosis venosa con edema, úlcera o estasis venosa	1
GASTROINTESTINAL:	
- Infarto o resección del duodeno, bazo, hígado o vesícula biliar (puntuar 2 si aparece más de una vez)	1 (2)
- Insuficiencia mesentérica	1
- Peritonitis crónica	1
- Constricción o cirugía del tracto gastrointestinal	1

superior	
MUSCULOESQUELÉTICO:	
- Debilidad o atrofia muscular (en la exploración clínica)	1
- Artritis deformante o erosiva (incluyendo deformidades reductibles; excluyendo necrosis avascular)	1
- Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (Rx), excluyendo necrosis avascular	1
- Necrosis avascular (por imagen) (Puntuar 2 si más de una)	1 (2)
- Osteomielitis (clínica + cultivos)	1
PIEL:	
- Alopecia crónica cicatricial	1
- Cicatrices extensas fuera del cuero cabelludo y pulpejos	1
- Úlcera cutánea (excluyendo trombosis) > de 6 meses	1
INSUFICIENCIA GONADAL PREMATURA (amenorrea secundaria, antes de los 40 años)	1
DIABETES (que precise tratamiento)	1
CÁNCER (excluida la displasia) (Puntuar 2 si es en más de una localización)	1 (2)

PRINCIPALES APORTACIONES

A continuación se enumeran las principales aportaciones científicas:

- Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Alonso J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez del Águila MD, Hidalgo-Tenorio C, González-Gay MA, Jiménez-Alonso J. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008;17:849-859
- Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramírez A, Hidalgo-Tenorio C, Jáimez L, Martín J, Jiménez-Alonso J. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2204-2211
- Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Mediavilla JD, Navarrete-Navarrete N, Zamora-Pasadas M, Pérez-Vicente S, Hidalgo-Tenorio C, Díaz-Chamorro A, Jáimez L, Jiménez-Alonso J. Correlation of asymptomatic hyperuricaemia and serum uric acid levels with arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus without clinically evident atherosclerotic cardiovascular disease. *Lupus* 2010;19:591-598