

# **UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**Facultad de Medicina**

Departamento de Medicina



**Tesis Doctoral:**

***Arteriosclerosis subclínica, masa ósea y  
metabolismo mineral en pacientes con  
lupus eritematoso sistémico***

**Programa de Doctorado  
Medicina**

**María Concepción López Robles**

**Granada 2013**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: María Concepción López Robles  
D.L.: GR 2290-2014  
ISBN: 978-84-9083-350-6



***Arteriosclerosis subclínica, masa ósea y  
metabolismo mineral en pacientes con  
lupus eritematoso sistémico***

**María Concepción López Robles**

Licenciada en Medicina y Cirugía

**Directores:**

**Dr. Norberto Ortego Centeno**

**Dra. Raquel Ríos Fernández**

**Dr. José Luís Callejas Rubio**

**Universidad de Granada**

**2013**



El Dr. Norberto Ortego Centeno, profesor Asociado Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada y Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Junto con la Dra. Raquel Ríos Fernández, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Y el Dr. José Luís Callejas Rubio, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Directores de la tesis titulada “Arteriosclerosis subclínica, masa ósea y metabolismo mineral en pacientes con lupus eritematoso sistémico” realizada por Dña. María Concepción López Robles.

AUTORIZAN la presentación de dicha tesis para su defensa, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 56/2005, de 21 de Enero.

INFORMANDO que la presente tesis cumple los requisitos necesarios de calidad y originalidad, estando en condiciones de ser sometida a la valoración del Tribunal encargado de juzgarla.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos la presente:

Dr. Norberto Ortego Centeno

Dña. María Concepción López Robles

Dra. Raquel Ríos Fernández

Dr. José Luís Callejas Rubio

Granada a 4 de Abril de 2013



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>1.1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO</b>	<b>7</b>
1.1.1. Concepto	7
1.1.2. Epidemiología	9
1.1.3. Manifestaciones clínicas	10
1.1.4. Pronóstico	12
<b>1.2. OSTEOPOROSIS</b>	<b>15</b>
1.2.1. Concepto	15
1.2.2. Epidemiología	16
1.2.3. Remodelado óseo	16
1.2.4. Eje OPG-RANK-RANKL	21
1.2.5. Factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.	25
1.2.6. Diagnóstico	26
<b>1.3. LES Y OSTEOPOROSIS</b>	<b>32</b>
1.3.1. Factores de riesgo para desarrollo de osteoporosis en pacientes con LES	33
<b>1.4. ARTERIOSCLEROSIS</b>	<b>38</b>
1.4.1. Concepto	38
1.4.2. Epidemiología	38
1.4.3. Fisiopatología	40
1.4.4. Factores de riesgo cardiovascular	40
1.4.5. Diagnóstico	47
<b>1.5. ARTERIOSCLEROSIS Y LES</b>	<b>52</b>
1.5.1. Factores de riesgo cardiovascular clásicos	53
1.5.2. Factores que contribuyen al riesgo cardiovascular.	55
<b>1.6. ARTERIOSCLEROSIS Y OSTEOPOROSIS</b>	<b>60</b>
1.6.1. Epidemiología	60
1.6.2. Factores de riesgo	61
1.6.3. Fisiopatología	66
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>71</b>
2.1. Objetivo general	71
2.2. Objetivos específicos	71
<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>75</b>
3.1. Población de estudio	75
3.2. Muestreo	75
3.3. Variables	76
3.3.1. Variable dependiente	76
3.3.2. Variables independientes	76
3.3.3. Variables potencialmente confusoras	76
<b>3.4. Determinaciones bioquímicas</b>	<b>78</b>
3.4.1. Determinaciones hormonales	78
3.4.2. Determinación de los marcadores de remodelado óseo	78
3.4.3. Determinación de marcadores de osteoclastogénesis	80



3.4.4.	Determinación de PCR .....	80
3.4.5.	Determinación de homocisteína .....	80
<b>3.5.</b>	<b>Medición de la masa ósea .....</b>	<b>81</b>
<b>3.6.</b>	<b>Medición de arteriosclerosis subclínica .....</b>	<b>81</b>
3.6.1.	Reactividad de la arteria braquial dependiente de flujo y dependiente del endotelio .....	81
3.6.2.	Presencia de placas ateroscleróticas en carótidas .....	82
3.6.3.	Espesor íntima media carotídeo (EIMC).....	82
3.6.4.	El índice tobillo-brazo (ITB) .....	82
<b>3.7.</b>	<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>83</b>
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>87</b>
<b>4.1.</b>	<b>Arteriosclerosis subclínica .....</b>	<b>87</b>
4.1.1.	Análisis descriptivo con respecto a variables clínico-demográficas y factores de riesgo cardiovascular. ....	87
4.1.2.	Relación entre arteriosclerosis subclínica, metabolismo mineral, baja masa ósea, y variables socio-demográficas: Estudio de correlación. ....	92
4.1.3.	Relación entre arteriosclerosis subclínica, variables clínico demográficas y masa ósea: Análisis bivalente. ....	98
4.1.4.	Relación entre arteriosclerosis subclínica, variables clínico demográficas y masa ósea: Análisis multivariante. ....	103
<b>4.2.</b>	<b>Masa ósea. ....</b>	<b>106</b>
4.2.1.	Análisis descriptivo con respecto a variables clínico-demográficas y factores de riesgo de baja masa ósea. ....	106
4.2.2.	Relación entre baja masa ósea, metabolismo mineral y variables socio-demográficas: Estudio de correlación. ....	108
4.2.3.	Relación entre masa ósea, variables clínico demográficas y arteriosclerosis subclínica: Análisis bivalente .....	113
4.2.4.	Relación entre masa ósea, variables clínico demográficas y arteriosclerosis subclínica: Análisis multivariante. ....	115
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>119</b>
<b>5.1.</b>	<b>Características generales de la población de estudio .....</b>	<b>119</b>
<b>5.2.</b>	<b>Arteriosclerosis subclínica .....</b>	<b>120</b>
5.2.1.	Factores de riesgo cardiovascular.....	120
5.2.2.	Prevalencia de arteriosclerosis subclínica.....	121
5.2.3.	Prevalencia de baja masa ósea.....	123
<b>5.3.</b>	<b>Niveles de vitamina D.....</b>	<b>124</b>
5.3.1.	Prevalencia de hipovitaminosis D.....	124
5.3.2.	Vitamina D y arteriosclerosis subclínica.....	125
5.3.3.	Vitamina D y factores relacionados con LES.....	126
<b>5.4.</b>	<b>Factores relacionados con arteriosclerosis subclínica .....</b>	<b>126</b>
5.4.1.	Relación entre arteriosclerosis subclínica y factores de riesgo clásico.....	127
5.4.2.	Relación entre arteriosclerosis subclínica y factores asociados al LES .....	129
5.4.3.	Relación entre arteriosclerosis subclínica y metabolismo mineral .....	131
5.4.4.	Relación entre arteriosclerosis subclínica y baja masa ósea .....	132
<b>5.5.</b>	<b>Factores relacionados con metabolismo mineral y baja masa ósea .....</b>	<b>134</b>
5.5.1.	Metabolismo mineral.....	134
5.5.2.	Baja masa ósea .....	134
<b>5.6.</b>	<b>Factores comunes entre arteriosclerosis y baja masa ósea .....</b>	<b>138</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>141</b>

<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>147</b>
<b>8. RESUMEN .....</b>	<b>183</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>189</b>
<b>9.1. Índices .....</b>	<b>189</b>
9.1.1. Índice de tablas.....	189
9.1.2. Índice de figuras.....	190
9.1.3. Índice de gráficos.....	190
9.1.4. Índice de ecuaciones.....	190
<b>9.2. Glosario de terminos .....</b>	<b>191</b>
<b>9.3. SLEDAI .....</b>	<b>192</b>
<b>9.4. SLICC.....</b>	<b>193</b>
<b>9.5. Consentimiento informado .....</b>	<b>194</b>



# 1. INTRODUCCIÓN



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica. Sus manifestaciones clínicas pueden ser muy variables y afectar a distintos órganos y tejidos. Es una enfermedad de origen desconocido que se asocia a la presencia de autoanticuerpos y en la que existe una inflamación crónica.

### 1.1.1. Concepto

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por un desajuste en el sistema inmune que produce anticuerpos frente a los antígenos celulares propios. Su etiología es desconocida aunque distintos factores etiopatogénicos se han visto implicados en su desarrollo (Petri, 2006): factores genéticos, hormonales y ambientales, fenómenos de apoptosis, producción de autoanticuerpos y la activación de inmunidad celular son algunos de los que se han estudiado en la etiopatogenia de la enfermedad (Cooper et al., 2008).

El diagnóstico de esta entidad clínica, debido a su gran variabilidad en la forma de presentación, se basa en los criterios clasificatorios de la American College of Rheumatology (ACR) acuñados en 1982 y revisados en el año 1997 (Hochberg, 1997). La clasificación consta de once criterios que comprenden tanto manifestaciones clínicas como analíticas. Para establecer el diagnóstico de LES son necesarios la presencia de cuatro o más criterios a lo largo de la evolución de la enfermedad. Los criterios están reseñados en la tabla 1.

Si bien el uso de estos criterios ha servido para homogeneizar el diagnóstico de LES Cervera et al. ponen de manifiesto que en los pacientes que presentaban síntomas inespecíficos, como la artritis o la fiebre y atendiendo a la necesidad de presentar al menos cuatro de los criterios de la ACR, se producía un desfase medio de dos años entre el inicio de los síntomas y la clasificación final como LES. (Cervera et al., 2006). Por tanto es importante recordar que son criterios para la clasificación de los enfermos con propósitos epidemiológicos y de investigación, y no deben retrasar el inicio

del tratamiento si la sospecha es alta, de hecho un diagnóstico clínico de lupus puede realizarse sin que se cumplan cuatro criterios(Fernández-Espartero, 2009)

**Tabla 1: Criterios clasificatorios del LES según la ACR**

**Para establecer el diagnóstico de LES han de presentarse cuatro o más de los siguientes criterios, de forma seriada o simultánea, durante un periodo de observación**

1. **Eritema malar:** eritema fijo, plano o elevado sobre los pómulos, tendiendo a respetar el pliegue Naso-labial
2. **Eritema discoide:** placas elevadas de eritema con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular; a veces, se observan cicatrices atróficas
3. **Fotosensibilidad:** reacción eritematosa inusual a la exposición solar, determinado por la historia del paciente o por observación del clínico.
4. **Úlceras** bucales o nasofaríngeas, normalmente poco dolorosas, observadas por el médico.
5. **Artritis** no erosiva con afectación de dos o más articulaciones periféricas, que se caracteriza por dolor, tumefacción o derrame.
6. **Serositis:** pleuritis evidenciada por historia de dolor pleurítico, roce o derrame pleural; o pericarditis, confirmadas por ECG, roce o signos de derrame pericárdico
7. **Enfermedad renal:** proteinuria persistente  $>0.5\text{g/día}$  ó  $>3+$  si no se puede cuantificar, o cilindros celulares (hematíes, granulares, tubulares o mixtos)
8. **Enfermedad neurológica:** convulsiones o psicosis sin ninguna otra causa justificante (medicamentos o metabólica)
9. **Enfermedad hematológica:** anemia hemolítica con reticulocitosis, o leucopenia  $< 4000/\text{mm}^3$  en dos o más ocasiones, o linfopenia  $< 1500/\text{mm}^3$  en dos o más ocasiones, o trombopenia  $< 100.000/\text{mm}^3$  en ausencia de daño iatrogénico de medicamentos.
10. **Trastornos inmunitarios:** antiDNA en título anormal ó antiSm ó antifosfolípido (anticardiolipina IgM o IgG, o anticoagulante lúpico o VDRL falsamente positivo -con TPHA o FTA-ABS negativos- durante al menos 6 meses)
11. **Anticuerpos antinucleares:** título de ANA anormal mediante inmunofluorescencia o una técnica equivalente en cualquier momento, después de descartar daño por medicamentos que inducen ANA.

### 1.1.2. Epidemiología

El LES afecta predominantemente a mujeres en edad fértil. No obstante Cervera et. al. señalan que el diagnóstico de lupus puede estar presente en mujeres mayores de cincuenta años hasta en un 9% de la población de “Euro-lupus” (Cervera et al., 2006). Por otra parte en un 15-20% de los casos afecta a niños, siendo en estos casos el curso de la enfermedad más grave y con mayor afectación renal (Borchers, Naguwa, Shoenfeld, & Gershwin, 2010). La proporción de hombres frente a mujeres que padecen esta enfermedad es de 1/10.

El estudio de la incidencia y prevalencia del LES a lo largo del mundo es complejo. Esto es debido, en parte, a que la mayoría de los estudios se basan en cohortes de pequeño tamaño y, hasta hace pocos años, a la falta de unificación en cuanto a los criterios diagnósticos, aunque esta última se ha paliado en gran medida con el uso de los criterios clasificatorios arriba indicados.

La incidencia oscila en un rango desde 1 por 100.000 habitantes año en Dinamarca a 8,7 por 100.000 personas año en Brasil. Por su parte la prevalencia está en un rango entre 20 y 70 por 100.000 habitantes según unos autores (Pons-Estel, Alarcon, Scofield, Reinlib, & Cooper, 2010) y entre 28.3 y 150 por 100.000 según otros (Borchers et al., 2010). La diferencia entre los distintos estudios llevados a cabo en diferentes países, pone de manifiesto que la etnia y los factores medioambientales probablemente comporten un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Así, en EEUU, la población afroamericana tiene una tasa de LES superior a la población blanca. A nivel Europeo la incidencia cambia de unos países a otros (desde el 4.7x100.000hab. en Gran Bretaña a 1.9x100.000hab en Grecia) (Alamanos et al., 2003; Johnson, Gordon, Palmer, & Bacon, 1995). El conocimiento de la tasa de LES en el continente africano está todavía por determinar pues son escasos los estudios en este sentido y por otra parte se han realizado principalmente en población inmigrante en países occidentales (Europeos o Estados Unidos) (Borchers et al., 2010).

En España la prevalencia es de 91 casos por 100.000 habitantes según el estudio EPISER llevado a cabo por la Sociedad Española de Reumatología (Carmona, Ballina, Gabriel, & Laffon, 2001)

La incidencia ha ido en aumento en los últimos años. Esto en parte se explica por una mejora de los exámenes diagnósticos (determinación de autoanticuerpos) y al establecimiento de los



criterios diagnósticos que implican la identificación de los casos más leves(Pons-Estel et al., 2010).

### **1.1.3. Manifestaciones clínicas**

Dependiendo de la edad de inicio de la enfermedad, los síntomas iniciales más frecuentes varían. Los pacientes con inicio de la enfermedad en la infancia presentan una mayor incidencia de nefropatía como primera manifestación. En las edades medias suele debutar con afectación musculoesquelética y cutánea, aunque la afectación renal, serosítica, neurológica y hematológica son también relativamente frecuentes. Los pacientes con edad avanzada presentan una menor incidencia al comienzo de eritema malar, artritis y nefropatía, lo que dificulta el diagnóstico.(Turrión Nieves, Martín Holguera, Sánchez Atrio, Pérez Gómez, & Cuende Quintana, 2009). Las principales manifestaciones clínicas están resumidas en la tabla 2.

Tabla 2: Manifestaciones clínicas en el LES

<b>Síntomas constitucionales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Astenia: forma de comienzo en más del 80%(Turrión Nieves et al., 2009).</li> <li>* Anorexia, pérdida de peso, fiebre.</li> </ul>
<b>Aparato locomotor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Artralgias o artritis: 95% de los casos.</li> <li>*Artropatía Jaccoud: 10% de los pacientes.</li> <li>*Hiperlaxitud cápsulo-ligamentaria.</li> <li>*Tenosinovitis, tendinitis, osteronecrosis aséptica.</li> <li>*Mialgias: 50% de los pacientes.</li> </ul>
<b>Cutáneas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Eritema malar en “alas de mariposa”.</li> <li>*Fotosensibilidad.</li> <li>*Vasculitis leucocitoclástica.</li> <li>*Livedo reticular.</li> </ul>
<b>Renales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Nefritis lúpica: complicación frecuente y grave. 30%-50%(Espinosa Garriga, Cervera Segura, &amp; Font Franco, 2005). Enfermedad glomerular mediada por inmunocomplejos, asociados a cambios tubulo-intersticiales con o sin depósitos inmunes.</li> <li>*Proteinuria (&gt; 500 mg / 24 horas).</li> <li>*Insuficiencia renal terminal: 23% de los pacientes con NL. (Turrión Nieves et al., 2009).</li> </ul>
<b>Sistema nervioso</b>	<p>Manifestaciones neuropsiquiátricas: hasta en el 70% de los pacientes(Hernández-Rodríguez, Espinosa, Cid, &amp; Cervera, 2009). Hasta un 41% se debe a causas diferentes a la enfermedad de base(Hanly, McCurdy, Fougere, Douglas, &amp; Thompson, 2004).</p>
<b>Pleuro-pulmonares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Pleurodinia: aparece en el 45-60%.</li> <li>*Derrame pleural: 30%.</li> <li>*Neumonitis aguda lúpica: 4%.</li> <li>*Neumonitis crónica intersticial: 3-13%.</li> <li>*Hipertensión pulmonar.</li> <li>*Tromboembolismo pulmonar.</li> <li>*Hemorragia alveolar: 2 - 5,4%. Mortalidad entre el 50-90% (Cabezudo Hernández, Bazus González, Vega Zoreda, &amp; Filgueira Martínez, 2006).</li> </ul>
<b>Cardiacas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Pericarditis: 30% de los pacientes(Hidalgo Conde, Aguilar Fernández, Valdivielso Felices, &amp; González Santos, 2005). *Arteriosclerosis temprana: causa más frecuente de mortalidad en pacientes con larga evolución del LES(Hidalgo Conde et al., 2005).</li> </ul>

### 1.1.4. Pronóstico

En los últimos 50 años se ha constatado una mejora en la supervivencia de los pacientes con LES. Los estudios previos a la década de los cincuenta informaron de una tasa de supervivencia inferior al 50% a los 5 años del diagnóstico. Según la cohorte de "Ero-lupus", la tasa de supervivencia es del 92%(Cervera et al., 2006), ligeramente superior a las de poblaciones americanas (85%). Esta diferencia entre los distintos estudios puede explicarse por el predominio de blancos caucásicos en la población europea (97.1%) con respecto a los estudios americanos.

La mejora en las tasas de supervivencia puede estar relacionada con el progreso en el tratamiento médico (antihipertensivos, disponibilidad de hemodiálisis, trasplante y antibióticos), junto con una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad, el diagnóstico temprano y la inclusión de los casos más leves en estudios recientes. Pero puede también ser el resultado del uso de terapias intensivas como fármacos citotóxicos, inmunosupresores y prednisolona a dosis altas(Espinosa Garriga et al., 2005).

A pesar de esta importante mejora en la tasa de supervivencia, los pacientes con LES continúan presentando una mortalidad mayor por todas las causas con respecto a la población general. Esta mortalidad es más acuciante en las mujeres de edad joven, en los afroamericanos y en los pacientes con reciente diagnóstico (inferior al año) (Bernatsky et al., 2006). La mortalidad en los pacientes con lupus puede ser debida a: 1- Actividad de la propia enfermedad por afectación de órganos diana; 2- complicaciones del tratamiento como las infecciones; 3- secuelas a largo plazo como las enfermedades cardiovasculares. En las últimas décadas la mortalidad secundaria a actividad de la enfermedad ha disminuido considerablemente, por lo que, actualmente la atención se focaliza en torno a las complicaciones tardías que contribuyen a la morbimortalidad y que condicionan un deterioro de la calidad de vida de los pacientes. Al desglosar la mortalidad por causa específica Bernansky et al(Bernatsky et al., 2006) aprecian que si bien la mortalidad por causas infecciosas o renales ha disminuido, no así la mortalidad por causas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus...), que desde los años 70 hasta 2001 presenta tendencia a aumentar. Esto se ha relacionado en parte con una mayor presencia de factores de riesgo clásicos en estos pacientes (HTA, hipercolesterolemia...)(Esdaile et al., 2001). Sin embargo, distintos autores (Bjornadal, Yin, Granath, Klareskog, & Ekbom, 2004; El-Magadmi et al., 2004) sugieren que

están presentes otros factores de riesgo inherentes a la propia enfermedad, como son el uso de corticoides e incluso la duración y gravedad de la enfermedad, que podrían contribuir al aumento de las enfermedades cardiovasculares (ECV) en estos pacientes.

Las causas de mortalidad más frecuentes en estudios americanos (Bernatsky et al., 2006) fueron: enfermedades cardiovasculares, infecciones, fracaso renal, linfoma no Hodgkin y cáncer de pulmón. Sin embargo en la cohorte de “Euro-lupus” las principales causas de muerte en el periodo observacional de un año fueron: Actividad propia del LES (26.5%), trombosis (26,5%) e infecciones (25%). No obstante, al compararlas con la causa más frecuente en los últimos cinco años de seguimiento la causa más frecuente pasó a ser la trombosis (Cervera, Khamashta, & Hughes, 2009).

La principal causa de muerte en los pacientes con LES en el mundo desarrollado es la aterosclerosis prematura (Petri, 2006), con un mayor número de eventos cardiovasculares con respecto a la población general (Bernatsky et al., 2006). Esto ya fue descrito en estudios sobre población lúpica en los años noventa (Manzi et al., 1997; Urowitz, Gladman, Abu-Shakra, & Farewell, 1997). El riesgo de infarto de miocardio está incrementado hasta 50 veces en los pacientes con LES e incluso cuando se ajusta la tasa en función de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, el riesgo sigue siendo 8 veces mayor en estos pacientes que en la población general (Petri, 2006).

Con respecto a la distribución de la mortalidad en función del grupo étnico, distintos estudios (Bernatsky et al., 2006) (Mody et al., 1994; Reveille, Bartolucci, & Alarcon, 1990) atribuyen una mayor mortalidad a los pacientes afroamericanos con respecto a los blancos, así como una mayor morbimortalidad. Sin embargo, otros autores relacionan este aumento de la mortalidad en función de las diferencias étnicas, a un estatus socioeconómico más desfavorecido entre estos grupos que implica un peor acceso a los sistemas de salud y a los tratamientos (Abu-Shakra, Gladman, & Urowitz, 2004; Borchers, Keen, Shoenfeld, & Gershwin, 2004).

Por otra parte, es importante hacer hincapié en otras patologías que son relevantes en los pacientes con lupus, pues afectan a su calidad de vida, como es el caso de la osteoporosis.

La actividad de la enfermedad medida mediante el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (Bombardier, Gladman, Urowitz, Caron, & Chang, 1992) y el índice de daño tisular:

Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR)(Gladman et al., 1996), se han empleado como indicadores pronóstico de la enfermedad. Así puntuaciones más elevadas de estos índices se relacionan con una mayor tasa de enfermedad cardiovascular(Bengtsson, Ohman, Nived, & Rantapaa Dahlqvist, 2012; R. W. Telles et al., 2013).

## 1.2. OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente. Un conjunto de enfermedades sistémicas en las que se altera el equilibrio existente entre la resorción y la formación de hueso, con la consiguiente modificación de sus propiedades mecánicas.

### 1.2.1. Concepto

La osteoporosis ha sido definida, por consenso, como la “enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y de la susceptibilidad a fracturas”(NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001). La mineralización del hueso, está preservada en la osteoporosis, pero no así su microestructura. La alteración de la microarquitectura se caracteriza por la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre trabéculas óseas, junto con alteraciones en la geometría del hueso, que conllevan un deterioro de su integridad estructural, favoreciendo la fragilidad esquelética e incrementando el riesgo de fracturas(NIH consensus panel, 1993). Parte de estos cambios pueden ser evaluados indirectamente mediante la medición no invasiva de la densidad mineral ósea (DMO), que cuantifica la masa ósea con alta precisión y exactitud utilizando diferentes técnicas, entre ellas la absorciometría dual de rayos-X (DEXA)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una definición operativa de osteoporosis basada en la determinación de la DMO, en cualquier región esquelética, para mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Según esta definición se consideran normales valores de DMO superiores a -1 DE en relación a la media de adultos jóvenes; osteopenia cuando los valores de DMO se sitúan entre -1 y -2,5 DE; osteoporosis si la DMO es inferior a -2,5 DE y osteoporosis establecida cuando junto a las condiciones previas se asocia una o más fracturas osteoporóticas(World Health Organization, 1994). (Tabla 3).

**Tabla 3 : Definición de la osteoporosis en función del T-Score**

<b>Normal</b>	T-score $\geq -1$
<b>Osteopenia</b>	T-score $< -1, > -2,5$
<b>Osteoporosis</b>	T-score $\leq -2,5$
<b>Osteoporosis establecida</b>	T-score $\leq -2,5$ + fractura

Estudios prospectivos muestran que la disminución de una DE de DMO incrementa el riesgo de fractura con un riesgo relativo (RR) de 1,5-2,6, dependiendo de la zona de medida y la fractura evaluada (Cummings, Bates, & Black, 2002). En varones mayores de 50 años se extrapolan estos resultados. En mujeres premenopáusicas y en varones menores de 50 años, no existe una definición de osteoporosis, pero un Z-score inferior a -2DE implica una menor masa ósea de la esperada para la edad, y podría considerarse como sinónimo de osteoporosis.

### 1.2.2. Epidemiología

La osteoporosis afecta a una de cada cuatro mujeres y a uno de cada ocho varones a partir de los 50 años, aumentando la incidencia de forma significativa en las mujeres después de la menopausia (Díaz Curiel et al., 2001). Basándose en los criterios de la OMS, se ha estimado que el 54% de las mujeres de raza blanca postmenopáusicas, en los Estados Unidos (EEUU), tienen osteopenia, y el 33% padecen osteoporosis. La prevalencia aumenta con la edad de tal modo que es un 15% para las edades comprendidas entre 50 y 59 años, 22% entre 60 y 69 años, 22% para edades entre 70 y 79 años, y superior al 80% para mujeres mayores de 80 años (Rosen, 2005).

En España, la prevalencia de osteoporosis lumbar en mujeres aumenta progresivamente con la edad desde un 4,3% para el grupo de edad entre 45-50 años, hasta un 40% para las mayores de 70 años (Muñoz Torres, Alonso, & Mezquita Raya, 2003). En la región femoral, va desde un 5,7% en la década de los 60 hasta un 24,4% en mayores de 70 años (Naves, Díaz-Lopez, Gomez, Rodríguez-Rebollar, & Cannata-Andía, 2005). Para los varones, la prevalencia de osteoporosis densitométrica es del 8,1% en mayores de 50 años (Naves et al., 2005; Seeman, 1995)

### 1.2.3. Remodelado óseo

Remodelado óseo (RMO) es el término con el que nos referimos al incesante fenómeno de renovación al que está sometido el hueso. Se lleva a cabo simultáneamente en múltiples unidades microscópicas bien delimitadas dispersas por todo el esqueleto llamadas “unidades básicas de remodelado”. La unidad de remodelado se compone de un frente de osteoclastos seguido de un grupo de osteoblastos, un aporte vascular y nervioso, y tejido conectivo. Su vida media es entre seis y nueve meses, y se calcula que en un determinado momento están activas entre 1,5 y 2 millones de estas unidades. En cada una de ellas el hueso es destruido y después sustituido por otro recién formado (Jilka, 2003; Manolagas, 2000). Tanto los osteoblastos como los osteoclastos se originan en la médula ósea. Las principales funciones del fenómeno de RMO son:

- Sustituir el tejido óseo envejecido o lesionado por tejido nuevo y adaptarlo a las necesidades mecánicas de cada momento.
- Contribuir a las necesidades de la homeostasis mineral. Se ha señalado también una posible intervención del fenómeno de remodelación ósea en la regulación del equilibrio ácido-base, a través del comportamiento del hueso como fuente de bicarbonato.
- Por otra parte, durante la resorción ósea se liberan factores de crecimiento y citocinas que pueden estar al servicio del normal funcionamiento de la médula ósea.

#### **1.2.3.1. FISIOPATOLOGÍA**

El RMO consta de cuatro fases sucesivas: activación, resorción, inversión y formación.

La actuación de las unidades de remodelación se inicia con la activación de un grupo de osteoclastos en un lugar determinado del esqueleto, que da paso a la resorción ósea. A continuación, y en el mismo lugar, se activan los osteoblastos, reponiendo el hueso destruido por los osteoclastos. Las unidades de remodelación renuevan, al cabo de un año, un 3-4% del hueso cortical y un 25-30% del hueso trabecular.

El proceso en las unidades de remodelado comienza, en la fase de activación, con el reclutamiento de los precursores de los osteoclastos, que proliferan, se diferencian y se fusionan, para formar las grandes células multinucleadas que constituyen los osteoclastos maduros. Para que éstos desarrollen su efecto, las células que recubren el hueso (conocidas como “osteoblastos de



revestimiento” o de reposo), deben retraerse y dejar hueco entre ellas. Tras establecer contacto con la matriz ósea, las células osteocásticas experimentan un proceso de “polarización” en virtud del cual la zona de su membrana por la que se realiza dicho contacto adopta una conformación “rugosa”. Circundando a esta zona rugosa se desarrolla un anillo que sella el espacio que queda entre la zona rugosa y la matriz ósea, aislándolo del microambiente óseo. En la fase de **resorción**, los osteoclastos segregan a dicho espacio protones y enzimas proteolíticas (fundamentalmente catepsinas, de las cuales la más representativa es la catepsina K). La acidificación produce un fenómeno de desmineralización, y posteriormente la matriz desmineralizada es degradada por las enzimas proteolíticas (Boyle, Simonet, & Lacey, 2003). Esta fase finaliza con la apoptosis osteocástica, proceso regulado por diversos factores entre los que destaca, por su importancia, el TGF- $\beta$ , que, además, inhibe la apoptosis de los osteoblastos (Parfitt, 2002).

Una vez finalizado el proceso de resorción, la superficie ósea queda libre de células, excepto por la presencia de unos pocos fagocitos mononucleares que limpian la cavidad y forman la línea de cementación sobre la que se depositará el hueso nuevo. Es la fase de **inversión**, a la que sigue la actuación de los osteoblastos. Se denomina “acoplamiento” a esta “adecuación temporoespacial” entre la actuación de los osteoclastos y la de los osteoblastos. Las señales responsables del mismo no se conocen bien, pero se piensa que pueden consistir en factores de crecimiento que, enterrados en la matriz ósea al formarse la misma, son liberados cuando es destruida. El más conocido es el factor transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). También podría tratarse no ya de sustancias enterradas en la matriz, sino de elementos constituyentes de la propia matriz (Dallas, Rosser, Mundy, & Bonewald, 2002).

En la fase de **formación**, los osteoblastos proliferan, se diferencian y finalmente depositan hueso nuevo, proceso mediado por IGF-1 y BMP-2 (Kawaguchi, Mee, & Smith, 2005), quedando organizado en forma de láminas. En la diferenciación y función de los osteoblastos intervienen diversos factores, de los que merecen ser señalados principalmente el Cbfa-1, o Runx-2, y el Osterix (Osx), que actúa distalmente a aquél. El hueso recién depositado no está mineralizado inicialmente (hueso osteoide), pero aproximadamente una semana después de la formación de la matriz ósea, precipita la hidroxapatita, dando lugar al proceso de mineralización. Las láminas se van mineralizando desde la profundidad hacia la superficie, en el mismo orden que fueron

depositadas. La mineralización alcanza el 60% de su máximo a las pocas semanas, y después continúa lentamente, durante 2-3 años, dando lugar a la denominada mineralización secundaria.

### **1.2.3.2. REGULACIÓN DEL REMODELADO ÓSEO.**

Todos los fenómenos anteriores deben estar regulados, siendo la “activación” de los osteoclastos y el “acoplamiento” de los osteoblastos a los osteoclastos los puntos clave. La activación marca, entre otras cosas, la velocidad del recambio. Ambos, activación y acoplamiento, están integrados por una serie de fenómenos parciales como el reclutamiento del tipo de célula de que se trate, su proliferación, su diferenciación y su activación. Cada uno de estos aspectos parciales está regulado independientemente, e incluso, en ocasiones, de forma contrapuesta. En condiciones normales, el ciclo vital de las células de remodelación termina por apoptosis, la cual también está sometida a regulación (Manolagas, 2000)

En la regulación del RMO intervienen mecanismos locales y generales. Los primeros son fundamentalmente de dos tipos: mecánicos y humorales (citocinas y factores de crecimiento). Los generales también son de dos tipos, humorales (hormonas) y neurológicos. Los cuatro tipos de factores actúan conectados entre sí, y el efecto de todos ellos confluye en una “vía final común”, poniendo en marcha los mecanismos de señalización intracelular.

#### **A. FACTORES MECÁNICOS**

Los factores mecánicos deben guardar relación con la existencia de un “mecanostato”, o sistema capaz de regular la masa ósea en función de la sobrecarga mecánica detectada. El osteocito es el principal candidato a actuar como sensor del sistema. En respuesta a estímulos, enviaría órdenes a los osteoblastos de revestimiento, que se retraerían para dejar libre la superficie ósea y atraerían a los precursores de los osteoclastos (Pavalko et al., 2003)

#### **B. FACTORES NEUROLÓGICOS**

El sistema nervioso central ejerce una función inhibidora del desarrollo de masa ósea, que lleva a cabo a través del sistema nervioso simpático (de hecho, el bloqueo de éste con bloqueadores beta da lugar a un aumento de masa ósea). Los factores que estimulan el sistema nervioso para que desarrolle esta función no están bien establecidos. El mejor conocido es la leptina, hormona secretada por los adipocitos que facilita la acción inhibidora del sistema nervioso central.

Paradójicamente, esta hormona tiene el efecto opuesto cuando actúa periféricamente (Khosla, 2002).

### **C. FACTORES HUMORALES GENERALES: HORMONAS.**

Los factores hormonales están constituidos por las llamadas hormonas calciotropas: hormona paratiroidea (PTH), calcitriol y calcitonina, y otras que podemos calificar de inespecíficas desde el punto de vista del metabolismo mineral, entre las que se encuentran las hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos), la hormona tiroidea, los glucocorticoides, la hormona del crecimiento y la leptina.

Los efectos de la PTH sobre el hueso son complejos y no están totalmente aclarados. Niveles elevados, actuando de forma continuada, producen un aumento de la actividad osteoclástica, mientras que su administración intermitente tiene efectos anabólicos a través de un aumento del número de osteoblastos y de la tasa de formación (Cosman & Lindsay, 2004). La PTH estimula la secreción de RANKL, IGF-1 e IL-6 e IL-11 por los osteoblastos, lo que activa la diferenciación y función osteoclástica. Otros efectos de la PTH son la transformación de los osteocitos en osteoblastos activos (Langub et al., 2001) y el aumento de la vida media de éstos por disminución de la apoptosis (Bringham, 2002). Los osteoclastos, al ser estimulados, ponen en marcha el ciclo de renovación ósea, lo que en virtud del fenómeno de acoplamiento, acaba haciendo intervenir a los osteoblastos. En definitiva, la PTH aumenta el recambio óseo.

El calcitriol (1.25 dihidroxi-vitamina D) estimula la resorción ósea a través de su acción sobre los osteoclastos y sus precursores (Gurlek, Pittelkow, & Kumar, 2002). Entre sus acciones se incluyen el aumento de la absorción intestinal de calcio y la inhibición de la secreción de PTH actuando sobre las paratiroides. Además, facilita la mineralización ósea.

La calcitonina inhibe la acción de los osteoclastos, pero se desconoce la transcendencia de su actuación, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas (Zaidi, Moonga, & Abe, 2002).

En relación con las hormonas sexuales, la ausencia de estrógenos conlleva un aumento de osteoclastos y, secundariamente, de los osteoblastos, originando un incremento del RMO. Su papel fundamental en el metabolismo óseo queda de manifiesto en la pérdida de masa ósea que ocurre en los primeros años de postmenopausia tras el cese la actividad estrogénica, que ocasiona un aumento del remodelado (Riggs, Khosla, & Melton, 2002).

#### D. FACTORES LOCALES.

Los factores locales reguladores de la remodelación ósea son muy numerosos y constituyen un entramado funcional en el que unos determinan o modifican la acción de otros. En el desarrollo de los osteoclastos se han implicado distintas interleucinas (IL-1, IL-6, etc.), el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor estimulador de las colonias de monocito-macrófagos (GM-CSF), el factor estimulador de las colonias de macrófagos (M-CSF), así como la prostaglandina E 2 (PGE2) y los leucotrienos. El interferón gamma (INF $\gamma$ ) inhibe la osteoclastogénesis. Entre los factores estimuladores de los osteoblastos cuentan el factor transformador beta (TGF $\beta$ ), las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF I y II). Los factores que estimulan los osteoblastos pueden inhibir los osteoclastos; por ejemplo, el TGF $\beta$  parece inducir en los osteoclastos un fenómeno apoptótico, responsable de su desaparición en el foco de resorción, para dar paso a la fase formativa. Por otra parte, el TGF $\beta$  inhibe la apoptosis osteoblástica.

En la regulación del fenómeno de remodelación es de gran importancia el sistema RANK (Receptor for Activation of Nuclear Factor  $\kappa$  B)-RANKL (Receptor for Activation of Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand) - OPG (Osteoprotegerina)(Aubin & Bonnellye, 2000; Boyle et al., 2003).

#### 1.2.4. Eje OPG-RANK-RANKL

La supresión o el control de la resorción ósea son una estrategia terapéutica importante para prevenir o disminuir la pérdida ósea. En los últimos años, se han realizado grandes avances en el conocimiento del mecanismo molecular de la regulación del RMO, especialmente sobre la relación que existe entre los osteoblastos y sus células precursoras estromales con los precursores hematopoyéticos de los osteoclastos. Simonet et al. en 1997(Simonet et al., 1997) identificaron la presencia de una proteína que interviene en la formación de hueso: la osteoprotegerina (OPG)

##### 1.2.4.1. DEFINICIÓN DEL EJE OPG-RANK- RANKL

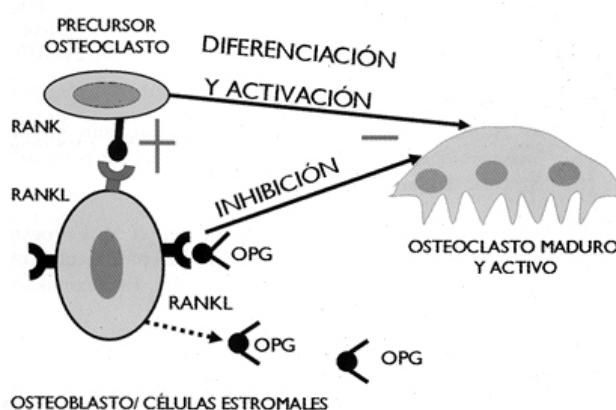
Formado por proteínas que pertenecen a la súper-familia de factor de necrosis tumoral. Simonet y su equipo(Simonet et al., 1997) descubrieron la OPG y su relación con la masa ósea al identificar que los ratones que no expresaban OPG presentaban una osteoporosis grave, mientras que los

que sobre-expresan OPG mostraron osteopetrosis. Posteriormente distintos autores (Burgess et al., 1999; Yano et al., 1999) descubrieron la presencia de otra proteína que se une a OPG (RANKL) pero que a su vez tiene un receptor específico y que también interviene en la remodelación ósea (RANK) (Figura 1).

La OPG es una proteína atípica, ya que es secretada sin dominio transmembrana. Es producida por muchos tipos de tejidos, incluyendo los osteoblastos, las células endoteliales, músculo liso vascular y las células linfoides.

RANKL es una proteína transmembrana o soluble, producida por las células de la línea estromal-osteoblástica y por los linfocitos T activados, que se une al receptor celular RANK, expresado por los osteoclastos y sus precursores, y por las células monocíticas.

**Figura 1: Sistema RANK/RANK-L/OPG**



Esta unión promueve la diferenciación de los osteoclastos y su activación, e inhibe su apoptosis (Burgess et al., 1999; Hofbauer, Neubauer, & Heufelder, 2001)

RANKL se presenta en forma soluble derivado de la proteólisis de la forma de membrana por metaloproteasas. La forma de membrana tiene, al menos en los modelos animales, una mayor actividad biológica respecto a la soluble. Es importante destacar que este sistema requiere la presencia del factor estimulante de colonias-1 (CSF-1) producido también en células osteoblásticas (Hofbauer et al., 2001). CSF-1 y RANKL se requieren conjuntamente para inducir la expresión de los genes que caracterizan al osteoclasto maduro como el de la fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP), catepsina K (CATK), receptor de calcitonina y  $\beta$ 3-integrina (Khosla, 2001). El osteoclasto maduro es activado por mensajes que inducen el inicio del RMO. El osteoclasto se polariza y, en respuesta a la activación de RANK por su ligando, desarrolla cambios

estructurales internos (reagrupación del citoesqueleto de actina y formación de una unión estrecha entre la superficie ósea y la membrana basal formando un compartimiento sellado) que lo prepara para la resorción ósea. Este compartimiento formado es entonces acidificado, mediante la secreción de hidrogeniones, y a continuación se liberan enzimas líticas como TRAP y CATK en la laguna de resorción que completan el proceso. La supervivencia del osteoclasto maduro y su participación en sucesivas tandas de resorción ósea es regulada por diversas hormonas y citocinas (Khosla, 2001)

El RANK activa diversas vías de señalización intracelular. El paso clave inicial en la actuación del RANK es la unión de los TRAF (factores citoplasmáticos asociados al TNFR) a lugares específicos de su dominio intracelular. El TRAF-6 es el mejor conocido, y actúa como adaptador para la unión de diversas proteínas de señalización.

El osteoblasto produce, además de RANKL, otra sustancia necesaria para la osteoclastogénesis, el factor estimulante de colonias (CSF-1). Ambas son necesarias para activar la transcripción de genes que permitan la diferenciación de los osteoclastos, pero además deben activarse inmunorreceptores vinculados a moléculas adaptadoras que contengan en su cola citoplasmática el motivo ITAM. La coestimulación de la señalización ITAM y del RANKL es indispensable para la inducción y activación del factor nuclear de las células T activadas (NFAT), el factor de transcripción principal en la osteoclastogénesis.

La OPG actúa como falso receptor, o señuelo, de RANKL, impidiendo por ello la interacción de RANKL con RANK e inhibiendo la activación de los osteoclastos y la resorción ósea. (Trouvin & Goeb, 2010)

En resumen: la vía de recambio óseo es una tríada, RANKL se une a su receptor RANK con el fin de inducir la diferenciación de los osteoclastos, su activación y supervivencia, mientras que la OPG actúa como un receptor señuelo de RANKL y por lo tanto inhibe la activación de los osteoclastos y la resorción ósea. Por tanto el equilibrio entre RANKL / RANK y OPG es esencial para modular la osteoclastogénesis y la remodelación del hueso, y los mecanismos reguladores que participan en el control de este complejo sistema son numerosos (Liu et al., 2010).

#### **1.2.4.2. MECANISMOS REGULADORES**

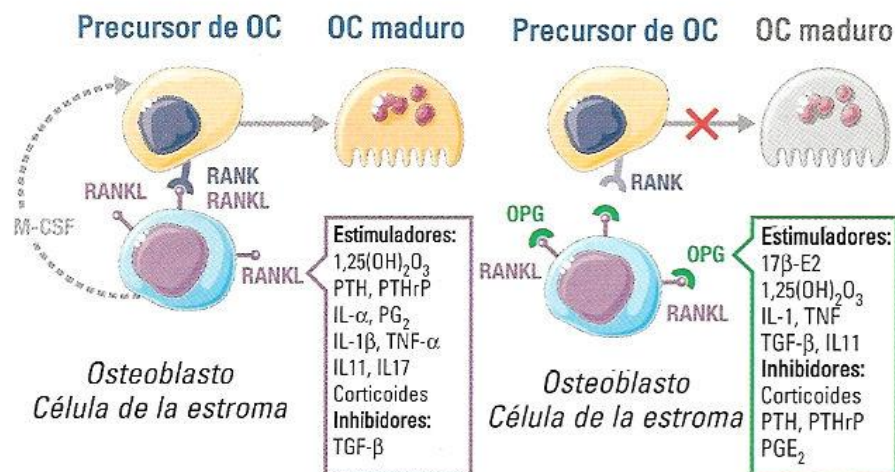
La expresión de RANKL y OPG por parte de las células estromales osteoblásticas está sometida a una compleja modulación endocrina tanto local como sistémica, que involucra todas las

principales hormonas y mediadores locales osteotropos (figura 2); menos notoria, al menos de momento, parece ser la modulación de la expresión de RANK. Así, diversas hormonas, citocinas y péptidos producidos en distintos tejidos, modulan el metabolismo óseo mediante la expresión de RANKL en las células óseas (Rogers & Eastell, 2005). Las principales hormonas calciotropas (PTH, PTHrP o calcitriol) y las citocinas proresortivas (IL-1, IL-6, TNF o PGE2) incrementan la expresión de ARNm de RANKL en las células osteoblásticas (Zaidi, Blair, Moonga, Abe, & Huang, 2003). Sin embargo, el incremento de la osteoclastogénesis inducida por estos factores calciotrópicos, vía RANKL, es bloqueada por la acción de la OPG. Además, ciertos fármacos que presentan un efecto deletéreo sobre el metabolismo óseo, como son los glucocorticoides y la ciclosporina A, han mostrado capacidad para suprimir la expresión de OPG (Hofbauer & Schoppet, 2004). Estos datos indican que el sistema de señalización RANK en osteoclastos, integra diversos mensajes humorales que regulan la resorción ósea y la homeostasis cálcica. De gran interés es el hallazgo que considera los linfocitos T como una importante fuente de RANKL en el hueso. Así, la activación de las células T induce un incremento de la osteoclastogénesis y resorción ósea, sugiriendo el mecanismo por el que la inflamación aguda y crónica, y ciertas leucemias, están implicadas en la pérdida ósea patológica. Por otra parte, los factores humorales que inhiben la resorción ósea actúan también modulando el acoplamiento entre osteoblastos y osteoclastos (Rogers & Eastell, 2005).

Los estrógenos constituyen el principal inhibidor endógeno de la resorción ósea aunque su mecanismo de acción no es del todo conocido *in vivo*. Se conoce que los estrógenos reducen el número de osteoclastos *in vivo*, suprimiendo posiblemente la formación de estas células. Así, junto a los documentados efectos inhibitorios sobre la citocinas proresortivas (IL-1, IL-6 o TNF- $\alpha$ ), se ha descrito una acción sobre los osteoblastos incrementando la producción de OPG e inhibiendo la actividad de RANKL (Bord, Ireland, Beavan, & Compston, 2003). Por ello, el hipoestrogenismo provocaría una elevada producción de varias citocinas que promueven la osteoclastogénesis (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  y M-CSF), y la terapia sustitutiva estrogénica tendría el efecto opuesto (Riggs et al., 2002). En estudios previos se ha tipificado el efecto del tratamiento estrogénico sobre el sistema OPG/RANK/RANKL. En éstos, la terapia hormonal sustitutiva incrementa la producción de OPG en osteoblastos y células del estroma, vía receptor estrogénico alfa (Hofbauer & Schoppet, 2004). Además, el hipoestrogenismo aumenta la producción de RANKL en las células óseas, mientras que el reemplazo estrogénico previene estos efectos. En resumen, el

hipoestrogenismo provoca un balance óseo negativo al desencadenar una elevada osteoclastogénesis mediada por sobre-expresión del RANKL y represión de OPG. Estos datos son compatibles con los estudios que muestran que el tratamiento con OPG en ratas ovariectomizadas previene la pérdida de masa ósea (Zaidi et al., 2003).

**Figura 2: Factores reguladores de OPG y RANK-L**



### 1.2.5. Factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.

Estudios epidemiológicos han identificado un conjunto de factores de riesgo para la osteoporosis (Gonzalez-Macias et al., 2004; Sosa Henríquez & Díez Pérez, 2009). Con el objeto de evitar confusiones, habitualmente se separan en factores de riesgo relacionados con la baja DMO (que se hace sinónimo de osteoporosis), como son la edad, el sexo femenino, la menopausia precoz, una dieta pobre en calcio y vitamina D...; y factores de riesgo asociados a las fracturas (Gass & Dawson-Hughes, 2006). Éstos últimos pueden ser más útiles para identificar pacientes que se beneficiarán de intervenciones terapéuticas. La National Osteoporosis Foundation (NOF) considera un conjunto de cinco factores de riesgo para la fractura: la DMO, la historia previa de fracturas, la historia familiar de fracturas, la delgadez y el hábito tabáquico activo (National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis, 2010).

Existen, además, factores que predisponen a la fractura con independencia de la masa ósea o de la tendencia a las caídas. Algunos seguramente que lo hacen modificando la "calidad ósea", como el antecedente personal o familiar de fractura; el cuello femoral largo aumenta el riesgo de fractura de cadera; la delgadez supone una disminución de las partes blandas que amortiguan el golpe, etc.



Por todo ello es más práctico clasificar los factores de riesgo en modificables y no modificables, independientemente de que sean factores asociados a la osteoporosis o a la fractura, para de esta manera incidir en los modificables con medidas preventivas o terapéuticas (Tabla 4).

**Tabla 4: Factores de riesgo relacionados con baja masa ósea**

No modificables	Modificables
Edad Sexo (mujer) Genética Menopausia Enfermedades: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endocrinas: Cushing, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, hipogonadismo</li> <li>- Autoinmunes: artritis reumatoide, LES</li> <li>- Nutricionales: malnutrición, anorexia nerviosa</li> <li>- Digestivas: EII, celiaquía, hepatopatías graves</li> <li>- Neoplásicas: mieloma múltiple</li> </ul>	Actividad física escasa Escasa ingestión de calcio Dieta hiperproteica Tabaco Abuso de alcohol o café Delgadez (IMC<19kg/m <sup>2</sup> ) Fármacos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corticoides</li> <li>- Inmunosupresores</li> <li>- Anticoagulantes</li> <li>- Heparina</li> </ul>

### 1.2.6. Diagnóstico

La osteoporosis es en sí misma una enfermedad asintomática, por ello debemos evaluar a los pacientes para determinar cuales tienen un mayor riesgo de presentar osteoporosis y determinar en ellos la masa ósea y los marcadores bioquímicos para llegar al diagnóstico de osteoporosis.

#### 1.2.6.1. DENSITOMETRÍA ÓSEA

Históricamente el primer método para evaluar la masa ósea y definir la osteoporosis fue el estudio histológico. Aunque podría considerarse a la histología como el patrón oro en la valoración de la masa ósea, sus limitaciones, por ser un método restringido, cruento, lento y costoso, la han relegado prácticamente a estudios de investigación muy puntuales. La evaluación indirecta cuantitativa se puede llevar a cabo mediante la densitometría DXA (Dual X-ray absorptiometry) ósea.

Durante muchos años ha sido considerada la técnica patrón-oro, debido a sus excelentes cualidades para cuantificar la masa ósea. El establecimiento, en los años noventa, por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los criterios densitométricos de osteoporosis, elevó a

esta técnica a la categoría de prueba diagnóstica.

Claramente, la disminución de la masa ósea constituye parte de la patogenia de la enfermedad osteoporótica. Una baja DMO aumenta el riesgo de sufrir fracturas (Lochmuller et al., 1998; Marshall, Johnell, & Wedel, 1996). Estudios recientes han demostrado que incluso una mayor tasa de pérdida de masa ósea, independientemente de la DMO basal, aumenta el riesgo de fractura en cadera y antebrazo (Kanis et al., 2006; Sornay-Rendu, Munoz, Duboeuf, & Delmas, 2005)

En los años noventa se llevó a cabo en los Estados Unidos un estudio densitométrico en una amplia población de mujeres postmenopáusicas (NHANES III) (Looker et al., 1995) que fue la base para el establecimiento por parte de la OMS de unos criterios diagnósticos según una base epidemiológica que relacionaba la prevalencia de fractura con la masa ósea. De esta forma se definió la osteoporosis en función de los valores de T-score tal y como ha queda indicado previamente (Tabla 3).

Hoy en día, las mediciones de densidad mineral ósea tienen un papel importante en la evaluación de pacientes con riesgo de osteoporosis y para adecuar el tratamiento antifractura. En general, se utiliza la DXA del esqueleto central, que mide la DMO en columna lumbar y en cadera y en cuyos valores se basa la definición de osteoporosis/osteopenia (Kanis & Gluer, 2000; Kanis et al., 2006). Se prefiere la DXA central por distintas razones: la DMO en cadera es la medida más fiable para la predicción de fractura de cadera y la medición de masa ósea de columna vertebral es útil para el seguimiento de los pacientes en tratamiento antirresortivo.

La densitometría nos informa de dos valores:

- T-score: Es la comparación entre la DMO de una persona y la máxima densidad ósea teóricamente alcanzada por la población sana del entorno, a los 30 años, momento en que se alcanza el “pico de masa ósea” (Muñoz-Torres, de la Higuera, Fernández-García, Alonso, & Reyes, 2005) en relación a dicha población joven y sana (Ecuación 1).

#### **Ecuación 1: Fórmula del t-score**

$$\text{T-Score} = \frac{\text{DMO Paciente} - \text{DMO Población sana del entorno}}{\text{DE Población sana del entorno}}$$

- Z-score: Es la comparación de la densidad mineral ósea de una persona con los valores considerados normales para su edad y sexo. El Z-score es similar al T-score, salvo que en lugar de comparar la DMO del paciente con la media de adultos jóvenes, se compara con la DMO media esperada para una población de la misma edad, sexo y grupo étnico (Ecuación 2).

**Ecuación 2: Fórmula del z-score**

$$\text{Z-Score} = \frac{\text{DMO del Paciente} - \text{DMO Población sana con misma edad media}}{\text{DE Población sana con la misma edad media}}$$

El Z-score predice el riesgo de fractura. Cuanto menor es el Z-score, mayor es el riesgo de fractura (Marshall et al., 1996). Si tomamos como valor límite el equivalente a un T-score en -2,5 DS, se establecen distintas áreas bajo la curva (ROC) que predicen el riesgo relativo de sufrir una fractura (Figura 3: áreas sombreadas). La figura. 4 es fundamental para comprender el valor clínico de la medida de la DMO pues ayuda a identificar a los pacientes en riesgo de fractura en los que es necesario establecer un tratamiento (Blake & Fogelman, 2007): a mayor riesgo relativo más eficaz es la DMO para identificar a los pacientes en riesgo de sufrir una fractura. El Z-score nos indica que el paciente tiene algún factor independiente de la edad que determina una mayor fragilidad ósea y un mayor riesgo de fracturas.

Figura 3: Distribución de los valores de z-score de la población general en comparación con la población en riesgo de sufrir fractura.

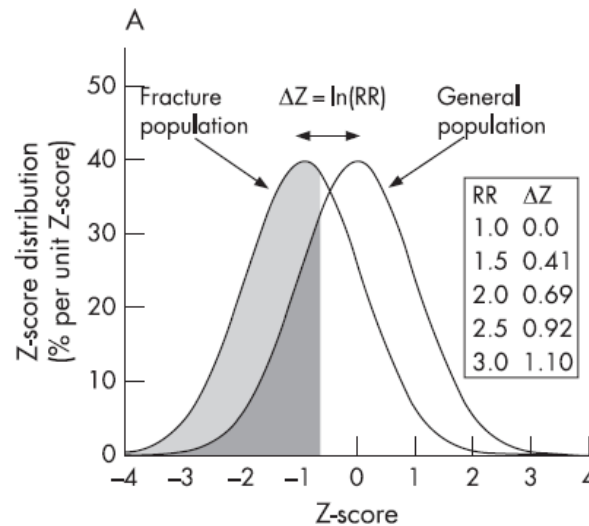
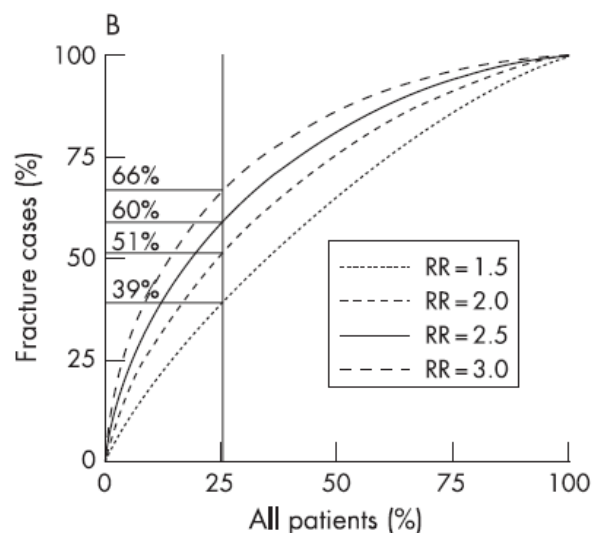


Figura 4: Curvas ROC. Fracción verdaderos positivos frente a fracción de falsos positivos.



### 1.2.6.2. MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL REMODELADO ÓSEO

Como resultado de la acción acoplada de los osteoblastos y osteoclastos, se liberan una serie de péptidos y proteínas que pueden ser detectados en sangre y orina: son los denominados marcadores del remodelado óseo (MRO), que nos hablan, de manera indirecta, de la fisiología ósea (formación/resorción). Un aumento de dichos marcadores se pondrá de manifiesto ante una situación de recambio óseo acelerado; un incremento de los indicadores de resorción traduce un

desajuste del remodelado que conlleva una pérdida ósea, por lo que este incremento se considera que es predictivo de dicha pérdida (Stepan, 2003).

Además, el RMO es uno de los factores que participan en la patogenia de la osteoporosis, al ser uno de los elementos determinantes de la calidad ósea. Dicha participación ha sido evidenciada en múltiples estudios prospectivos en los que se ha encontrado una clara relación entre una resorción ósea elevada y un mayor riesgo de fractura, incluso independientemente de la DMO (Sornay-Rendu et al., 2005).

El proceso de resorción ósea origina la liberación de su contenido mineral y la degradación de la matriz proteica. De igual forma, en la síntesis y mineralización del tejido óseo se liberan sustancias enzimáticas y fragmentos derivados del procesamiento del colágeno que son integrados al torrente circulatorio y pueden ser determinados como índices de RMO. La matriz osteoide está formada principalmente por colágeno (90%), otras proteínas de pequeño tamaño y proteoglicanos. La proteína estructural ósea más importante es el colágeno tipo I, formado por dos cadenas  $\alpha$ -1 y una cadena  $\alpha$ -2, que tras entrelazarse en el osteoblasto para formar el procolágeno, son secretadas al espacio extracelular. Una vez secretadas las moléculas de procolágeno, los péptidos amino (Procollagen type I amino-terminal propeptide; PINP) y carboxiterminales (procollagen type I carboxi-terminal propeptide; PICP) son escindidos por peptidasas específicas. Las moléculas de colágeno resultantes se unen mediante un elevado número de puentes cruzados intra y extramoleculares (crosslinks), que le confieren elevada insolubilidad y resistencia, a diferencia de las fibras de colágeno de otros tejidos. Estos enlaces de estructura piridinolínica resistentes a la degradación osteoclástica se liberan de la matriz proteica durante la resorción ósea. Los productos resultantes derivados de estos enlaces piridinolínicos son de tamaño variable, desde aminoácidos libres (hidroxiprolina, OHP; hidroxilisina, OHL), residuos de piridolina (Pyr) y deoxipiridolina (D-Pyr), telopéptidos del extremo carboxiterminal del colágeno tipo I (Cross-linked C-telopeptide, CTX; C-Terminal telopeptide of type I collagen, ICTP) o aminoterminal (Cross-linked N-telopeptide, NTX).

En resumen, los péptidos derivados del colágeno que pueden ser determinados son el resultado de la síntesis osteoblástica (PICP y PINP) o productos resultantes de la degradación osteoclástica (OHP, OHL, Pyr, D-Pyr, ICTP, CTX y NTX).

El resto de los MRO no están directamente relacionados con el metabolismo del colágeno.

La osteocalcina (OC) es una proteína de pequeño tamaño sintetizada por el osteoblasto que se integra en la matriz ósea, pasando en parte al torrente circulatorio. Otros marcadores de remodelado son sustancias enzimáticas derivadas de la actividad osteoblástica, como la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (bone alkaline phosphatase, bALP), o de la actividad osteoclástica como la fosfatasa ácida tartrato-resistente (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP).

Dada la variabilidad que los valores de los MRO, se hacen de difícil aplicación en los casos individuales de la práctica clínica diaria (Tabla 5). Para minimizar la variación analítica, la mayoría de estos se realizan con analizadores completamente automatizados. Se debe tomar la muestra para determinación a primera hora de la mañana, antes de las 9:00 horas, y tras ayuno nocturno, debiendo ser la orina la primera o segunda de la mañana (Roux et al., 2005).

**Tabla 5: Situaciones Implicadas en la variabilidad de los marcadores de remodelado**

Edad	Ritmo circadiano
Sexo	Dieta
Estado menopáusico	Ayuno
Lactancia y embarazo	Ejercicio
Fractura reciente	Inmovilización

### 1.3. LES Y OSTEOPOROSIS

Los pacientes con lupus presentan una mayor prevalencia de osteoporosis que la población general. Este incremento en la prevalencia se explicaría, por una parte, por el acumulo de un mayor número de factores de riesgo tradicionales de osteoporosis en estos pacientes con respecto a la población general; y, por otra parte, por la participación de otros factores independientes, que pueden compartir un mecanismo etiopatogénico con a otras enfermedades autoinmunes-sistémicas(Nolla, 2008).

Varios estudios transversales han evaluado la DMO y la prevalencia de la osteoporosis en pacientes con LES y ponen de manifiesto que este tipo de pacientes, presentan una menor DMO que la población general, con una prevalencia de osteoporosis que oscila entre el 3% y el 43% -en función de donde sea medida la DMO (Garcia-Carrasco et al., 2009; Mok, Mak, & Ma, 2005)- y un riesgo aumentado de fracturas, con una prevalencia entre el 10 y el 20%(Nolla, 2008). Hay distintos factores implicados en la etiopatogenia de la pérdida ósea en los pacientes con LES como son: el tratamiento glucocorticoideo, el hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal, la actividad y la duración de la enfermedad, o la existencia de hipovitaminosis D relacionada esencialmente con la falta de exposición solar (filtros extremos, evitación de la irradiación ultravioleta) debido a la fotosensibilidad de la enfermedad lúpica.

Las fracturas vertebrales son la complicación más frecuente de la osteoporosis y condicionan un aumento en la morbi-mortalidad, un empeoramiento de la calidad de vida en los pacientes con LES y predicen la aparición de nuevas fracturas(Garcia-Carrasco et al., 2009). Ramsey-Goldman et. al.(R. Ramsey-Goldman et al., 1999) establecieron la prevalencia de fracturas vertebrales en los pacientes con lupus en un 12,3%, pero hay que tener en cuenta que hasta en un tercio de los casos las fracturas vertebrales no se manifiestan clínicamente por lo que se hace necesario la evaluación sistematizada de las mismas en los pacientes con lupus.

Así mismo en los pacientes con lupus se ha demostrado una mayor prevalencia de DMO baja. Bultink y colaboradores(Bultink, Lems, Kostense, Dijkmans, & Voskuyl, 2005) detectaron osteopenia en el 39% de los pacientes y osteoporosis en un 4%. En otros estudios, en los que se ha diferenciado entre hueso cortical y trabecular, los investigadores han encontrado tasas de osteopenia del 61,9% en columna lumbar (CL) y del 48,3% en cuello de fémur (CF), oscilando la de

osteoporosis entre el 13,4 y el 23,7% en CL; y entre el 5,4 y el 6,3% en CF(Bhattoa, Bettembuk, Balogh, Szegedi, & Kiss, 2002; Kipen et al., 1997).

Es importante determinar la incidencia de osteopenia y osteoporosis densitométrica en la población con LES, pues su presencia determina un aumento en el riesgo de fracturas. Bultink y colaboradores hacen hincapié en la necesidad de identificar la prevalencia de fracturas vertebrales en las pacientes con LES porque éstas, contribuyen a la deformidad ósea y afectan a la calidad de vida en las mujeres posmenopáusicas. Por otro lado las fracturas vertebrales incrementan la mortalidad y el riesgo de fracturas futuras tanto vertebrales como a cualquier otro nivel(Bultink et al., 2005).

El proceso osteoporótico en las pacientes con lupus requiere una especial atención. Es necesario determinar los factores de riesgo que predisponen a su aparición en este tipo de pacientes y hacer un diagnóstico precoz a fin de adoptar las medidas encaminadas a su prevención.

### **1.3.1. Factores de riesgo para desarrollo de osteoporosis en pacientes con LES**

Los factores que influyen en el desarrollo de osteoporosis en los pacientes con LES se dividen en: a) comunes a los del resto de la población (edad, sexo femenino, menopausia, antecedentes familiares, bajo peso, tabaco,...); y b) específicos: uso de fármacos (glucocorticoides (GC), inmunosupresores), y otros factores relacionados con la propia enfermedad (actividad inflamatoria, inmovilidad, alteraciones hormonales en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y desnutrición entre otros)(Nolla, 2008). Todos ellos actúan modificando el remodelado óseo y, lógicamente, cada uno de ellos, puede actuar en diferentes sentidos. El resultado final será la suma de todos que, en algunos casos, pueden tener efecto sumatorio. Redlich y colaboradores investigaron la afectación del metabolismo óseo en las pacientes con LES y descubrieron que los niveles de osteocalcina eran significativamente menores en ellos. Otros parámetros de formación ósea como la fosfatasa alcalina específica para el hueso y el propéptido de procolágeno tipo 1 también se encontraron disminuidos(Redlich et al., 2000). Sin embargo, y posiblemente como consecuencia de la gran cantidad de factores implicados en el metabolismo mineral de los pacientes con LES, Becker et al.(Becker, Fischer, Scherbaum, & Schneider, 2001) no encontraron correlación entre la reducción de DMO y los marcadores de formación de hueso.

Algunos factores modificadores del RO presentes en los pacientes con LES serían:



### **1.3.1.1. ASOCIADOS AL USO DE FÁRMACOS**

A los GC se les ha atribuido un papel principal en el desarrollo de osteoporosis en los pacientes con LES.

La osteoporosis esteroidea constituye la principal causa de osteoporosis secundaria (Canalis & Giustina, 2001). El tratamiento crónico con GC provoca una disminución de la masa ósea, fundamentalmente a expensas del hueso trabecular (Kanis et al., 2004; Van Staa, Leufkens, Abenhaim, Zhang, & Cooper, 2000) (Kanis & Gluer, 2000; Van Staa et al., 2000). El tratamiento con altas dosis de corticoides induce de forma rápida la pérdida de masa ósea, por una parte aumentando el balance negativo (por reducir el número de osteoblastos) y por otra aumentando el número de unidades de remodelación (Espina Riera & Gonzalez Macias, 2008). Los mecanismos mediante los que los GC actúan sobre la masa ósea, pueden ser directos o indirectos. Indirectos induciendo un hiperparatiroidismo secundario, o influyendo sobre el metabolismo fósforo-calcio; directos al disminuir la proliferación y diferenciación de los osteoblastos maduros e induciendo su apoptosis, o inhibiendo la osteoprotegerina (OPG) y aumentando los niveles del RANKL (Hofbauer et al., 1999), lo que promueve la diferenciación de los osteoclastos.

Boyanov et al. (Boyanov, Robeva, & Popivanov, 2003) compararon, dentro de un grupo de pacientes con LES, las tratadas con corticoides sistémicos y suplementos de calcio y vitamina D, frente a las que no recibían ninguno de estos tratamientos, los grupos eran homogéneos en el resto de características. Al inicio del estudio la prevalencia de osteoporosis en el grupo tratado fue de 68.7% frente al 18.8% de los controles. Concluyeron que, en el grupo tratado con corticoides, la pérdida de masa ósea era mayor que en el grupo control y que esta pérdida estaba determinada por la presencia de hueso trabecular, de tal forma que la pérdida fue mayor en la columna lumbar que en la cadera.

Mok et al. estudiaron un grupo de 34 pacientes con LES a fin de determinar la densidad mineral ósea y los factores relacionados con su disminución en este tipo de pacientes. Concluyeron que la osteoporosis es un problema de salud en los pacientes con LES que han sido tratados con GC (Mok et al., 2005). En la misma línea Bhattoa y su equipo estudiaron la correlación entre la duración de la enfermedad, la actividad de la misma, la dosis actual o acumulada de GC y la DMO, y llegaron a

la conclusión de que la prevalencia de masa ósea reducida en columna lumbar es mayor entre las mujeres posmenopáusicas con LES que han recibido una dosis mayor de GC diarios (Bhattoa et al., 2002). Ya en 1997 Kipen et. al. determinaron que esta asociación entre alta prevalencia de DMO reducida y la terapia con esteroides tenía implicaciones importantes en el seguimiento de los pacientes con LES (Kipen et al., 1997)

Sin embargo, otros estudios ponen de manifiesto que el uso de GC no es el único factor que interviene en el aumento de la prevalencia de osteoporosis en los pacientes lúpicos. De esta forma Becker y su equipo llevaron a cabo un estudio para evaluar el efecto de la gravedad de la enfermedad y el daño orgánico como factores de riesgo en el desarrollo de la osteoporosis en este tipo de pacientes. Concluyeron que la DMO se correlaciona inversamente con la duración de la enfermedad, la puntuación de daño en la escala SLICC y la ingesta acumulada de GC, pero no encontraron correlación con el uso de corticoides actual o con los marcadores del metabolismo óseo. (Becker et al., 2001). En el mismo sentido Pineau et. al. (Pineau, Urowitz, Fortin, Ibanez, & Gladman, 2004) en el estudio de 556 pacientes con LES llegaron a la conclusión de que, a pesar de que estos pacientes presentan más factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de osteoporosis, los que se asociaron con una baja densidad ósea fueron la edad y la afectación de órganos diana (medido mediante escala SLICC). La actividad de la enfermedad y el uso de GC no se asociaron con la osteoporosis.

Por otra parte, Houssiau y colaboradores (Houssiau et al., 1996) demostraron que, en un grupo de pacientes con lupus, las que tomaban GC sistémicos presentaban una mayor prevalencia de osteoporosis que las que no, si bien este segundo grupo también experimentaba una reducción de la DMO al compararlo con un grupo control de mujeres sanas.

Todo esto pone de manifiesto que existen otros factores de riesgo propios de la enfermedad que determinan un mayor riesgo de presentar osteoporosis.

Por otra parte otros fármacos usados en el LES también juegan un papel en la pérdida de masa ósea como son la ciclosporina, el metotrexato, anticonvulsivantes, anticoagulantes orales y heparina (García-Carrasco et al., 2009). Por el contrario, la hidroxiclороquina se ha mostrado como un factor protector para el desarrollo de la osteoporosis (Boyanov et al., 2003; Lakshminarayanan, Walsh, Mohanraj, & Rothfield, 2001).

### **1.3.1.2. MEDIADORES INFLAMATORIOS**

La interleuquina-1, la interleucina-6 o el factor de necrosis tumoral alfa, son mediadores inflamatorios que pueden inducir la osteoclastogénesis. Esto hace que proliferen las células osteoclásticas o que se activen los osteoclastos diferenciados, contribuyendo a la resorción ósea y consecuentemente a que se pierda masa ósea. Estas citoquinas inflamatorias se encuentran elevadas en pacientes con enfermedades crónicas inflamatorias, como el LES. Distintos estudios han proporcionado una visión clarificadora en cuanto a la patogénesis de la pérdida de masa ósea inflamatoria (Bhattoa et al., 2002) (García-Carrasco et al., 2009), no obstante este tema se abordará en profundidad más adelante en este texto.

### **1.3.1.3. ALTERACIONES HORMONALES**

En mujeres el desarrollo de menopausia precoz, asociada a la misma enfermedad o al uso de diferentes fármacos sería un factor a considerar (Lawrenz et al., 2011).

En varones, las concentraciones séricas de testosterona se han encontrado disminuidas de forma significativa en los pacientes con LES. Los andrógenos juegan un importante papel en la regulación del remodelado óseo, por tanto una producción de testosterona baja puede contribuir a la pérdida ósea en estos pacientes (Redlich et al., 2000)

### **1.3.1.4. AFECTACIÓN DE ÓRGANOS DIANA**

Aproximadamente un tercio de los pacientes con lupus presenta una afectación renal en forma de nefritis lúpica (Contreras, Roth, Pardo, Striker, & Schultz, 2002), esto puede condicionar un hiperparatiroidismo secundario disminuyendo los niveles de calcio y vitamina D e influyendo en la formación de hueso. Sin embargo, las alteraciones en el metabolismo óseo, no se aprecian únicamente en pacientes con nefritis, puesto que también se observan en pacientes con afectación de otros órganos. La afectación "global" de órganos diana se mide mediante un índice de daño validado denominado SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology).

Becker et al. evaluaron la relación entre la gravedad de la enfermedad y el daño orgánico como factores de riesgo, en el desarrollo de la osteoporosis. Concluyeron que la DMO se correlaciona

inversamente con la duración de la enfermedad y la puntuación de SLICC(Becker et al., 2001). En la misma línea Pineau y su equipo llegaron a la conclusión de que son la edad y la afectación de órganos diana los que se correlacionan con una baja masa ósea (Pineau et al., 2004). Hecho corroborado por Lakshminarayanan et.al. (Lakshminarayanan et al., 2001) quienes, aparte de la relación entre la DMO y el SLICC, observaron una relación significativa entre la baja densidad mineral ósea y la raza caucásica, el mayor número de embarazos y el estado post-menopáusico.

#### **1.3.1.5. OTROS**

A los pacientes con LES, debido a la fotosensibilidad que presentan, se les recomienda evitar la exposición solar y utilizar cremas de protección solar para disminuir los síntomas relacionados con la misma. Esto puede inducir a una deficiencia de vitamina D(Lopez-Robles, Rios-Fernandez, Callejas-Rubio, & Ortego-Centeno, 2010). Algunos estudios han asociado la deficiencia de vitamina D con una baja DMO en estos pacientes(Bultink et al., 2005).

Así mismo es bien conocido que la inmovilidad es un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis(Groba Marco et al., 2010). Los pacientes con LES que sufren afectación articular en brotes pueden ver disminuida su actividad física y contribuir de esta forma a la desmineralización ósea.

## 1.4. ARTERIOSCLEROSIS

### 1.4.1. Concepto

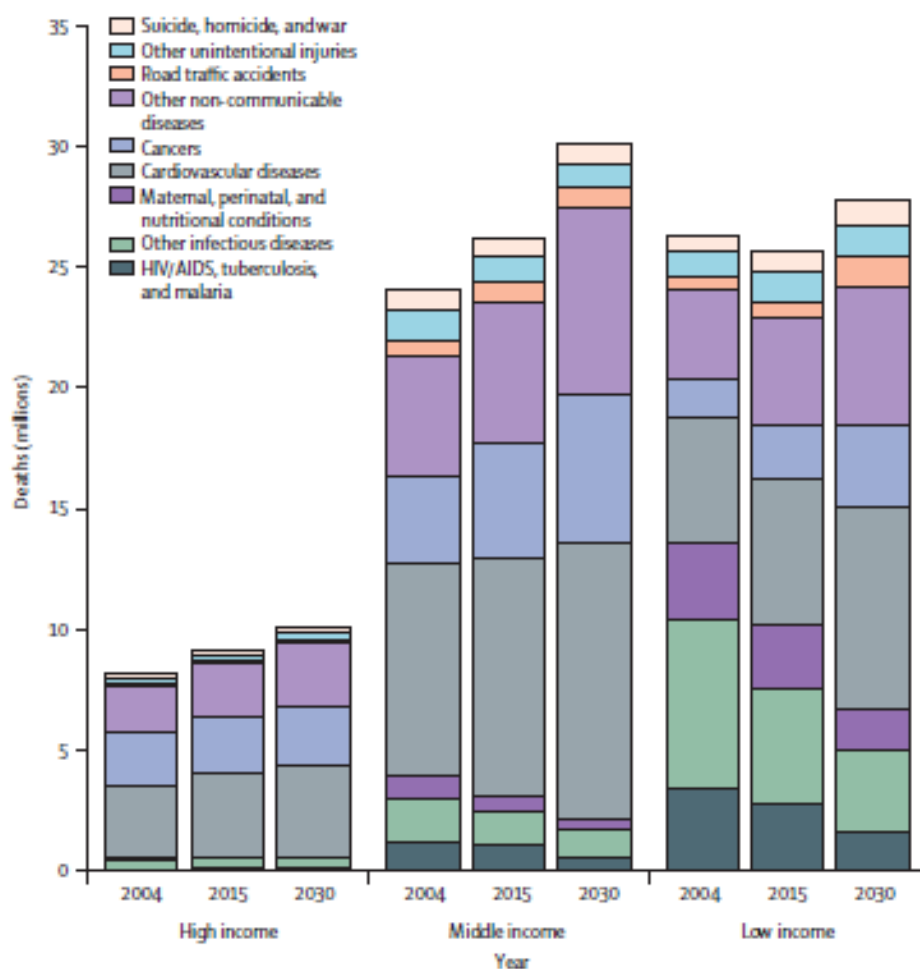
La aterosclerosis es un conjunto de procesos que dan lugar a una proliferación de la capa íntima y medial de las arterias, provocando el depósito de lípidos en la pared vascular. Posteriormente se produce una reacción fibrosa e inflamatoria crónica y se acaba conformando una placa ateromatosa. A la degeneración crónica y progresiva de las grandes arterias, con la consecuente pérdida de elasticidad y reducción de la luz arterial se le denomina arteriosclerosis.

Las consecuencias clínicas de la arteriosclerosis se traducen en enfermedades cardiovasculares por: a.- la obstrucción de la luz arterial; b.- fenómenos trombo-embólicos por rotura de la placa aterosclerótica. Las principales patologías relacionadas con este fenómeno y las que mayor impacto tienen sobre la morbi-mortalidad son la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular aguda.

### 1.4.2. Epidemiología

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en todo el mundo (Beaglehole & Bonita, 2008) (Gráfico xx). Sin embargo, en las últimas décadas se ha observado que existe una disminución de la mortalidad por ECV ajustada por edad en los países desarrollados (Ford et al., 2007). Esta disminución parece deberse, por una parte, a un mejor control de algunos de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión, dislipemia y tabaco) y por otro al avance en los tratamientos (Ford et al., 2007).

Figura 5: Proyección de causas de muerte (2004, 2015, 2030) en función de los ingresos económicos. De Beaglehole et al 2008



No obstante, a pesar de la disminución de mortalidad se ha detectado un aumento de diabetes y obesidad que previsiblemente conllevará un aumento en las ECV en las próximas décadas (Fuster, Lois, & Franco, 2010).

Así mismo, el aumento en el número de eventos cardiovasculares y el avance terapéutico (fibrinólisis, angioplastia precoz, tratamientos antiagregantes, anticoagulantes y estatinas) supone una importante carga económica que puede llegar a ser insostenible aún para los países más desarrollados.

De esto se deduce la importancia de intentar disminuir el número eventos cardiovasculares utilizando para ello distintas estrategias como son la detección de pacientes en riesgo, la identificación de pacientes con arteriosclerosis subclínica o la disfunción endotelial.

### 1.4.3. Fisiopatología

El proceso arteriosclerótico es un fenómeno inflamatorio (Ross, 1999) que se caracteriza por tres importantes reacciones defensivas que ocurren en orden cronológico: la respuesta al daño endotelial, la ruptura del vasa vasorum y la inflamación causada por los depósitos de colesterol LDL.

- A. Daño endotelial: las células muertas de la superficie endotelial arterial son reconocidas como elementos extraños. Estas células posiblemente mueren por apoptosis como consecuencia de los daños causados por los factores de riesgo cardiovascular, pero también por la inclusión de partículas de colesterol LDL que pueden actuar como moléculas de adhesión y contribuir al daño endotelial. Esta agresión endotelial produce la movilización de células progenitoras y del sistema inmunitario a fin de eliminar las células muertas y las sustancias liberadas por éstas.
- B. Ruptura del vasa-vasorum: la ruptura del vasa vasorum produce una hemorragia en la pared vascular que contribuye a la reacción inflamatoria. La proliferación de vasa-vasorum se relaciona con el exceso de LDL colesterol (Shatrov, Sumbayev, Zhou, & Brune, 2003). Los nuevos vasos que se forman son inmaduros y estructuralmente débiles y determinan un aumento de glóbulos rojos en el espacio intercelular de la capa endotelial que desencadena una respuesta inflamatoria. Ésta, sin embargo, también puede destruir la capa elástica de la arteria, desestabilizando la placa ateromatosa y aumentando el riesgo de rotura o ulceración de la misma (Fuster et al., 2010).
- C. Depósitos de colesterol: además de su participación en el daño endotelial y la ruptura del vasa vasorum, los depósitos de LDL-colesterol estimulan la migración de monocitos y otras células inflamatorias del torrente sanguíneo principal a la pared arterial. Éstas células ingieren el material lipídico, pero la liberación de sustancias procedentes de la apoptosis también puede desencadenar la desestabilización de la placa de ateroma y producir émbolos ateromatosos dando lugar a infarto o ictus.

### 1.4.4. Factores de riesgo cardiovascular

Desde hace años está bien establecida la evidencia científica de una serie de factores de riesgo

vasculares (FRV) tradicionales mayores, entre los que hay que destacar los que se computan para la estratificación del riesgo individual (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2002). Así mismo, en los últimos años han surgido con fuerza estudios que proponen la introducción de factores de riesgo nuevos, no convencionales o “emergentes”, que pretenden ser incorporados en la evaluación y estratificación del riesgo cardiovascular (RCV) en los individuos y en las poblaciones, con las consiguientes implicaciones en la prevención y terapéutica.

#### **1.4.4.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR “TRADICIONALES”**

La evidencia científica disponible sobre el papel de los FRV tradicionales mayores (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2002) está bien contrastada desde hace años. A esta lista de “factores de riesgo mayores”, el Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (Chobanian et al., ) añade la microalbuminuria o, alternativamente, una estimación del filtrado glomerular inferior a 60 ml/min. El elevado poder predictivo de los FRV mayores está bien establecido, no sólo por los grandes estudios epidemiológicos, sino también por numerosos estudios de intervención sobre el estilo de vida y farmacológicos, que han confirmado que la reducción del factor de riesgo se acompaña de una disminución de los episodios clínicos de ECV, tanto en los individuos en prevención primaria como en los pacientes que han presentado ya manifestaciones de ECV. Los FRV mayores quedan enumerados en la tabla 6.



**Tabla 6: Factores mayores tradicionales de riesgo cardiovascular**

Edad y sexo (hombres > o = 45 años; mujeres > o = 55 años)
Tabaquismo
Hipertensión arterial (PA > 140/90 mmHg o en tratamiento antihipertensivo)
Aumento colesterol LDL
Disminución colesterol HDL (<40 mg/dL)*
Antecedente familiar de enfermedad cardiaca coronaria prematura: Hombres familiares en primer grado < 55 años. Mujeres familiares en primer grado < 65 años.
Diabetes mellitus
Estilo de vida (sobrepeso/obesidad, sedentarismo, dieta aterogénica)**
Adaptada del Panel III del National Cholesterol Education Program(National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2002). *Si el colesterol HDL es >60mg/dL se considera factor “protector” **Estos factores no se computan en los algoritmos para estratificar el riesgo. PA: presión arterial; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Por otra parte, es importante señalar que la concurrencia de varios de los FRV mayores en un mismo individuo hace que el riesgo final resultante sea muy superior al que cabría esperar de la simple adición de cada uno de ellos (figs. 1 y 2). Este hecho es de gran importancia a la hora de estratificar y cuantificar el riesgo y de diseñar las medidas de intervención preventivas y terapéuticas(Rubiés-Prat, J., 2005).

El NCEP-III(National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2002) contempla entre los factores de riesgo tradicionales los que pueden denominarse como “factores de riesgo relacionados con el estilo de vida” que incluyen el sobrepeso/obesidad, el sedentarismo y la dieta aterogénica. A pesar de que la evidencia científica para los mismos está bien establecida, el Panel III no los computa para la estratificación del riesgo ni para el cálculo del RCV global debido, en parte, a la dificultad para cuantificar su efecto y, principalmente, por su asociación con los otros FRV mayores que se incluyen en la tabla 6, que sí se computan en la estratificación del RCV individual(Rubiés-Prat, J., 2005).

Figura 6: Crecimiento exponencial del riesgo cardiovascular al acumular FRV clásicos. Extraídas de Rubiés

Prat 2005

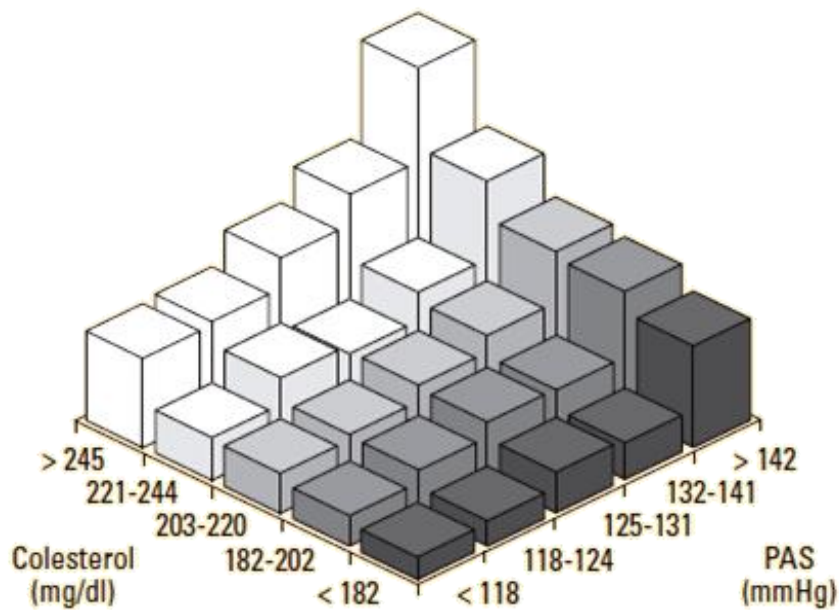
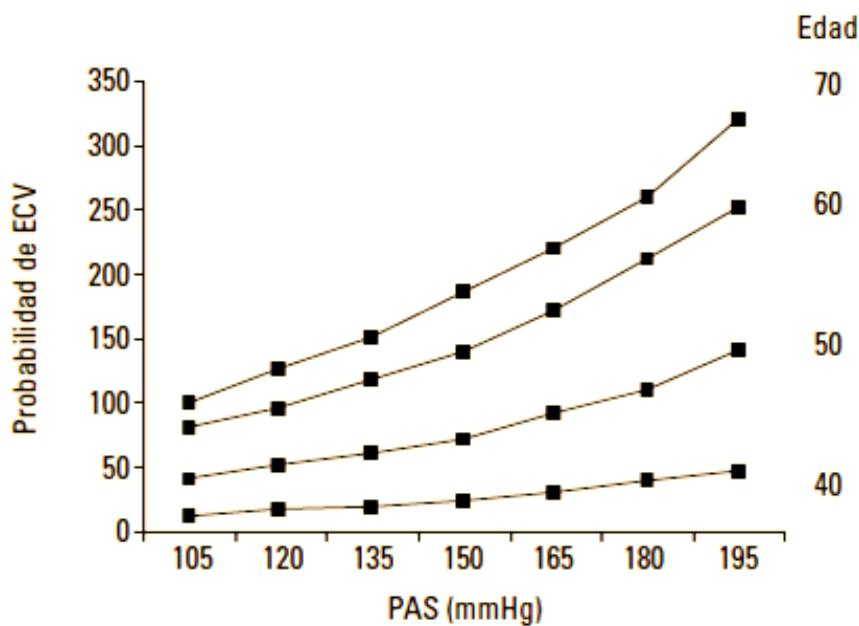


Figura 7: Crecimiento exponencial del riesgo cardiovascular al acumular FRV clásicos. Extraídas de Rubiés

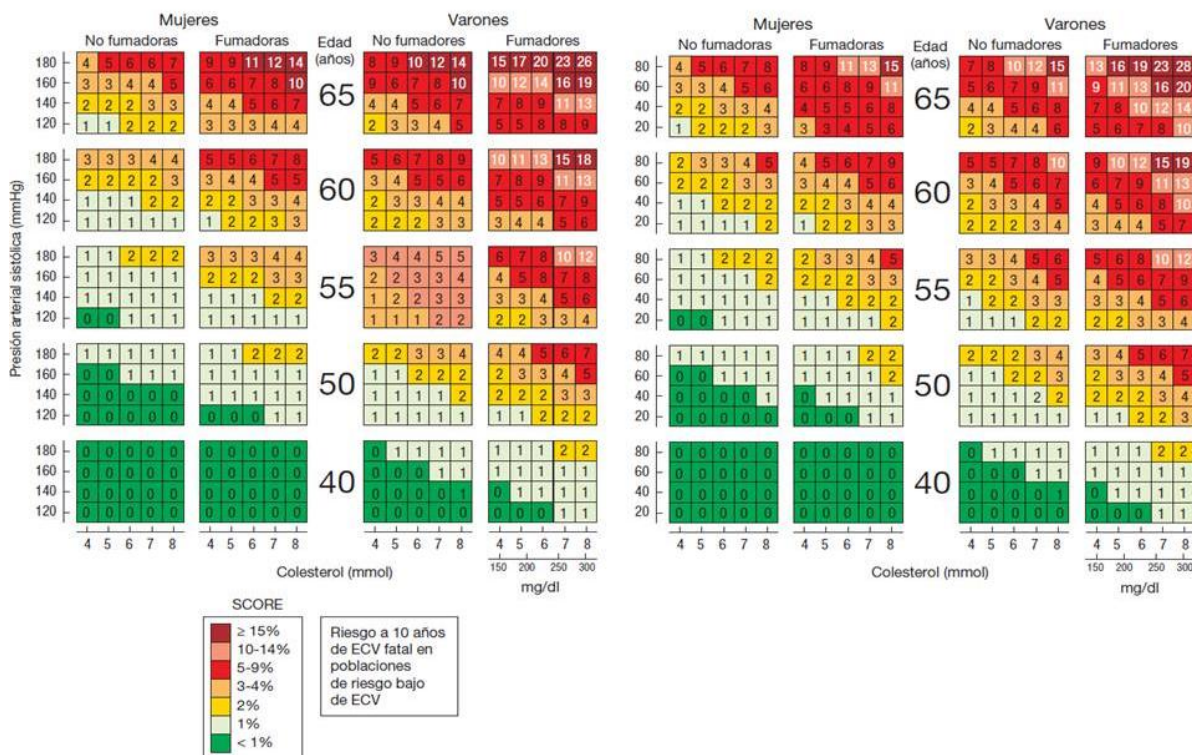
Prat 2005



En sujetos asintomáticos aparentemente sanos, las intervenciones preventivas deben guiarse por

el grado de riesgo cardiovascular. Se debe identificar a los de mayor riesgo y plantearles cambios en el estilo de vida más estrictos y, cuando sea adecuado, fármacos. Se han desarrollado diferentes modelos para valorar el RCV en sujetos asintomáticos. Estos modelos usan diferentes combinaciones de factores de riesgo y se han construido basándose en un análisis de riesgo multifactorial en poblaciones observadas durante varios años. La función de Framingham o la ecuación de Framingham-REGICOR son algunas de ellas, sin embargo, las guías europeas de prevención de RCV(Lobos et al., 2009) recomiendan el sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) desarrollado por Conroy y colaboradores(Conroy et al., 2003) a partir de una gran base de datos de estudios prospectivos europeos. El SCORE predice cualquier tipo de evento ateroesclerótico mortal (eventos cardiovasculares mortales a lo largo de 10 años) y se incluyen los siguientes FRV: sexo, edad, tabaco, presión arterial sistólica, y uno de los dos siguientes: colesterol total o la razón colesterol total/colesterol HDL (Tabla 7). Dado que estas tablas predicen eventos mortales, el umbral de alto riesgo se establece en 5%, en lugar del 20% usado anteriormente en otras fórmulas. El SCORE permite elaborar tablas de riesgo específicas para cada país cuando se dispone de datos de mortalidad fiables(Sans, Fitzgerald, Royo, Conroy, & Graham, 2007).

**Tabla 7: Score en función de colesterol total y cociente CT/HDL-C**



#### 1.4.4.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR “EMERGENTES”

##### A. LIPÍDICOS

Algunas subclases de partículas lipídicas como las apolipoproteínas, subclases de HDL, Lipoproteína (a) o partículas LDL pequeñas y densas han sido ampliamente estudiadas por distintos grupos a fin de dilucidar si existe asociación con eventos CV; si bien se ha encontrado relación entre la mayoría de ellas y el RCV, actualmente las guías clínicas no recomiendan su inclusión dentro del análisis general de riesgo individual debido al coste económico que supondría su universalización y la dificultad para estandarizar sus valores.

Por su parte, la hipertrigliceridemia ha estado sujeta a controversia y hay estudios que postulan su papel como FRV de forma independiente al colesterol total y en especial al HDL-c (Hokanson & Austin, 1996) y otros que no encuentran dicha relación (Avins & Neuhaus, 2000); Sin embargo, las guías de práctica clínica europeas postulan que ante la presencia de hipertrigliceridemia se han de buscar otros factores asociados al síndrome metabólico (Lobos et al., 2009).

##### B. MARCADORES DE INFLAMACIÓN

Como quedó reflejado anteriormente, una de las características de la placa de ateroma “vulnerable” es la actividad inflamatoria, que revela la presencia de macrófagos y linfocitos T, y la síntesis de metaloproteasas que facilitarán la digestión de la matriz extracelular. Este componente inflamatorio es concordante con el hecho de que se haya propuesto la utilización de marcadores plasmáticos de la inflamación como predictores de riesgo de un episodio coronario agudo. Son numerosos los estudios que relacionan diversos elementos que intervienen en el proceso inflamatorio, como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), selectina-E, selectina-P y las citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), con el riesgo de presentar un evento CV (Malik et al., 2001; Ridker, Hennekens, Buring, & Rifai, 2000; Shishehbor & Bhatt, 2004). En la práctica clínica, tanto las dificultades logísticas para la determinación de estos marcadores, como su corta vida media en sangre circulante hacen que no quepa pensar en su introducción rutinaria en los exámenes de salud.

Sin embargo otros mediadores inflamatorios como la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-hs) o el fibrinógeno se han erigido como los mejores marcadores inflamatorios relacionados con la ECV.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la PCR-hs puede ser utilizada como marcador predictor de riesgo de sufrir un evento CV, tanto en pacientes ancianos como en jóvenes(Ridker et al., 2000; Ridker & Morrow, 2003). Si bien otros autores postulan que, en comparación con los principales factores de riesgo establecidos (aumento total de la concentración de colesterol sérico o el ser fumador), la concentración de PCR-hs predice de manera relativamente moderada del riesgo de enfermedad coronaria(Danesh et al., 2004).

Por su parte, el fibrinógeno está relacionado con la formación de la placa de ateroma y es el precursor de la fibrina en el trombo intramural. Un metaanálisis llevado a cabo por Maresca y colaboradores(Maresca, Di Blasio, Marchioli, & Di Minno, 1999) demuestra que la estimación de riesgo de sufrir un evento CV es más del doble cuando se comparan valores altos de fibrinógeno con valores bajos. No obstante, el papel de los marcadores inflamatorios como factores de RCV y su inclusión en la práctica clínica habitual, es todavía controvertido(Corrado et al., 2010).

### **C. HOMOCISTEINA**

Un estudio llevado a cabo por Veeranna y colaboradores(Veeranna et al., 2011) demuestra que los niveles elevados de homocisteina predicen eventos CV y enfermedad coronaria en poblaciones dispares representativas de la población adulta estadounidense. Así mismo, los resultados de este estudio revelaron que la concentración plasmática de homocisteina mejora los niveles de predicción del riesgo cuando se añade al score de riesgo de Framingham (FRS) y permite la reclasificación de un número significativo de personas en "riesgo intermedio" de eventos de coronarios.

### **D. HIPOVITAMINOSIS**

A lo largo de la última década distintos autores han relacionado los niveles subóptimos de vitamina D con eventos cardiovasculares. Así Dobnig y su equipo(Dobnig et al., 2008) al comparar grupos con hipovitaminosis con los que tenían niveles altos de vitamina D, comprobaron que existía una asociación independiente entre el déficit de vitamina D y la mortalidad por todas las causas y por causas CV. Por su parte, Samba y colaboradores(Semba et al., 2010) llegaron a la misma conclusión en un estudio de mortalidad en pacientes mayores de 65 años. Y esta asociación es más fuerte entre el déficit de vitamina D y la mortalidad por causas cardiovasculares(Ginde, Scragg, Schwartz, & Camargo, 2009).

Otros autores (Tarcin et al., 2009) intentan dar una explicación a esta realidad y ponen de manifiesto el importante papel que tiene la vitamina D en la disfunción endotelial o en la resistencia insulínica. Llegan a la conclusión de que los niveles deficientes de esta hormona, determinan una mayor actividad inflamatoria en la placa aterosclerótica aún en pacientes asintomáticos y aparentemente sanos.

Jablonski y colaboradores (Jablonski, Chonchol, Pierce, Walker, & Seals, 2011) estudiaron la relación entre la disfunción endotelial medida mediante la velocidad de flujo braquial (se explica más abajo en este texto) y algunos parámetros inflamatorios y los niveles de vitamina D en pacientes asintomáticos. Llegaron a la conclusión de que la velocidad de flujo es menor en los pacientes con deficiencia o insuficiencia de vitamina D que en los que tienen unos niveles adecuados de la misma.

En función de estos estudios cabe afirmar que la determinación de los niveles de vitamina D en la práctica clínica habitual, además de ser un marcador de metabolismo mineral óseo, puede ser de gran utilidad como marcador de RCV en los pacientes de alto riesgo.

#### **E. ARTERIOESCLEROSIS SUBCLÍNICA**

La estrategia del cálculo del RCV está limitada por el hecho de que la mayoría de la gente que experimentarán un infarto de miocardio o un ictus no son conscientes de que podrían estar en riesgo, o han sido clasificados como de medio-bajo riesgo. Distintos estudios (Rodgers et al., 2004; Wilson et al., 2008) ponen de manifiesto que un gran porcentaje de los eventos coronarios graves, como la muerte o infarto de miocardio, se produjo en personas clasificadas como de riesgo intermedio o bajo. Una posible explicación para este hallazgo es que la mayoría de la población es clasificada como de medio o bajo RCV cuando se utilizan algoritmos de riesgo de ECV (Fuster et al., 2010). La medición de la presencia de arteriosclerosis subclínica, representa una oportunidad para mejorar la clasificación de los individuos en riesgo de desarrollar ECV.

Para ello se utilizan distintas técnicas no invasivas que han sido ampliamente estudiadas en la última década.

#### **1.4.5. Diagnóstico**

El diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica subclínica, permite la identificación de las regiones endoteliales propensas a la rotura focal. Esto implicará el desarrollo de un tratamiento

temprano y la reducción de factores de riesgo en estas personas. Se han utilizado distintas técnicas, que pasamos a describir, para intentar cuantificar la arteriosclerosis subclínica y la disfunción endotelial, piezas claves iniciales en el desarrollo de las ECV.

#### **1.4.5.1. REACTIVIDAD DE LA ARTERIA BRAQUIAL / VELOCIDAD DE FLUJO BRAQUIAL (VDFB)**

Mide la liberación de óxido nítrico por el endotelio debido a un estímulo transitorio. Es considerada como una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y puede representar una medida integrada del impacto de las diversas agresiones al endotelio. Además, es potencialmente reversible lo que contribuiría a su posible uso en la prevención primaria de ECV (Libby, Ridker, & Maseri, 2002).

Es un método no invasivo que mide el grado de activación del endotelio de la arteria braquial a la hiperemia. Para ello, mediante ultrasonografía, se mide el diámetro de la arteria braquial en situación basal y un minuto después de haber aplicado una presión mediante manguito de presión (50 mmHg por encima de la presión arterial sistólica). Tras diez minutos se administra nitroglicerina sublingual (0.4 mg = 400µg) y se mide el diámetro en situación basal y a los cuatro minutos de la administración. Posteriormente se calcula el porcentaje de cambio del diámetro del vaso en la medición basal y tras la aplicación de presión o nitroglicerina y esto es lo que se denomina velocidad de flujo braquial dependiente de flujo (VDFB: Ecuación 3) y dependiente de nitroglicerina (VDNTG: Ecuación 4) respectivamente (Corretti et al., 2002).

##### **Ecuación 3: Fórmula del VDFB**

$$\text{VDFB (\%)} = \frac{\text{Diámetro máximo tras presión} - \text{Diámetro basal}}{\text{Diámetro basal}} \times 100$$

##### **Ecuación 4: Fórmula del VDNTG**

$$\text{VDNTG (\%)} = \frac{\text{Diámetro máximo tras NTG} - \text{Diámetro basal}}{\text{Diámetro basal}} \times 100$$



Las arterias sanas muestran un incremento del diámetro y del flujo braquial de entre el 5-15%; en los pacientes con disfunción endotelial la respuesta vasodilatadora se ve disminuida e incluso en algunos pacientes la respuesta es vasoconstrictora (Faulx, Wright, & Hoit, 2003).

Yeboah y su equipo (Yeboah et al., 2009) llevaron a cabo un estudio multicéntrico para intentar dilucidar el papel de VDFB como predictor de fenómenos CV y llegaron a la conclusión de que la VDFB es un predictor de la incidencia de eventos CV en la población adulta y por otra parte mejora la clasificación de riesgo en bajo, medio, alto con respecto a la estratificación de Framingham. Así mismo la VDFB puede ser un método no invasivo que indica la presencia de enfermedad coronaria (Kuvin et al., 2001).

#### **1.4.5.2. ÍNDICE TOBILLO BRAZO**

El índice tobillo brazo (ITB) es la relación entre la presión sistólica en el tobillo con respecto al brazo. Es un método no invasivo, rápido y fácil de medir que ha sido utilizado durante muchos años en la práctica vascular para confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad, de la enfermedad arterial periférica en las piernas. Sin embargo, el ITB es también un indicador de aterosclerosis generalizada debido a que las cifras más bajas se han asociado con mayores tasas de enfermedad coronaria y cerebrovascular, y con la presencia de factores de RCV (Newman et al., 1993). En estudios de cohortes de población en EEUU (Resnick et al., 2004; Weatherley et al., 2007) y Europa (Hooi et al., 2004; van der Meer et al., 2004) un ITB bajo se ha relacionado con una mayor incidencia de mortalidad (total y cardiovascular), infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Esta relación es independiente de la enfermedad de base y de los factores de RCV, lo que sugiere que el ITB podría tener un papel independiente en la predicción de eventos CV (Ankle Brachial Index Collaboration et al., 2008).

Datos recientes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Estadounidense (Dhangana, Murphy, Pencina, & Zafar, 2011), revelan que un ITB anormal es altamente frecuente entre los individuos considerados de riesgo bajo-intermedio de eventos CV. Y sus autores sugieren que este método podría utilizarse para mejorar la capacidad predictiva de los cálculos de riesgo de Framingham en prevención primaria.



### 1.4.5.3. ESPESOR ÍNTIMA-MEDIA Y PRESENCIA DE PLACAS ARTERIOESCLERÓTICAS

El espesor íntima-media carotídeo (EIMC) es un marcador indirecto de la enfermedad aterosclerótica y una medida útil para detectar la aterosclerosis subclínica(O'Leary et al., 1999). Dado que la aterosclerosis es un componente patológico conocido de la ECV, un marcador de la aterosclerosis como la EIMC se puede utilizar para refinar el riesgo de ECV y optimizar las medidas de prevención(Cobble & Bale, 2010). Este parámetro se mide por ecografía en modo B y representa el espesor combinado de la capa íntima y media de la arteria carótida. El engrosamiento de las paredes arteriales debido al proceso aterosclerótico es diferente al engrosamiento de adaptación y supone el comienzo del desarrollo de la aterosclerosis(Finn, Kolodgie, & Virmani, 2010).

Las placas ateroscleróticas aumentan significativamente el grosor de la pared arterial. El panel de consenso para el EIMC de Mannheim(Touboul et al., 2007), define una placa como una estructura focal que invade a la luz arterial de al menos 0,5mm o el 50% del valor del espesor íntima-media circundante o demuestra un EIMC mayor o igual a 1,5mm, medido desde la interfase media-adventicia a la interfaz de la íntima-lumen. Sin embargo, algunos autores consideran que un espesor máximo de tan sólo 1mm indica la presencia de placas(Spence, 2006).

La asociación entre el EIMC y las enfermedades cardiovasculares ha sido bien establecida. El Estudio de salud Cardiovascular(O'Leary et al., 1999) estableció que la incidencia de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en pacientes mayores de 65 años y sin antecedentes de ECV, se relacionaba con el aumento EIMC. Al ajustarse según los factores de riesgo tradicionales (edad, sexo, presión arterial, tabaquismo, diabetes, fibrilación auricular), el riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular continuó estando asociado de forma significativa con el EIMC ( $P < 0,001$ ). Por su parte Li et. al. (Li, Engstrom, Berglund, Janzon, & Hedblad, 2008), observaron que los pacientes con presión arterial normal ( $<140/90$  mmHg), pero con aterosclerosis carotídea (definida como  $EIMC \geq 0,81$ mm y/o presencia de una placa [ $EIMC > 1,2$ mm]), tenían un riesgo tres veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico, en comparación con aquellos sin aterosclerosis carotídea, incluso cuando el riesgo se ajustaba por edad, sexo, presión arterial, colesterol, glucosa en ayunas, y tabaco (riesgo relativo: 3,33, Intervalo de confianza del 95%: 1.37-8.14). Lorenz y colaboradores(Lorenz, Markus, Bots, Rosvall, & Sitzer,

2007) realizaron un metaanálisis de ocho estudios clínicos y determinaron que el EIMC es un fuerte predictor de eventos CV. En este metaanálisis, una diferencia absoluta en el EIMC de 0,1mm aumentaba el riesgo futuro de ictus de un 13% a un 18%, y el riesgo de infarto de miocardio desde un 10% a un 15%.

Si bien la utilidad de esta medida ha sido probada suficientemente algunos autores sostienen que se han de medir el EIM, no solo en la arteria carótida común, sino también en la carótida interna(Polak et al., 2011).

## 1.5. ARTERIOSCLEROSIS Y LES

Como quedó explicado más arriba en este texto, el aumento en la esperanza de vida de los pacientes con LES lleva implícito un cambio en las complicaciones que presentan a largo plazo. En 1976 Urowitz y colaboradores describieron por primera vez que existía un patrón bimodal de mortalidad: uno en el primer año de diagnóstico, relacionado con la actividad de la enfermedad y las infecciones asociadas a la inmunodepresión; y otro en pacientes con más de cinco años de evolución en el contexto del aumento de determinadas enfermedades relacionadas con el uso prolongado de corticoides y con eventos cardiovasculares (Urowitz et al., 1976).

Desde entonces, la asociación entre el riesgo cardiovascular, las enfermedades cardiovasculares y el LES ha sido ampliamente estudiada.

La aterosclerosis acelerada es una complicación bien establecida de los pacientes con LES (Esdaile et al., 2001; Manzi et al., 1997; Roman et al., 2003). La proporción de pacientes que sufren eventos cardiovasculares oscila entre el 1,8% al principio de la enfermedad, a más de un 27% conforme evolucionan. (Bjornadal et al., 2004; Manzi et al., 1997; Petri, Perez-Gutthann, Spence, & Hochberg, 1992; Urowitz et al., 2010). La mayoría de los estudios informan de un aumento del riesgo de infarto de miocardio, que oscila de 2 a 10 veces más entre varios grupos de pacientes con LES, en comparación con la población general. (Esdaile et al., 2001; Fischer, Schlienger, Matter, Jick, & Meier, 2004; Manzi et al., 1997). Este aumento del riesgo relativo (RR) es particularmente evidente en los adultos jóvenes con LES. En la cohorte de pacientes con LES de la Universidad de Pittsburgh (Manzi et al., 1997), las pacientes tenían 50 veces más probabilidades de experimentar un infarto de miocardio que las mujeres sin esta enfermedad del estudio de Framingham (RR 52.4, IC 95% 21.6-98.5). Por otra parte, la mayoría de las mujeres con LES que sufrieron un infarto (67%), tenían una edad inferior a los 55 años en el momento del mismo.

El aumento de los eventos cardiovasculares en la población lúpica no es único de esta enfermedad, si no que también ha sido descrito en otras patologías de base autoinmune sistémica como son la esclerodermia (Nussinovitch & Shoenfeld, 2011) o la artritis reumatoide (Fischer et al., 2004; Symmons & Gabriel, 2011).

En un análisis llevado a cabo por el grupo de trabajo de Urowitz (Urowitz et al., 2010) en el que se analiza una cohorte de 1249 pacientes con LES, con seguimiento a 8 años, hubo 97 eventos

cardiovasculares, de los cuales tan solo 31 se atribuyeron a arteriosclerosis y 50 estaban relacionados con la enfermedad.

En los apartados que siguen trataremos de clarificar las causas que pueden estar asociadas a este aumento en la incidencia de ECV en las pacientes con LES.

### **1.5.1. Factores de riesgo cardiovascular clásicos**

Son numerosos los estudios que ponen de manifiesto el aumento de factores de riesgo cardiovascular en las pacientes con LES. Los analizaremos de forma individual

#### **1.5.1.1. TABACO**

En un estudio de casos y controles que abarcó a 250 mujeres en Toronto, el tabaquismo era más frecuente que en la población general (RR 0,86, IC 95% 0.59 hasta 1.24)(Bruce, Urowitz, Gladman, Ibanez, & Steiner, 2003). Por otra parte, en el registro internacional de clínicas de lupus (Systemic Lupus International Collaborating Clinics: SLICC), existe un incremento preocupante de la prevalencia de fumadores desde el 13,7% inicial al 18,7% a los 3 años de seguimiento(Urowitz et al., 2008). El tabaquismo fue un factor de riesgo independiente de eventos vasculares en el registro SLICC para la aterosclerosis(Urowitz et al., 2010).

#### **1.5.1.2. HIPERTENSIÓN**

La hipertensión arterial es más común en las mujeres con LES que en la población general. Un estudio de casos-contróles del grupo de Bruce en Toronto, encontró que el riesgo relativo de hipertensión en mujeres con LES era del 2,59 (IC 95%: 1,79 a 3,75)(Bruce et al., 2003).

#### **1.5.1.3. DISLIPEMIA**

En este tipo de pacientes existen distintos factores que pueden contribuir a un mayor índice aterogénico, ya que el tratamiento con esteroides o el proceso inflamatorio intervienen en el metabolismo de los lípidos. En el estudio comparativo entre pacientes de lupus y controles con respecto a los factores de riesgo cardiovascular llevado a cabo por Bruce et. al.(Bruce et al., 2003), los niveles de HDL-c en los pacientes con lupus fueron más elevados, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, y a pesar de que la hipercolesterolemia no es más frecuente en los pacientes con LES que en la población general(Bruce et al., 2003), cuando se

presenta, se asocia con un mayor riesgo de eventos vasculares en las cohortes prevalentes (que incluyen los pacientes con todas las duraciones de enfermedad), pero no en las cohortes de inicio (la que incluyen sólo los pacientes con enfermedad recién diagnosticada)(Manzi et al., 1997)(Urowitz, Ibanez, & Gladman, 2007). La ausencia de una relación con la hipercolesterolemia en cohortes de inicio, podría ser un reflejo del tratamiento precoz con hipolipemiantes para conseguir unos niveles bajos de LDL colesterol (por debajo de 100 mg/dL en los pacientes lúpicos(R. W. Telles et al., 2008)) que se está llevando a cabo en los últimos tiempos. En la General Practice Research del Reino Unido, la combinación de LES e hipercolesterolemia se asocia con un riesgo 18 veces mayor de infarto de miocardio en comparación con la población general(Fischer et al., 2004)

#### **1.5.1.4. DIABETES MELLITUS**

La prevalencia de diabetes aumenta sustancialmente en las mujeres con LES (RR 6,00, IC 95%: 1.36-26.53)(Bruce et al., 2003). Sin embargo, no ha demostrado ser un predictor de eventos CV en cohortes de pacientes con LES.

#### **1.5.1.5. ESTILO DE VIDA**

En el estudio SLICC-RAS la obesidad se presentó como un factor de riesgo independiente para eventos vasculares arterioscleróticos, pero no lo fue para aquellos que sufrían eventos cardiovasculares en los que la causa identificada no fue la aterosclerosis (Urowitz et al., 2010). Por otra parte, las pacientes lúpicas tienen un estilo de vida más sedentario en comparación con la población general(Bruce et al., 2003) en gran medida debido a la actividad de su enfermedad y a la presencia de artralgias, y es probable que este hecho suponga una parte en el riesgo de ECV.

Sin embargo, y a pesar de todo, al comparar un grupo de pacientes con LES con un grupo control respecto a la incidencia de eventos cardiovasculares, Roman y colaboradores encontraron que la aterosclerosis (presencia de placa en carótida) fue más prevalente entre los pacientes que los controles (37,1% frente al 15,2%;  $p < 0,001$ ), a pesar de que los factores de riesgo, fueron similares entre ambos grupos. Así mismo, en el análisis multivariante, sólo la edad, la presencia de enfermedad lúpica (OR 4,8, IC 95%: 2,6 a 8,7), y un mayor nivel de colesterol, se relacionaron de forma independiente con la presencia de placa(Roman et al., 2003). Otros autores han

demostrado que la presencia de aterosclerosis temprana sigue siendo mayor en los pacientes con LES tras el ajuste para factores de riesgo “clásicos”(El-Magadmi et al., 2004). Por su parte, Bessant et al.(Bessant et al., 2004) también confirmaron que estos pacientes tenían más ictus y eventos coronarios que los previstos por las ecuaciones de riesgo.

Por tanto, los pacientes con LES tienen una mayor prevalencia de algunos factores de riesgo clásicos. Como en la población general, la exposición a estos aumenta el riesgo de ECV. Sin embargo, incluso teniendo en cuenta esta realidad, los pacientes con LES tienen un exceso de riesgo de eventos CV, lo que sugiere que esta patología comporta por sí misma, un riesgo inicial más alto. Algunos de los factores adicionales identificados en el Estudio de Factores de Riesgo de Toronto fueron la menopausia prematura, triglicéridos elevados y la hiperhomocisteinemia(Bruce et al., 2003). Sin embargo, otros agentes asociados al LES también pueden desempeñar un papel importante(Bruce, 2005).

## **1.5.2. Factores que contribuyen al riesgo cardiovascular.**

### **1.5.2.1. INFLAMACIÓN**

El proceso aterosclerótico tiene una base inflamatoria crónica tal y como ha quedado previamente explicado. El lupus representa el modelo clásico de enfermedad inflamatoria crónica mediada por inmunocomplejos que afecta a los vasos sanguíneos. Los estudios que han investigado la presencia de la aterosclerosis clínica o subclínica, han demostrado que ciertas características inflamatorias de la enfermedad, así como marcadores de la inflamación crónica, están asociados con el desarrollo de la aterosclerosis en el LES. Así un estudio sobre la hiperlipemia en la cohorte de Toronto muestra que la afectación pulmonar previa, predice eventos coronarios(Bruce, Urowitz, Gladman, & Hallett, 1999), o que los pacientes con graves manifestaciones extraarticulares presentan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares(Turesson, McClelland, Christianson, & Matteson, 2007). Por su parte Sella et.al relacionan la presencia de vasculitis digital con resultados anormales en la perfusión miocárdica(Sella, Sato, Leite, Oliveira Filho, & Barbieri, 2003). La prevalencia de arteriosclerosis subclínica es mayor en los pacientes con lupus que en los controles(Asanuma et al., 2003). Varios estudios han sugerido que niveles elevados de PCR, el complemento C3 o los leucocitos se pueden asociar con arteriosclerosis subclínica(Bessant et al., 2004; Bruce et al., 2003; Danesh et al., 2004; Ridker et al., 2000).

Parecen existir varios mecanismos para el desarrollo de la arteriosclerosis en esta patología. La

respuesta inflamatoria en el lupus se relaciona con el depósito de complejos inmunes en los tejidos diana, así como la activación sistémica del complemento. Esta activación, puede desempeñar un papel importante en el desarrollo y progresión de la placa aterosclerótica al promover la activación de células endoteliales y mejorar el reclutamiento de leucocitos a los sitios donde esta teniendo lugar la inflamación(Hansson, Libby, Schonbeck, & Yan, 2002).

### **1.5.2.2. HIPOVITAMINOSIS D**

Recientemente, el papel de la vitamina D más allá de la homeostasis del calcio ha sido ampliamente estudiado. El receptor de vitamina D se ha identificado tanto en las células del sistema inmune (monocitos, células presentadoras de antígeno, macrófagos, célula T) como en el sistema cardiovascular (células endoteliales y células musculares lisas vasculares)(Hewison, 2010). Los estudios epidemiológicos de la población general han demostrado que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares(Dobnig et al., 2008; Wang et al., 2008). Además, los niveles inferiores de 25-hidroxi-vitamina D se asociaron con la presencia de ECV subclínica(Jablonski et al., 2011; Tarcin et al., 2009).

La deficiencia de vitamina D es más común en pacientes con LES que en los controles(Borba et al., 2009; Kamen et al., 2006). Este hecho, quizás no es sorprendente dado que el 90% de los niveles séricos de esta vitamina se obtiene de la luz solar, y que la fotosensibilidad es una característica común de los pacientes con lupus.

Otros estudios sugerían que la enfermedad renal y el uso de corticoides podrían contribuir a esta realidad(Amital et al., 2010; Kamen et al., 2006). La importancia de la deficiencia de vitamina D más allá de su papel en la salud ósea en el LES está claro y es un tema de debate actual. La vitamina D tiene un componente inmunomodulador importante in vitro y plantea la posibilidad de tener un papel específico en la patogénesis de la enfermedad lúpica. De hecho, algunos autores han asociado la deficiencia de vitamina D con una mayor actividad de la enfermedad(Amital et al., 2010; Borba et al., 2009; Cutolo & Otsa, 2008), aunque otros estudios no encuentran dicha asociación(Lopez-Robles et al., 2010; Toloza, Cole, Gladman, Ibanez, & Urowitz, 2010). Si la deficiencia de vitamina D contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares en el LES, representaría un factor de riesgo fácilmente modificable.

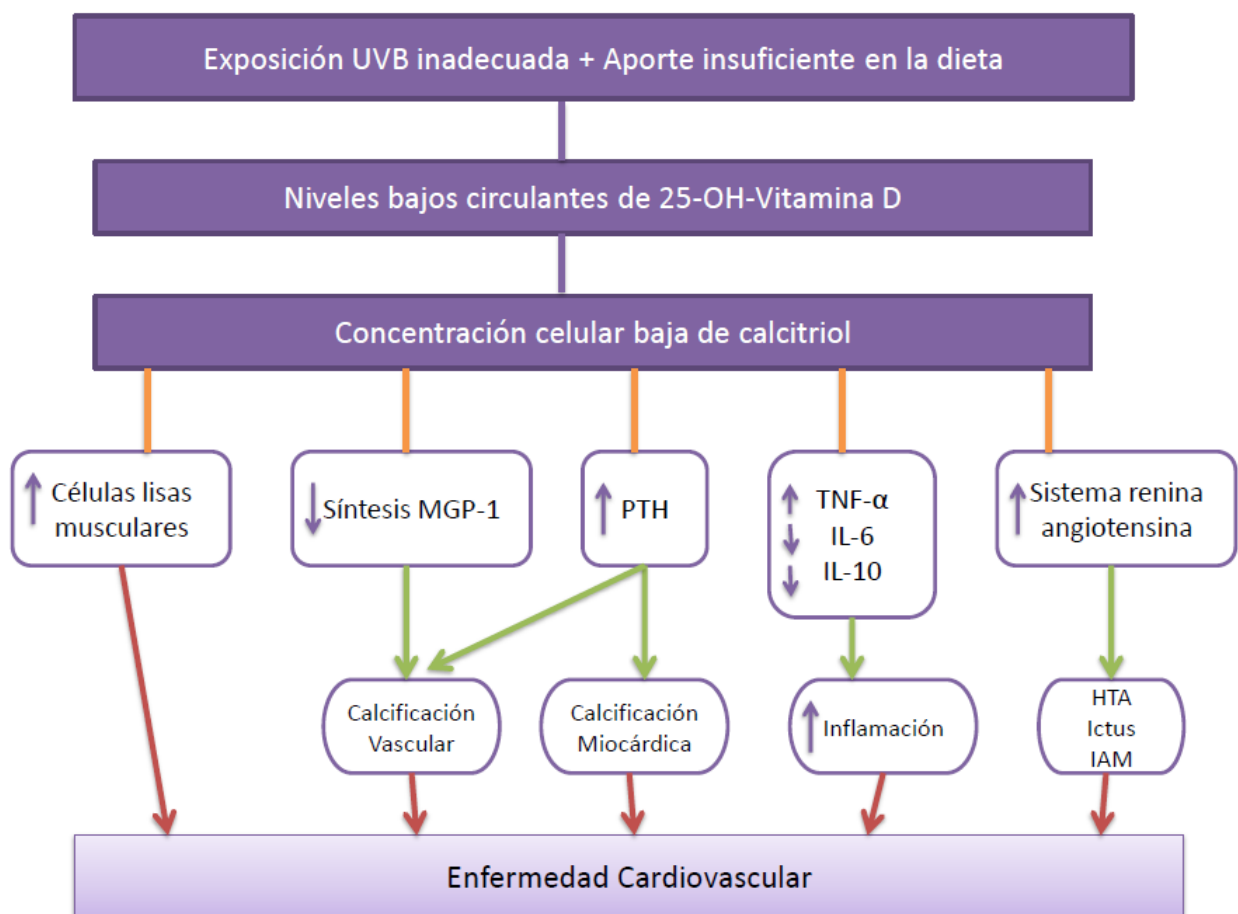
Ravenell y colaboradores(Ravenell et al., 2012) compararon un grupo de pacientes con LES y enfermedad cardiovascular con pacientes lúpicas sin enfermedad cardiovascular y concluyeron

que, en el grupo con arteriosclerosis, los niveles de 25-OH vitamina D son inferiores que en el grupo control y la duración de la enfermedad mayor.

Sin embargo, en un estudio en población lúpica en China, no encontraron relación entre la hipovitaminosis D y la arteriosclerosis subclínica. (Mok et al., 2012)

El gráfico 1 resume los mecanismo fisiopatológicos que explican la conexión entre la hipovitaminosis D y las ECV. Gráfico: Vitamina D y enfermedad cardiovascular (MGP-1= matriz extracelular ósea)

**Gráfico 1: Vitamina D y enfermedad cardiovascular (MGP-1= matriz extracelular ósea)**





### 1.5.2.3. ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA, DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Distintos estudios a lo largo de la última década ponen de manifiesto que la presencia de arteriosclerosis subclínica, es una realidad en los pacientes con lupus y tratan de analizar con qué está correlacionada dicha arteriosclerosis (El-Magadmi et al., 2004; Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011b). Sazliyana et al. (Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011b), establecieron que, en los pacientes con lupus evaluados, existía una asociación significativa entre niveles bajos de C4 y elevados de PCR con un EIMC patológico, y llegaron a la conclusión de que el abordaje combinado de FRV “clásicos” y propios de la enfermedad podría contribuir a una mejora y disminución de los eventos CV en este tipo de pacientes. Por su parte, Roman et al. (Roman et al., 2003) compararon pacientes con lupus con controles, y a pesar de que los FRV fueron similares entre ambos grupos, la presencia de placa arteriosclerótica, fue más frecuente en los pacientes que en los controles (37,1% frente a 15,2%,  $p < 0,001$ ).

### 1.5.2.4. TRATAMIENTOS RECIBIDOS

#### A. Corticoides

La asociación entre el uso de corticosteroides en el lupus y la aterosclerosis es controvertida. Los corticosteroides se asocian con la aparición de factores de riesgo tradicionales de forma dependiente de la dosis. Además, cuanto mayor es la dosis de esteroides más grave y más activa es la enfermedad. Por tanto, es difícil interpretar cuál de estos aspectos sería más importante a la hora de determinar el papel de los esteroides en la presencia de placa arteriosclerótica: el uso de corticoides o la mayor actividad inflamatoria de los pacientes que los toman (R. W. Telles et al., 2008).

Roman y colaboradores (Roman et al., 2003) describieron que el tratamiento actual o anterior con prednisona, era menos frecuente en los pacientes con placa ( $p < 0,09$ ), la dosis media de prednisona durante cinco años de seguimiento también fue menor en estos pacientes ( $P < 0,002$ ) en el análisis univariado. Sin embargo, ninguno de estos factores fue significativo en análisis de regresión logística. Otros estudios tratan de evaluar la asociación entre dosis de prednisona y la presencia de arteriosclerosis. Manzi et al. (Manzi et al., 1999) informaron que las mujeres con un uso más prolongado de prednisona y con una dosis acumulada mayor, eran más propensas a tener placa arteriosclerótica. Por su parte Doria et al. (Doria et al., 2003) demostraron que la placa

carotídea, se asociaba con enfermedad renal activa, uso de azatioprina y dosis de prednisona acumulada, aunque no hay que olvidar que el uso de éstos implica un LES grave. La ingesta acumulada de prednisona fue el factor más importante. El grupo de Sabio(Sabio et al., 2010) puso de manifiesto que el uso de dosis medias de prednisona ( $> 7,5$  mg / d) se acompañaba de un aumento de los niveles de insulina en el LES, que podrían contribuir al aumento de riesgo CV; pero no así su uso a dosis bajas ( $\leq 7,5$  mg / d). Sin embargo, otros estudios no han encontrado una asociación entre la dosis acumulada de prednisona y la arteriosclerosis subclínica(Jimenez et al., 2005; R. W. Telles et al., 2008).

### **B. Inmunosupresores.**

El tratamiento inmunosupresor encaminado a controlar la enfermedad de base, se ha asociado con una disminución de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedades autoinmunes. Así, el estudio de una cohorte de 1.240 pacientes con artritis reumatoide, informó de una menor mortalidad CV en los pacientes tratados con metotrexato que en los no usaban este fármaco(Choi, Hernan, Seeger, Robins, & Wolfe, 2002). En los pacientes con lupus, el tratamiento agresivo de la nefritis grave y el uso de ciclosporina como agente ahorrador de esteroides puede tener efectos protectores frente a la arteriosclerosis prematura(Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011a). Por su parte, Telles et. al.(R. W. Telles et al., 2008) ratificaron que el uso de medicamentos inmunosupresores, tanto en el momento de la recopilación de datos, como durante el seguimiento, se asoció con la ausencia de la placa ( $p=0,001$  y  $p=0,001$ , respectivamente); pero sólo el uso previo de ciclofosfamida y el uso actual de la azatioprina se asoció con la ausencia de la placa en el análisis individual de los inmunosupresores(R. W. Telles et al., 2008).

## 1.6. ARTERIOSCLEROSIS Y OSTEOPOROSIS

Las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis son patologías comunes relacionadas con la edad, ambas tienen importantes efectos sobre la calidad de vida, la morbilidad y las políticas de los sistemas sanitarios de todo el mundo. La asociación, entre baja densidad mineral ósea (DMO) y las enfermedades cardiovasculares (ECV) se encuentra todavía en debate.

En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación independiente de la edad entre ambos procesos (Collins et al., 2009; Hofbauer, Brueck, Shanahan, Schoppet, & Dobnig, 2007) y un incremento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con disminución de la DMO y/o fractura osteoporótica. Aunque desde hace tiempo se sabe que ambas enfermedades comparten factores de riesgo, que podrían justificar la asociación de ambas, como la edad, la depleción estrogénica, el sedentarismo, el consumo de alcohol y tabaco, y factores dietéticos (Valero Díaz de la Madrid, C. & González Macías, 2004); las investigaciones más recientes se han centrado en los aspectos implicados en la fisiopatología de ambas enfermedades.

### 1.6.1. Epidemiología

Los resultados de los estudios epidemiológicos indican una asociación entre ECV y osteoporosis (OP). La ECV y la aterosclerosis subclínica (AS) se han relacionado con baja masa ósea y aumento del riesgo de fractura (Collins et al., 2009; Naves, Rodríguez-García, Díaz-López, Gómez-Alonso, & Cannata-Andía, 2008). Así mismo la DMO baja, se ha relacionado con un aumento del riesgo cardiovascular (Farhat et al., 2007; Yesil et al., 2011). Así, Yesil y colaboradores, en un estudio transversal en pacientes mayores de 65 años, demostraron que la prevalencia de enfermedad arterial coronaria disminuía gradualmente en los pacientes con OP, osteopenia y DMO normal de forma estadísticamente significativa (29,7%, 27,4% y 19,5% respectivamente;  $p = 0,016$ ) (Yesil et al., 2011). Por su parte, en un estudio multicéntrico en Estados Unidos llevado a cabo en 5.781 hombres mayores de 65 años, la tasa media anual de pérdida ósea en la cadera fue 0,66% (95% IC: 0,78 a 0,54) en hombres con enfermedad arterial periférica en comparación con el 0,34% (95% IC: 0,36 a 0,31) de los que no tenían enfermedad arterial periférica ( $p = 0,001$ ) (Collins et al., 2009). Abad Manteca y colaboradores, comparan un grupo de pacientes con síndrome coronario con un grupo control, en los pacientes con síndrome coronario agudo había un 31% con osteoporosis frente al 14% del grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,017$ ), al

segmentar en función del sexo, la diferencia continuaba siendo significativa entre las mujeres pero no así en los hombres (Abad-Manteca et al., 2010). En la revisión sistemática llevada a cabo por Den Uyl y colaboradores, tras el análisis de 70 artículos, concluyen que, según la evidencia científica, los pacientes con ECV subclínica tienen un mayor riesgo de pérdida de masa ósea y fracturas (den Uyl, Nurmohamed, van Tuyl, Raterman, & Lems, 2011).

## 1.6.2. Factores de riesgo

La relación entre osteoporosis y ECV se ha atribuido en parte a que ambas son patologías propias de la edad avanzada y que comparten factores de riesgo. En este sentido trataremos de clarificar el papel que desempeñan los factores de riesgo que comparten ambas entidades patogénicas y su implicación en la relación entre una y otra.

### 1.6.2.1. FACTORES RIESGO CARDIOVASCULARES

#### A. DISLIPEMIA

Estudios *in vitro* han demostrado que los productos de oxidación lipídica en el espacio subendotelial de las arterias del hueso, inhiben la diferenciación osteoblástica (Parhami et al., 1997), y que la hiperlipemia, potencia la actividad de los osteoclastos (Tintut, Morony, & Demer, 2004). Se ha hablado de una similitud entre el proceso de mineralización ósea y la calcificación vascular, y los factores que pueden influir en el desarrollo de ambas, como por ejemplo la presencia de LDL oxidadas, con su elevado potencial aterógeno (Parhami et al., 1997). Por otra parte, se ha comprobado que las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) tienen un efecto regulador de la diferenciación osteoblástica y de la calcificación vascular. De hecho, el tratamiento prolongado con HDL-c inhibe la calcificación de las células vasculares y la actividad osteógena inducida por citocinas inflamatorias, como las interleucinas 1 $\beta$  y 6 (Parhami 2002;}}

Así pues, las alteraciones de los parámetros del metabolismo lipídico, se han relacionado con la DMO en diferentes trabajos, aunque con resultados en muchos casos contradictorios (Yezerska, Hernández Hernández, Olmos Martínez, & González Macías, 2011).

Makovey et al. (Makovey, Chen, Hayward, Williams, & Sambrook, 2009) llevaron a cabo un estudio longitudinal con 497 mujeres gemelas, en las que examinaron la influencia de la edad, el estatus menopáusico y la terapia hormonal sustitutiva (THS), sobre el colesterol sérico y la DMO. Observaron una relación inversa entre los niveles de colesterol total y de LDL-c, con la DMO a nivel

de columna lumbar y en la medición corporal total en las mujeres postmenopáusicas, además de una relación negativa entre HDL-C y DMO en cadera, que parecía modificarse con la THS. Por su parte, el grupo de trabajo de Nuzzo (Nuzzo et al., 2009) investigó la calidad ósea en 256 mujeres postmenopáusicas estratificadas según la ausencia (colesterol total < 200 mg/dl; n= 180) o presencia (colesterol total  $\geq$  200 mg/dl; n= 76) de hipercolesterolemia. El estudio se realizó mediante ultrasonidos en las falanges proximales de la mano, observando una reducción estadísticamente significativa de la velocidad del ultrasonido en sujetos con hipercolesterolemia en comparación con los controles, concluyendo que la hipercolesterolemia por sí misma podría ser un factor de riesgo para el deterioro óseo.

Sin embargo, el grupo de Hernández analizó a 289 varones incluidos en la cohorte de Camargo (Hernández 2010) y observó una asociación directa entre los niveles séricos de colesterol total, LDL-c y el cociente LDL-c/ HDL-c y la DMO en columna lumbar y cadera. No evidenciaron ninguna relación con el HDL-c o los triglicéridos. Esta asociación persistió a pesar de controlar las variables de confusión: los varones con hipercolesterolemia tenían una mayor DMO, en las mediciones de cadera, respecto a los varones con normocolesterolemia.

El mecanismo fisiopatológico común que parece subyacer a esta relación entre dislipemia, OP y ECV será abordado posteriormente.

## B. DIABETES

La hiperglucemia tiene efectos adversos directos sobre el metabolismo óseo en ambos tipos de diabetes mellitus (DM). Al ser la principal fuente de energía del osteoclasto, aumenta de manera dosis dependiente su actividad in vitro (Williams et al., 1997). Por otro lado, la glicosilación no enzimática de diversas proteínas óseas, incluyendo el colágeno tipo 1, altera y disminuye la calidad ósea (Vashishth et al., 2001). La elevación de la glucemia tiene también efectos indirectos sobre el esqueleto ya que favorece la hipercalciuria e interfiere con el sistema PTH/vitamina D. En los últimos años ha cobrado interés la investigación del efecto de las incretinas sobre el metabolismo óseo. Se ha sugerido que el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido similar al glucagón 2 (GLP-2) podrían ser responsables de la inhibición de la resorción ósea tras la ingesta de alimentos. En un estudio español realizado en ratas diabéticas, se constató que el GLP-1 tenía un efecto anabólico sobre el hueso de forma independiente a la insulina (Nuche-Berenguer et al., 2009). Sin embargo, estudios recientes ponen de manifiesto el papel regulador de la osteocalcina en el

metabolismo de la glucosa(Ducy, 2011; Schwetz, Pieber, & Obermayer-Pietsch, 2012).

### C. OBESIDAD

Tradicionalmente la obesidad ha sido considerada como factor protector frente a la osteoporosis, dando al tejido adiposo la categoría de “almacén estrogénico”. Por otra parte, la obesidad también se correlaciona con una menor tasa de riesgo de fracturas osteoporóticas(Beck et al., 2009). Distintos estudios ponen de manifiesto que un mayor índice masa corporal se correlaciona con una menor tasa de osteoporosis. Así Szklarska y colaboradores identifican una menor DMO en los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) inferior a  $21\text{kg/m}^2$ (Szklarska & Lipowicz, 2012). Sin embargo, otros autores ponen de manifiesto que, si bien un mayor IMC se correlaciona con una menor tasa de OP, esto no ocurre con la osteopenia(Andreoli et al., 2011) y otros obtienen resultados opuestos: a mayor IMC mayor riesgo de osteoporosis(He et al., 2012).

De Laet et al.(De Laet et al., 2005), en un metaanálisis que comprende cerca de 60.000 individuos adultos, mostró que, independientemente del sexo, las personas con IMC mayores de  $25\text{kg/m}^2$ , tuvieron tasas significativamente más bajas de fractura de cadera por OP y de todas las fracturas. Beck y su equipo pusieron de manifiesto que, si bien la tasa de fracturas de cadera es menor en los pacientes obesos, la incidencia de fracturas en regiones distales de miembros inferiores es mayor(Beck et al., 2009).

No obstante, no queda claro si esta disminución en la tasa de fracturas se debe a un efecto protector del aumento de masa grasa que está presente en los obesos o, más bien, es debido al hecho de que la grasa corporal amortigua la tracción que se ejerce sobre el hueso en una caída(Zhao et al., 2008).

### D. TABACO

Numerosos estudios ponen de manifiesto que el tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de OP y riesgo de fracturas. Ya en 1997 en un metaanálisis llevado a cabo por Law y su equipo(Law & Hackshaw, 1997), demostraron que el 12% de las fracturas de cadera que ocurrían en mujeres, no podían ser explicadas más que por el tabaco. Diversos estudios posteriores(Gerdhem & Obrant, 2002; Ward & Klesges, 2001) corroboran esta realidad: las mujeres fumadoras tienen un riesgo mayor de OP y de riesgo de fractura que las que no fuman. Por su parte Brook y colaboradores(Brook, Balka, & Zhang, 2012) dan un paso más y afirman que, no sólo influye el

hecho de ser fumador o no, si no también desde cuando se es fumador, el número de cigarrillos al día o el tiempo de seguimiento de las pacientes; Y llegan a la conclusión de que las fumadoras importantes (más 20 de cigarrillos al día) tienen más riesgo de osteoporosis que las no fumadoras: 29.4% frente al 18.6% respectivamente.

Un estudio, llevado a cabo en ratas, reveló que la exposición ambiental al humo del tabaco puede inhibir la formación de hueso y aumentar la resorción ósea, asociándose a un aumento del recambio óseo en ratas hembra(Gao et al., 2011).

#### **E. ESTILO DE VIDA**

Son numerosos los estudios que ponen de manifiesto la relación entre la inactividad física y la aparición de enfermedades crónicas. Warburton et. al. en una revisión sistemática de la literatura describen la importancia de la actividad física habitual en la prevención primaria y secundaria de diversas afecciones crónicas. En particular identifican siete enfermedades crónicas que se asocian con un estilo de vida físicamente inactivo: la enfermedad arterial coronaria, la hipertensión arterial, el cáncer de colon, el cáncer de mama, la diabetes tipo 2 y la osteoporosis(Warburton, Charlesworth, Ivey, Nettlefold, & Bredin, 2010).

El grupo de Shenoy(Shenoy, Dhawan, & Sandhu, 2012) lleva a cabo un estudio comparativo entre mujeres jóvenes con baja masa ósea. Divide la muestra en tres grupos: las que realizan ejercicio físico regular (n=21), las que reciben suplementos de calcio (n=21) y un grupo control (n=20). Todas las participantes fueron evaluadas con medición de T-score distal y de diáfisis tibial, antes y después del protocolo. Después de tres meses el grupo de ejercicio físico presentó incrementos en el T-score de forma significativa con respecto al grupo con suplementos de calcio y el grupo control.

La inactividad física supone un incremento de enfermedades crónicas potencialmente mortales y estudios recientes hacen hincapié en la necesidad de promocionar la salud entre la población para disminuir el coste de las mismas(Janssen, 2012).

### **1.6.2.2. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL METABOLISMO MINERAL ÓSEO**

#### **A. ESTRÓGENOS**

El déficit estrogénico que ocurre en la menopausia se ha asociado a un incremento de patologías

CV y de la OP. Los estrógenos son considerados cardioprotectores pues inhiben el estrés oxidativo. La pérdida súbita de esta protección estrogénica implica un aumento del estrés oxidativo y la aparición de enfermedades relacionadas con la edad avanzada como la OP, pero también la resistencia insulínica o la arteriosclerosis. Lo que nos hace pensar que existe un mecanismo fisiopatológico común para todas estas patologías(Manolagas, 2010).

Por otra parte, en las últimas dos décadas la terapia hormonal sustitutiva y su papel en la prevención primaria de éstas enfermedades ha sido ampliamente estudiada. Distintos estudios tratan de dilucidar el papel de los fitoestrógenos presentes en los alimentos como tratamiento preventivo primario y secundario de la osteoporosis(Sunita & Pattanayak, 2011).

## **B. VITAMINA D**

La deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de osteopenia, osteoporosis, debilidad muscular, rendimiento físico pobre(Houston et al., 2007), caídas(Bischoff-Ferrari et al., 2004) y fracturas(Bischoff-Ferrari et al., 2005). Por otra parte, los niveles séricos bajos de 25-hidroxi-vitamina D se asocian con hipertensión(Martins et al., 2007), enfermedad coronaria (D. H. Kim, Sabour, Sagar, Adams, & Whellan, 2008), infarto de miocardio(Giovannucci, Liu, Hollis, & Rimm, 2008), insuficiencia cardíaca(D. H. Kim et al., 2008), y accidente cerebrovascular(Pilz et al., 2008; Poole et al., 2006).

Con respecto a la capacidad de predecir de forma independiente la enfermedad cardiovascular existe controversia. Un estudio llevado a cabo por el grupo de Dobnig mostró que los pacientes sometidos a angiografía coronaria que tenían niveles séricos bajos de 25-hidroxi vitamina D, presentaban un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y por enfermedad cardiovascular(Dobnig et al., 2008). Otros autores llegan a la misma conclusión: la hipovitaminosis D puede predecir de forma independientemente la enfermedad cardiovascular {{286 Wang 2008; 235 Semba 2010;}}. Sin embargo, los participantes en el tercer encuentro nacional de salud y nutrición (NHANES III), que tuvieron unos niveles séricos menores de 25 hidroxí VitaminaD, presentaban un aumento de la mortalidad por todas las causas, pero no así un aumento en la mortalidad por enfermedad cardiovascular {{356 Melamed,M.L. 2008;}}.

Por su parte en una reciente revisión sistemática llevada a cabo por Liss y su equipo {{253 Liss 2012;}} concluyen que aún no hay pruebas suficientes para determinar que la deficiencia de vitamina D implique la aparición de enfermedades cardiovasculares, pues la mayoría de los



estudios que establecen un vínculo entre ambas son observacionales. Así mismo, no está claro cómo prevenir/tratar la deficiencia de vitamina D, pues hasta ahora la evidencia científica sólo recomienda los suplementos con vitamina D cuando se pretende mejorar la salud del hueso {{253 Liss 2012;}}.

### C. PTH

El papel que desempeña la vitamina D y su metabolismo y mecanismos reguladores como la paratohormona (PTH), es motivo de estudio y controversia en la última década(Zittermann, Schleithoff, & Koerfer, 2005). Estudios recientes relacionan los niveles séricos de PTH con el pronóstico o gravedad de la insuficiencia cardiaca: así Altay et.al. en un estudio llevado a cabo sobre 150 pacientes con insuficiencia cardiaca, concluye que los niveles de PTH aumentan conforme empeora la clase funcional y que se correlacionaron con peor estado hemodinámico, ecocardiográfico y de parámetros de laboratorio(Altay et al., 2012). Otros autores obtienen resultados similares en distintos estudios poblacionales: los niveles elevados de PTH se correlacionan con un aumento en la presencia de ECV y en la mortalidad por causas CV; este riesgo persiste tras ajustar por los niveles de 25 hidroxil vitamina D, el grado de insuficiencia renal o el resto de factores de riesgo CV(Anderson et al., 2011; Kestenbaum et al., 2011).

Pero la relación entre la arteriosclerosis y la OP, parece ir más allá de una mera coincidencia de factores de riesgo comunes. Es más, en los últimos años, se ha planteado la posible existencia de vínculos patogénicos e interacciones fisiopatológicas entre el metabolismo óseo y los FRV. Este hecho ha quedado refrendado por el descubrimiento de alguno de los mecanismos moleculares de acción de las estatinas y los bisfosfonatos(Hernandez Hernandez, Riancho Moral, & Gonzalez Macias, 2008), a los que se atribuyen efectos antiaterógenos mediante la reducción de la acumulación de lípidos y de la fibrosis en la placa de ateroma, al igual que la inhibición de la calcificación extraósea(Persy, De Broe, & Ketteler, 2006).

### 1.6.3. Fisiopatología

El descubrimiento de la presencia de marcadores de metabolismo óseo, en la placa arteriosclerótica y el endotelio vascular, fue el primer paso que puso sobre la pista a los investigadores de la última década para intentar explicar la posible conexión entre el hueso y la calcificación vascular.

Son numerosos los trabajos que intentan dilucidar el papel del eje RANK-RANKL-OPG (explicado previamente) en la calcificación vascular y la arteriosclerosis.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por el engrosamiento de las paredes arteriales y la formación de placas ateroscleróticas. Posteriormente se evidenció que la presencia de la placa no era suficiente para el desarrollo de las ECV, si no que, era necesaria la desestabilización de la misma y la formación de trombos intramurales para la progresión del fenómeno aterotrombótico. En este proceso, la activación del factor tisular (TF) es clave para la desestabilización en la placa aterosclerótica (J. Kim et al., 2010; Steffel, Luscher, & Tanner, 2006). Por lo tanto, encontrar reguladores del TF cobra especial importancia. El RANKL fue inicialmente identificado como un regulador del RMO. Posteriormente, la relevancia fisiológica y patológica de RANKL se ha extendido a la biología vascular, incluyendo la arteriosclerosis (Collin-Osdoby, 2004). RANKL es producido por células vasculares y células inmunes activadas cerca de los vasos sanguíneos (Ali, A.S. 2006;) y es estimulado por citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral, la interleukina-alfa1 o la interleucina-6.

Varias líneas de evidencia sugieren que RANKL, su receptor (RANK) y la OPG, participan en la progresión de la lesión aterosclerótica y en la desestabilización y calcificación de la placa (Sandberg et al., 2006). Es más, algunos intentan dilucidar el papel de la OPG como predictor de la ECV y la mortalidad CV. Así Canga et. al. (Canga et al., 2012), al evaluar un grupo de pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST que fueron sometidos a angioplastia primaria, encontraron que los que presentaban niveles más altos de OPG tenía un mayor número de eventos CV adversos tras la angioplastia.

Otros estudios remarcan la utilidad clínica de la OPG ya que puede ser utilizada como marcador de arteriosclerosis carotídea (Giaginis et al., 2012).

Sin embargo, es posible que el incremento de los niveles de OPG responda a un mecanismo compensador del daño endotelial. De cualquier modo, los niveles de OPG en sangre se han erigido como marcadores de ECV (Grigoropoulou, Eleftheriadou, Zoupas, & Tentolouris, 2011; Montagnana, Lippi, Danese, & Guidi, 2012).

No obstante, es importante destacar que la naturaleza de esta asociación y los mecanismos involucrados, aún no están claramente dilucidados y, aunque los factores de riesgo comunes o el eje OPG-RANK-RANKL pueden explicar parte de esta relación, hay otras muchas células y

citoquinas implicadas a nivel molecular que también pueden tener un papel importante en esta realidad (Graham et al., 2010). Por lo tanto, se hace necesario seguir investigando en este sentido, a fin de lograr caracterizar la relación entre estas dos patologías (Yesil et al., 2011).

Como hemos ido profundizando a lo largo de esta introducción, los pacientes con LES presentan un aumento de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y de osteoporosis y esto no se explica exclusivamente por el aumento de los factores de riesgo cardiovascular, si no que parece existir una relación directa con factores que dependen de la propia enfermedad y donde la inflamación y las alteraciones en el sistema inmune cobran especial interés. Por todo esto, los pacientes con LES se erigen como una población ideal para el estudio de la arteriosclerosis subclínica, la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis y las posibles relaciones que puedan existir entre éstas patologías.

## 2. OBJETIVOS



## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo general

Analizar si en los pacientes con LES de nuestro entorno existe una relación entre masa ósea y arteriosclerosis subclínica.

### 2.2. Objetivos específicos

1. Describir las características generales de los pacientes con LES de nuestro entorno.
2. Describir la prevalencia de ECV, arteriosclerosis subclínica y los factores de riesgo asociados a ambas, en los pacientes con LES de nuestro entorno.
3. Describir la prevalencia de baja masa ósea y los factores de riesgo asociados a ella en los pacientes con LES de nuestro entorno.
4. Analizar si, en los pacientes con LES de nuestro entorno, existe una relación entre metabolismo mineral y arteriosclerosis subclínica.
5. Determinar si existe una relación entre hipovitaminosis D y arteriosclerosis subclínica en los pacientes con LES de nuestro entorno.
6. Estudiar si existe relación entre arteriosclerosis subclínica o baja masa ósea y marcadores de riesgo cardiovascular emergentes, como PCR y homocisteína.
7. Analizar si los factores relacionados con la enfermedad lúpica (AL/ACA, SLEDAI, consumo de corticoides o hidroxicloroquina...) se relacionan con arteriosclerosis subclínica o baja masa ósea.



## 3. PACIENTES Y MÉTODOS





## 3. PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional analítico de tipo transversal, cuyo objetivo es analizar si en los pacientes con LES de nuestro entorno existe una relación entre masa ósea y arteriosclerosis subclínica.

### 3.1. Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de LES en base a los criterios de clasificación de la American College Rheumatology de 1997 (Tabla 1), con seguimiento en la práctica clínica habitual, en las consultas de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. El estudio se llevó a cabo entre noviembre de 2008 y noviembre de 2012.

### 3.2. Muestreo

Se realizó un muestreo consecutivo de pacientes atendidos en la consulta mencionada anteriormente, siempre y cuando cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de LES.
- Pacientes mayores de 18 años y menores de 70 años.
- Aceptación y firma del consentimiento informado.
- Como criterios de exclusión se contemplaron los siguientes:
- No cumplieran criterios de LES según los criterios de clasificación.
- Menores de 18 o mayores de 70 años
- Pacientes que a pesar de estar diagnosticados de LES, presentasen un aclaramiento de creatinina patológico o unas cifras de creatinina por encima de 1.5mg/dL, ya que el hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal determina una alteración en el metabolismo del calcio-fósforo, que puede alterar los niveles de vitamina D.
- Pacientes con alteraciones de metabolismo mineral o hipercalcemia.
- Pacientes con patología tiroidea o cifras de TSH por encima o por debajo de rango (rango normalidad 0.27-4.2 uU/ml), por el riesgo cardiovascular asociado a la patología tiroidea.

Se incluyeron en el estudio un total de 78 pacientes de los cuales dos no completaron el estudio

por cambio de domicilio.

## 3.3. Variables

### 3.3.1. Variable dependiente

En nuestro estudio la variable dependiente es la arterioesclerosis subclínica medida a través de tres valores:

- Espesor íntima-media carotídeo (EIMC)
- Reactividad de la arteria braquial dependiente de flujo (VDFB)
- Índice tobillo-brazo (ITB)

### 3.3.2. Variables independientes

Las variables independientes son la masa ósea (a través de z-score de cuello de fémur y columna lumbar) y el metabolismo mineral óseo, medido mediante:

- Parámetros de formación ósea: b-ALP y OC.
- Parámetros de resorción ósea: TRAP y CTX.
- Niveles de vitamina D

### 3.3.3. Variables potencialmente confusoras

Las variables que se han considerado como potencialmente confusoras son:

- Riesgo cardiovascular elevado: medido mediante escalas de puntuación: SCORE, FRAMINGHAN-REGICOR, presencia o ausencia de síndrome metabólico en función de los criterios para definir el mismo establecidos por National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel (NECP/ATP-III 2001)(Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2002).
- Tratamiento crónico con corticosteroides y dosis de corticoides.

En la tabla 8 se muestran de manera sintética las variables empleadas .

**Tabla 8: Resumen de las variables empleadas**

<b>1. Variables demográficas</b>	
- Edad	- Sexo
<b>2. Variables clínicas</b>	
- Factores de riesgo cardiovascular clásicos:	- Tiempo de evolución de la enfermedad medido en años.
○ Consumo de tabaco	- Fármacos utilizados de forma concomitante:
○ Hipertensión arterial	○ Inmunosupresores
○ Dislipemia	○ Ciclofosfamida
○ Sedentarismo	○ Esteroides
○ Antecedentes familiares y personales de ECV	○ Antipalúdicos
○ Obesidad según índice de masa corporal (IMC), medido en k/m <sup>2</sup>	○ Antiepilépticos
○ Estimación del riesgo a los 10 años de ECV mortal en función del SCORE y el FRAMINGHAN-REGICOR	○ Antiresortivos
○ Presencia o ausencia de síndrome metabólico.	○ Uso de calcio y vitamina D.
	- Índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) Índice de daño para LES generalizado (SLICC)
<b>3. Variables propias del metabolismo mineral</b>	
- Estándares:	- Marcadores de formación ósea en suero:
○ Calcio	○ Isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (bALP)
○ Fósforo	○ Osteocalcina (OC).
○ 25 hidroxí vitamina D	- Marcadores de resorción en suero:
○ Hormona paratiroidea intacta (PTHi)	○ Actividad de la fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP)
	○ Telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo I (CTX).
<b>4. Variables del sistema OPG/RANK/RANKL en suero: Osteoprotegerina (OPG).</b>	
<b>5. Variables bioquímicas consideradas como factores de riesgo cardiovascular emergentes</b>	
- PCR	- Homocisteína.
<b>6. Variables densitométricas</b>	
- Masa ósea en cuello de fémur.	- Masa ósea en columna lumbar total (L1-L4).
<b>7. Variables de arteriosclerosis subclínica</b>	
- Presencia de placas arterioscleróticas en la ecografía doppler carotídea	- Espesor íntima-media (EIMC)
- Velocidad de flujo braquial (VDFB= Índice de reactividad braquial)	- Índice tobillo brazo (ITB)

## 3.4. Determinaciones bioquímicas

### 3.4.1. Determinaciones hormonales

#### 3.4.1.1. PTHi

La PTHi ha sido determinada por el kit suministrado por Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Alemania), el cual se trata de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. Este test se basa en la utilización de dos anticuerpos monoclonales anti-PTH, uno de ellos biotilnado, el cual reacciona con el fragmento N-terminal (1-37), y otro, marcado con quelato de rutenio, que reacciona con el fragmento C-terminal (38-34), formándose un complejo sándwich. Los valores de referencia se encuentran entre 15 y 65 pg/mL. Los coeficientes de variación intra e interensayo (CV%) son inferiores al 4% y 6,5%, respectivamente.

#### 3.4.1.2. VITAMINA D (25OHD3)

La valoración de la 25OHD3 se ha realizado mediante el kit IDS-iSYS25OHD suministrado por Immunodiagnostic-systems Ltd (Baldon, Inglaterra) Éste consiste en un inmunoensayo competitivo directo por quimiluminiscencia para la determinación cuantitativa total de la 25OHD3 en suero o plasma. El rango de normalidad que proporciona el kit es entre 15 y 100 ng/mL, aunque no existe consenso sobre cuáles serían los niveles óptimos de 25OHD3 en suero. Para este estudio se ha utilizado como punto de corte 20 ng/ml. Los coeficientes de variación intra e interensayo (CV%) se encuentran por debajo de 12,1 y 16,9%, respectivamente.

### 3.4.2. Determinación de los marcadores de remodelado óseo

#### 3.4.2.1. FORMACIÓN ÓSEA.

##### A. b-ALP

Se empleó un ensayo inmunoenzimétrico con un anticuerpo monoclonal específico para la bALP y marcado con biotina en una fase sólida para la determinación cuantitativa de la bALP en el suero humano. El kit comercial (Ostase BAP®) fue suministrado por Immunodiagnostic Systems Ltd. (Baldon, Reino Unido). Los valores normales (media  $\pm$  DE) son 7,43-31,37  $\mu$ g/L para hombres y 6,32-22,46  $\mu$ g/L para mujeres premenopáusicas. La precisión intraensayo (CV%) es inferior a 6,5%

y la de interensayo (CV%) inferior a 6,4%.

#### **B. Osteocalcina (OC)**

Su valoración se realizó mediante el kit LIAISON Osteocalcin, el cual se trata de un inmunoensayo directo por quimiluminiscencia de tipo sándwich indicado para la determinación cuantitativa de OC en suero humano. Este kit fue suministrado por DiaSorin (Stillwater, Minnesota, EEUU). Los rangos de normalidad oscilan entre 12-52 ng/L en varones y 6,5-42,3 ng/L en mujeres premenopáusicas, siendo la variabilidad intraensayo (CV%) inferior al 8% y la interensayo (CV%) inferior a 9%.

### **3.4.2.2. RESORCIÓN ÓSEA.**

#### **A. TRAP**

Sus niveles se midieron usando el kit BoneTRAP Assay (Immunodiagnostic Systems Ltd., Boldon, Reino Unido), que determina la isoforma 5b activa de la TRAP, mediante la técnica de ELISA. Los valores de normalidad oscilan entre 1,03 y 4,82 U/L en varones y 1,03 y 4,15 U/L en mujeres premenopáusicas. Los coeficientes de variación intra e interensayo (CV%) son inferiores a 13,9 y 9,2%, respectivamente.

#### **B. CTX**

Su determinación se realizó mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con el kit  $\beta$ -CrossLaps/serum, suministrado por Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Alemania). Se basa en la medición de la luz emitida producida por una reacción quimioluminiscente tras la unión de un anticuerpo específico monoclonal anti- $\beta$ -CrossLaps marcado con quelato de rutenio, formándose un complejo sándwich. El rango de normalidad para los varones es de 0,158-0,442 ng/mL, mientras que en mujeres premenopáusicas es 0,157-0,440 ng/mL. La precisión intraensayo (CV%) es inferior a 5,5% y la de interensayo (CV%) inferior a 7,6%.

### 3.4.3. Determinación de marcadores de osteoclastogénesis

La OPG se determinó mediante un enzimoimmunoensayo diseñado para la detección de forma cuantitativa de OPG en suero, plasma o sobrenadante de cultivos celulares (OPG ELISA, BIOMEDICA-GRUPPE, Wien, Austria). Se basa en la utilización de anticuerpos con afinidad específica para la molécula de OPG, que detecta las formas monoméricas y diméricas de la misma, incluso las unidas a su ligando. La precisión intraensayo es 10% y la interensayo 7%. El valor de la mediana del rango normal es 1,8 pmol/L (36 pg/mL), y el del rango de normalidad 0-30 pmol/L (600 pg/mL).

### 3.4.4. Determinación de PCR

Para su determinación se ha empleado el kit CRPLX, suministrado por Roche Diagnostics (Malvern, EEUU). Se trata de una prueba inmunoturbidimétrica potenciada con partículas, en la que anticuerpos anti-PCR unidos a micropartículas de látex reaccionan con el antígeno de la muestra para formar un complejo antígeno-anticuerpo. La aglutinación resultante se mide turbidimétricamente. El rango de normalidad se sitúa por debajo de 0,5 mg/dL. Los coeficientes de variación intra e interensayo (CV%) son inferiores a 2,76% y 4,61%, respectivamente.

### 3.4.5. Determinación de homocisteína

Para la determinación de homocisteína se ha empleado el kit HCYS Flex, suministrado por Siemens Healthcare Diagnostics (Mannheim, Alemania). Se trata de una prueba de inmunoensayo competitivo. El rango de normalidad se sitúa entre 3,2 y 10,7  $\mu\text{mol/L}$ . Los coeficientes de variación intra e interensayo (CV%) son inferiores a 3,2% y 8,2%, respectivamente.

### 3.5. Medición de la masa ósea

La masa ósea se evaluó mediante absorciometría dual por rayos X (DXA), empleando para ello el equipo modelo Hologic QDR4500 (Hologic, Inc., Bedford, MA, EEUU). Este densitómetro utiliza radiografías digitales cuantitativas para medir de forma exacta y rápida el contenido mineral óseo en gramos y la DMO en gr/cm<sup>2</sup>. En nuestro caso hicimos mediciones en la columna lumbar (vértebras L1-L4) y cuello de fémur. La precisión de la medida fue superior al 1% (CV=1,0% con DMO=1,0 gr/cm<sup>2</sup>) y la resolución espacial de 1,5 mm.

El densitómetro se calibra a diario con un fantoma normalizado (Hologic X-Caliber, Hologic, Inc., Bedford, MA, EEUU).

Se utilizó el z-score de cuello de fémur y de columna lumbar total puesto que los pacientes eran en su mayoría mujeres jóvenes. En nuestra muestra consideramos baja masa ósea para su edad, valores de z-score menores de -1DE, debido a que la mayoría de los pacientes participantes tenían cifras de z-score mayores de -2DE y por tanto sin osteoporosis. Estudiamos dentro de nuestra muestra los pacientes que tenían menos masa ósea para su edad.

### 3.6. Medición de arteriosclerosis subclínica

Las ecocardiografías realizadas para determinar la disfunción endotelial fueron llevadas a cabo por dos cardiólogos especialistas en ecocardiografía clínica. Se realizaron con el equipo General Electrics Vivial 7-pro con una sonda de 10 Mhz. Las distintas técnicas se llevaron a cabo en una habitación a 23°C de temperatura ambiente. El paciente debía acudir en ayunas de al menos ocho horas, habiendo suspendido la medicación vasoactiva, y con abstención tabáquica y alcohólica al menos 24 horas antes. Se realizaron las siguientes mediciones:

#### 3.6.1. Reactividad de la arteria braquial dependiente de flujo y dependiente del endotelio

Se realizó con el paciente en decúbito supino con brazo en extensión y con registro simultáneo de electrocardiograma. Se tomó el registro longitudinal de la arteria braquial 5-10 cm por encima de la fosa antecubital (4 ciclos: 2D y registro doppler pulsado). Posteriormente con un manguito de



presión a dicho nivel se insuflaba una presión de 50 mmHg mayor que la tensión arterial sistólica del paciente, durante 5 minutos. Tras el desinflado se realizaba un registro a los 60 segundos (4 ciclos 2D y doppler). Se calculaba la velocidad dependiente de endotelio (VDFB). Tras 10 minutos de reposo se administraba un comprimido sublingual de Nitroglicerina (0.4 ug) y se realizaba un nuevo registro a los 4 minutos: Velocidad independiente de endotelio (VDNTG). Se calculaban las variables en base a la fórmula:  $[(\text{diámetro máximo} - \text{diámetro basal}) / \text{diámetro basal}] \times 100$ . VDF y VDFNTG se expresan en porcentajes. A menor porcentaje de cambio, menor distensibilidad arterial y por tanto mayor riesgo cardiovascular.

### 3.6.2. Presencia de placas ateroscleróticas en carótidas

Mediante una sonda de 10 Mhz, se realizó registro longitudinal 2D de la arteria carótida común (4 ciclos). Se valoró la presencia-ausencia de placas ateroscleróticas.

### 3.6.3. Espesor íntima media carotídeo (EIMC)

Mediante sonda de 10 Mhz, se realizó registro longitudinal 2D de arteria carótida común (4 ciclos). Se midió el espesor íntima-media (distancia entre interfases íntima-luz y adventicia-media), 1 cm por debajo (proximal) de la bifurcación carotídea. Se consideró patológico un EIMC superior a 0.9 mm.

### 3.6.4. El índice tobillo-brazo (ITB)

El índice tobillo-brazo (ITB) se llevó a cabo en el laboratorio de hemodinámica por parte de enfermera experimentada en la realización de esta técnica. Se empleó como sonda doppler el AngioLab 2 con sonda de 8MHz. Se detectaba paso arterial en arteria braquial, se medía tensión arterial sistólica en brazo derecho e izquierdo mediante sonda doppler. Posteriormente se exploraba el territorio vascular en ambos pies (peroneo, tibial anterior y tibial posterior). Se medía TAS en el territorio que aportaba un mejor sonido. Se calculaba:  $\text{TAS tobillo} / \text{TAS brazo}$  (la más alta de ambos brazos). Se calculó en ambas piernas, se utilizó el índice tobillo brazo más bajo de ambas piernas. Se consideró patológico un ITB inferior a uno.

### 3.7. Análisis estadístico

El tratamiento estadístico se realizó mediante el programa STATA versión 10.0 (StataCorp LP College Station, TX, EEUU). Para la descripción de las variables categóricas se calcularon porcentajes, y para la de las variables continuas, se calcularon las medias  $\pm$  desviación estándar. Para la comparación de porcentajes se utilizó el test de la Chi cuadrado y para la comparación de medias se utilizó el test de Mann-Whitney o el test de Kruskal Wallis. Para ver la correlación entre dos variables cuantitativas se obtuvo el coeficiente de correlación de Spearman. La regresión múltiple se usó para valorar qué variables se relacionaban con EIMC, VDFB e ITB.



## 4. RESULTADOS



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Arteriosclerosis subclínica

#### 4.1.1. Análisis descriptivo con respecto a variables clínico-demográficas y factores de riesgo cardiovascular.

##### 4.1.1.1. *VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS.*

Como era de esperar, en nuestra muestra había una mayoría de mujeres: 68/76 (89,47%). La edad media de los participantes fue de 47,60 años, con una desviación típica de  $\pm 12,54$  años (la mediana fue de 46 años).

El tiempo de evolución medio de la enfermedad lúpica, medido en años, de los pacientes de nuestra muestra fue de  $10,81 \pm 6,85$  DE, con un valor mínimo de 2 años y máximo de 44 años. El índice de actividad de la enfermedad medio, medido mediante SLEDAI en el momento del estudio fue de  $2,65 \pm 3,71$  DE, con una mediana de 2. El índice de daño orgánico medido mediante SLICC de  $1,07 \pm 1,61$  DE, siendo el valor mínimo de 0 y el máximo de 12 puntos.

Cuarenta y dos mujeres (61,76%) de la muestra, no habían alcanzado aún la menopausia. Los pacientes estaban en tratamiento con distintos fármacos, tal y como queda resumido en la tabla 9.

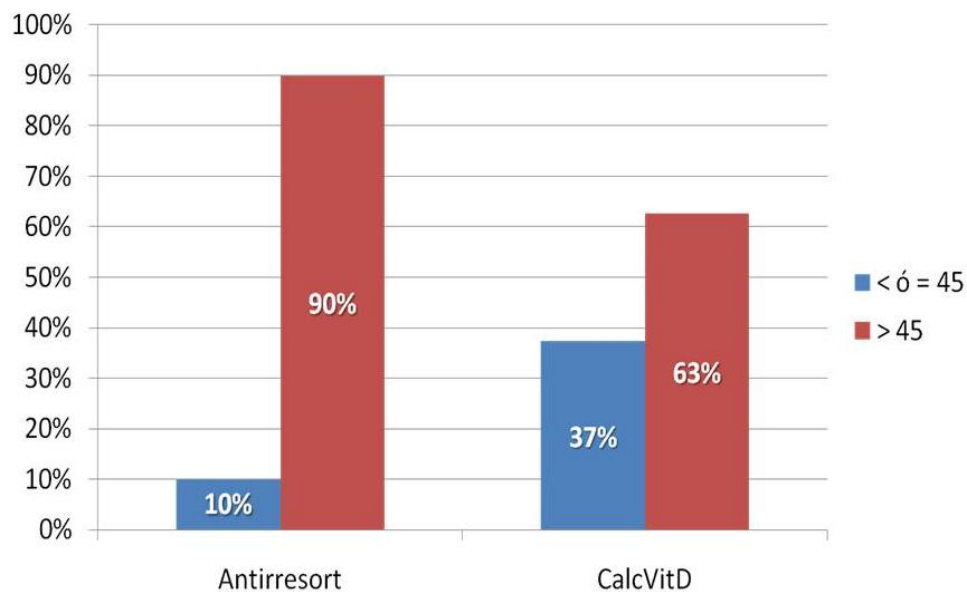
Tabla 9: Consumo de fármacos en pacientes con LES

Consumo de fármacos en pacientes con LES	SI (n/%)	No (n/%)
Antipalúdicos	70/92,11	6/7,89
AINES	29/38,16	46/60,53
Inmunosupresores	25/32,89	51/67,11
Corticoides	44/57,89	32/42,11
Antihipertensivos	28/36,84	48/63,16
Hipolipemiantes	17/22,37	59/77,63
Antidiabéticos	4/5,26	72/94,74
Antiagregantes	25/32,89	51/67,11
Anticoagulantes	12/15,79	64/84,21
Calcio/vitamina D	51/67,11	25/32,89
Antirresortivos	20/26,32	56/73,68
Antiepilépticos	12/15,78	64/84,21

Cabe destacar que el 92% de los pacientes estaba en tratamiento con hidroxicloroquina, cerca del 33% recibían inmunosupresores y en un 58% recibía tratamiento esteroideo, aunque con una dosis media de 5,24 mg/día ( $\pm 7,16$ DE).

Por otra parte el 67% consumían suplementos de calcio y vitamina D, mientras que el 26% estaba en tratamiento con antirresortivos. No obstante, se valoró si existían diferencias significativas con respecto al consumo de estos fármacos en función de la edad. Los pacientes mayores de 45 años recibían suplementos de calcio y vitamina D en un 62,7% de los casos, frente a los menores de 45 años que los tomaban en un 37,3% de los casos ( $p= 0,028$ ). Igual ocurría con respecto al tratamiento con fármacos antirresortivos: el 90% de los pacientes mayores de 45 años estaba en tratamiento con estos fármacos, frente al 10% de los menores de 45 años ( $p<0,05$ ). Gráfico 2.

Gráfico 2: Comparación consumo de antirresortivos y calcio/vitD en pacientes mayores y menores de 45 años

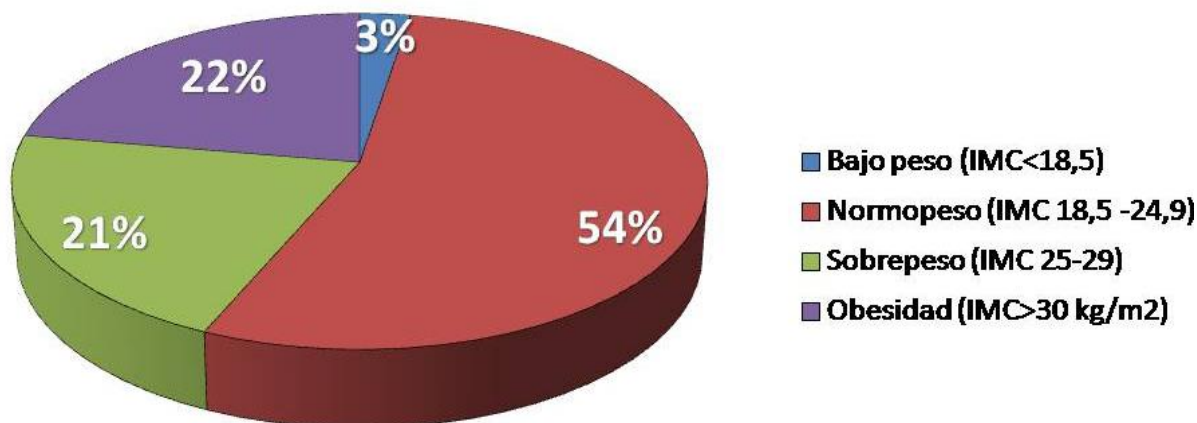


#### 4.1.1.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular, se han considerado: consumo de tabaco, obesidad, HTA, dislipemia, diabetes mellitus y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

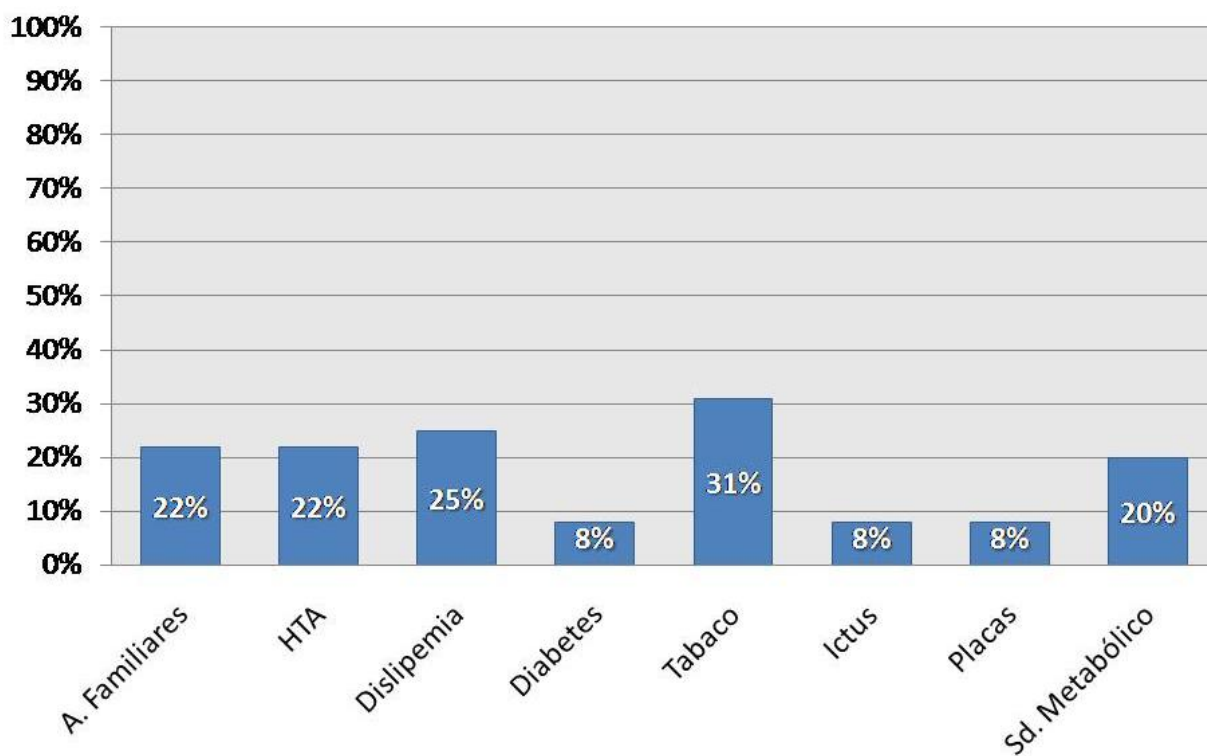
El 69.74% de los pacientes participantes no eran fumadores. Con respecto al IMC la media fue de  $26,04 \pm 6,35$  DE. Y se distribuían en bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad tal y como queda reflejado en gráfico 3



Gráfico 3: Distribución de los pacientes en función del IMC (Kg/m<sup>2</sup>)

Con respecto a la presencia de enfermedad cardiovascular entre los antecedentes familiares, el 78,08% no tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular. El 22,37% de los pacientes era hipertenso y un 25% presentaba dislipemia. Por otra parte el 7,89% estaba diagnosticado de diabetes (Gráfico 4).

Gráfico 4: Presencia de FRV clásicos en los pacientes con LES de este estudio



En nuestra muestra 6 pacientes (7,89%) tenían enfermedad cerebrovascular y ningún paciente había sufrido un episodio isquémico coronario.

Para calcular el riesgo cardiovascular de nuestra población de estudio se consideraron dos escalas para el cálculo de riesgo: SCORE y Framingham-REGICOR. Así la mediana del SCORE de nuestra población fue inferior al 1%, siendo la media de  $1,24 \pm 1,43$  DE. Por su parte el Framingham-REGICOR de nuestra muestra presentaba una mediana del 2% con una media de  $2,95 \pm 2,45$  DE, siendo el valor mínimo de 0,5 y el máximo del 13%.

Por otra parte se determinó cuantos de nuestros pacientes presentaban síndrome metabólico: sólo 15 pacientes (19,74%) reunían los criterios de síndrome metabólico y el resto no cumplían criterios diagnósticos de síndrome metabólico.

También se ha considerado la presencia de anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina positivos. Así, en nuestra muestra, 29 pacientes (38,16%) presentaban alguno de estos anticuerpos positivos.

Para evaluar la arteriosclerosis subclínica (AS), se consideraron distintas variables: índice tobillo brazo (ITB), velocidad de arteria braquial dependiente de flujo o del endotelio (VDFB) e independiente del endotelio (VDNTG), espesor íntima-media carotídeo (EIMC) y la presencia o ausencia de placas arterioscleróticas a nivel carotídeo. Los valores medios de estas variables están expresados en la tabla 10.

**Tabla 10: Arteriosclerosis Subclínica.**

Parámetros	Mediana	Media	Desviación típica	Valor mínimo	Valor máximo
<b>ITB</b>	1,02	1,01	0,10	0,56	1,26
<b>VDFB (%)</b>	8,8	11,21	10,35	0,2	61
<b>VDNTG (%)</b>	15,6	15,96	9,39	0,5	44,44
<b>EIMC (mm)</b>	0,7	0,68	0,18	0,1	1,4

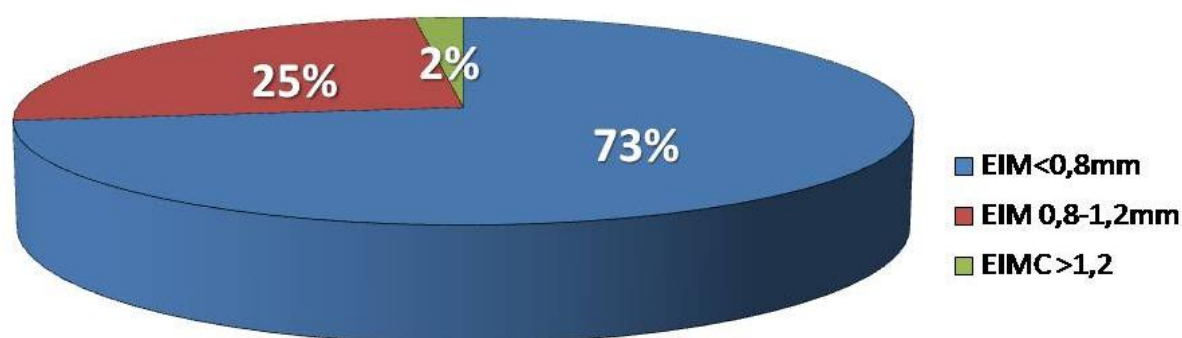
Sólo 6 pacientes (7,89%) presentaron placas arterioscleróticas en carótidas. En un paciente (1,32%) no fue posible determinar la presencia o ausencia de placas por mala calidad en la

visualización.

Del total de la muestra un 34.21% (26/76) presentaba un ITB patológico (<1).

Por otra parte, 55 pacientes (73,3%) presentaban un EIMC inferior a 0,8mm, y por tanto normal, 19 pacientes (25%) presentaban un EIMC entre 0,81 y 1,2mm compatible con arteriosclerosis carotídea y sólo 1 paciente (1,31%) mostraba un EIMC superior a 1,2mm (compatible con placa establecida) (Gráfico 5).

**Gráfico 5: Distribución del EIMC de los pacientes con LES de nuestro estudio.**



El diámetro basal de la arteria braquial, presentó unos valores medios de  $3,38 \pm 0,58$ mm y tras el desinflado del manguito de presión la media del diámetro fue de  $3,73 \pm 0,55$ mm.

#### **4.1.2. Relación entre arteriosclerosis subclínica, metabolismo mineral, baja masa ósea, y variables socio-demográficas: Estudio de correlación.**

##### **4.1.2.1. ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y METABOLISMO MINERAL**

Se determinaron los niveles séricos de marcadores de formación y resorción ósea y reguladores del remodelado. Los valores medios y desviación típica, mediana y valores máximos y mínimos de los mismos, quedan reflejados en la tabla 11.

Tabla 11: Metabolismo mineral

	Determinación sérica	Mediana	Media	Desviación típica	Valor mínimo	Valor máximo
<b>FORMACIÓN</b>	<b>Osteocalcina (ng/ml)</b>	11	12,78	8,43	1,2	50,3
	<b>b-ALP (µg/ml)</b>	11	11,92	6,11	0,23	38,9
<b>RESORCIÓN</b>	<b>TRAP (U/L)</b>	1,82	1,87	0,73	0,17	3,6
	<b>CTX (ng/ml)</b>	0,26	0,34	6,11	0,23	38,9
<b>REGULADOR REMODELADO</b>	<b>Osteoprotegerina (pmol/L)</b>	4	4,21	1,5	0,8	8,7

Posteriormente se evaluó si existía correlación entre los marcadores de formación y resorción y reguladores del remodelado y la AS.

#### **A. Marcadores de formación ósea y arteriosclerosis subclínica.**

No se encontró relación entre la osteocalcina (OC) y los marcadores de AS: VDFB, VDNTG ni EIMC. La OC y el ITB tenían una correlación inversa débil ( $\rho$  spearman) = -0,11), es decir cuando una aumenta la otra disminuye y viceversa, no obstante esta relación no fue estadísticamente significativa ( $p=0,36$ ).

Por su parte b-ALP (ostase-BAP®) tampoco tenía relación con ITB, VDFB ni VDNTG. Sin embargo, al estudiar la relación entre b-ALP y EIMC se encontró una relación positiva, de tal forma que cuando una aumenta la otra también y cuando una disminuye la otra también lo hace ( $\rho$  Spearman) = 0,19), aunque no fue estadísticamente significativo ( $p=0,10$ ), hay indicios de significación. Sería necesario aumentar el tamaño muestral.

#### **B. Marcadores de resorción ósea y arteriosclerosis subclínica.**

Al estudiar la relación entre los marcadores de resorción ósea y la AS no encontramos relación entre TRAP y EIMC, ITB ni VDFB. Al valorar la asociación entre TRAP y VDNTG, se encontró una relación positiva débil ( $\rho$  Spearman) = 0,13), de tal forma que cuando una aumenta la otra también lo hace y viceversa, sin embargo esta relación no fue estadísticamente significativa

( $p=0,32$ ).

Por su parte al estudiar la relación entre CTX y las variables de AS, no encontramos relación entre CTX y EIMC ni VDNTG. Sin embargo sí existía correlación débil inversa ( $\rho$  spearman=  $-0,14$ ) entre CTX e ITB: cuando una aumenta la otra disminuye y viceversa; aunque esta relación no fue estadísticamente significativa ( $p=0,22$ )

Así mismo encontramos una relación inversa entre CTX y VDFB ( $\rho$  spearman=  $-0,18$ ), pero no fue estadísticamente significativa ( $p= 0,12$ ).

### C. Osteoprotegerina (OPG) y arteriosclerosis subclínica.

En nuestro estudio la OPG ha sido considerada como un regulador del remodelado óseo. Al estudiar la relación entre OPG y los marcadores de AS, no se encontró relación entre OPG e ITB. Sin embargo, sí existía relación positiva entre OPG y EIMC ( $\rho$  Spearman=  $0,17$ ) e inversa con VDFB ( $\rho$  spearman=  $-0,15$ ) y VDNTG ( $\rho$  spearman=  $-0,14$ ), aunque ninguna de éstas fue estadísticamente significativa ( $p= 0,15$ ;  $p= 0,20$ ;  $p= 0,27$  respectivamente).

#### 4.1.2.2. ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y BAJA MASA ÓSEA.

Al analizar la relación entre baja masa ósea y AS no encontramos relación estadísticamente significativa entre ITB, VDFB, VDNTG y baja masa ósea cortical, trabecular ni total. Sin embargo sí existían diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de los grupos baja masa ósea cortical SI y baja masa ósea cortical NO con respecto a EIM carotídeo ( $p=0,02$ ). Los resultados están resumidos en las tablas 12, 13 y 14.

Tabla 12: Baja masa ósea trabecular y AS

Baja masa ósea trabecular								
	Sí			No			Z	P
	N	Media	DT	N	Media	DT		
ITB	21	0,99	0,136	48	1,01	0,088	0,65	0,53
EIMC	24	0,65	0,136	50	0,7	0,20	1,38	0,16
VDFB	23	13,27	13,34	49	10,26	8,73	-0,9	0,36
VDNTG	19	15,82	7,35	44	16,22	10,22	-0,16	0,86

Tabla 13: Baja masa ósea cortical y AS

Baja masa ósea cortical								
	Sí			No			Z	P
	N	Media	DT	N	Media	DT		
ITB	20	0,98	0,13	49	1,02	0,9	0,84	0,39
EIMC	23	0,608	0,16	51	0,72	0,18	2,69	<b>0,02</b>
VDFB	22	13,09	12,87	50	10,40	9,17	-1,01	0,31
VDNTG	19	15,75	7,18	44	16,06	10,27	-0,26	0,79

Tabla 14: Baja masa ósea total y AS

Baja masa ósea total								
	Sí			No			Z	P
	N	Media	DT	N	Media	DT		
ITB	28	1,00	0,12	41	1,01	0,85	0,11	0,91
EIMC	31	0,64	0,17	43	0,72	0,19	1,38	0,16
VDFB	30	12,43	12,59	42	10,35	8,61	-0,54	0,58
VDNTG	26	15,33	7,74	37	16,41	10,47	0,18	0,85

Por otra parte, al evaluar la relación mediante estudio de correlación entre z-score en cadera y columna y las variables de AS se encontró una relación estadísticamente significativa entre z-score de cadera y EIMC ( $\rho$  de Spearman= 0,37), de tal manera que cuando una aumenta la otra también ( $p= 0,001$ ). Así mismo, existía una relación inversa entre z-score de columna lumbar y VDFB ( $\rho$  Spearman= -0,23), cuando una aumenta la otra disminuye ( $p= 0,04$ ). También existía relación positiva entre z-score de columna lumbar y EIMC ( $\rho$  Spearman= 0,17), pero no fue estadísticamente significativa.

#### 4.1.2.3. ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y NIVELES DE VITAMINA D.

Al evaluar la relación entre los niveles de vitamina D de los pacientes de nuestra muestra y las variables de AS, no se encontró relación estadísticamente significativa entre vitamina D e ITB, EIMC o VDNTG. Sin embargo existía una relación positiva entre vitamina D y VDFB: cuando

aumenta la vitamina D, aumenta el valor de VDF (y por tanto disminuye el riesgo cardiovascular) ( $\rho$  Spearman= 0,19), y aunque no fue estadísticamente significativa ( $p= 0,09$ ), sí tenía indicios de significación, por lo que sería necesario aumentar el tamaño muestral.

#### 4.1.2.4. ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA, HOMOCISTEINA Y PCR.

Al estudiar la relación entre algunos marcadores que han sido considerados de riesgo cardiovascular como la PCR o la homocisteína y AS, obtuvimos los siguientes resultados. Existía una relación inversa entre PCR e ITB ( $\rho$  Spearman= -0,18), aunque esta relación no fue estadísticamente significativa ( $p= 0,12$ ). El resto de variables que miden AS no se correlacionaron con la PCR tal y como muestra la tabla 15.

**Tabla 15: Arteriosclerosis subclínica y PCR**

PCR		
	Rho de Spearman	Valor de p
ITB	-0.18	0.12
EIMC	0.08	0.49
VDFB	0.008	0.94
VDNTG	-0.09	0.44

Al evaluar la relación entre homocisteína y AS obtuvimos los resultados resumidos en la tabla 16.

**Tabla 16: Arteriosclerosis subclínica y homocisteína**

Homocisteína		
	Rho de Spearman	Valor de p
ITB	-0.04	0.72
EIMC	0.17	0.16
VDFB	-0.18	0.14
VDNTG	-0.18	0.16

De tal forma que aunque no alcanzamos resultados estadísticamente significativos, existía una relación positiva entre homocisteína y EIMC e inversa entre homocisteína y VDFB y VDNTG. Por

tanto al aumentar la homocisteína (más riesgo cardiovascular), aumentaba también la AS (mayor EIMC y menor VDF y VDNTG).

#### 4.1.2.5. ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA, SÍNDROME METABÓLICO Y ANTICUERPOS POSITIVOS.

Existe una relación estadísticamente significativa al comparar las medias de los pacientes con síndrome metabólico, con las medias de los que no tienen síndrome metabólico, con respecto a ITB ( $p=0,04$ ) y EIMC ( $p=0,04$ ). Los resultados están resumidos en la Tabla 17.

Tabla 17: Arteriosclerosis subclínica y Síndrome metabólico

Síndrome metabólico									
	Sí			No			Z	P	Dirección
	N	Media	DT	N	Media	DT			
ITB	13	0,95	0,10	58	1,02	0,10	1,98	0,04	Sí<No
EIMC	15	0,78	0,14	60	0,66	0,18	-2,68	<0,01	Sí<No
VDFB	15	9,88	15,10	58	11,56	8,87	1,72	0,08	
VDNTG	12	11,75	6,48	51	16,96	9,73	1,68	0,09	

Por otra parte, no existían diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de los parámetros de AS de los pacientes con Antifosfolípido o anticuerpos anticardiolipina (ACA) positivos con respecto a los que tenían estos anticuerpos negativos.

Tabla 18: Arteriosclerosis subclínica, ACA y AL positivos

Presencia AL/ACA positivos									
	Sí			No			Z	P	Dirección
	N	Media	DT	N	Media	DT			
ITB	27	0,99	0,12	44	1,022	0,091	1,074	0,28	
EIMC	29	0,64	0,16	46	0,71	0,19	1,16	0,24	
VDFB	28	13,64	13,00	45	9,70	8,09	-1,38	0,16	
VDNTG	25	13,30	7,74	38	17,72	10,04	1,63	0,10	

#### 4.1.2.6. ARTERIOCLEROSIS SUBCLÍNICA Y ACTIVIDAD (SLEDAI) Y DAÑO DE



### LA ENFERMEDAD (SLICC).

Al analizar la correlación entre SLEDAI y AS, se encontró una relación inversa entre ITB y SLEDAI, de tal forma que a mayor actividad de la enfermedad, menor índice tobillo brazo y por tanto más riesgo cardiovascular ( $\rho$  Spearman= -0,24;  $p= 0,04$ ).

Al estudiar la relación entre AS y daño de la enfermedad (medida mediante SLICC) no se encontró relación entre las distintas variables.

### 4.1.3. Relación entre arteriosclerosis subclínica, variables clínico demográficas y masa ósea: Análisis bivalente.

Al realizar el análisis de regresión lineal simple, encontramos las siguientes relaciones entre las variables de AS y el resto de variables estudiadas.

#### 4.1.3.1. ESPESOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO

Los resultados están resumidos en la tabla 19.

Tabla 19: Análisis bivalente EIMC

	Coeficiente	Error est	t	p> t	Intervalo de confianza 95%	
<b>Edad</b>	0,0061223	0,0016028	3,82	0,000	0,0029279	0,0093166
<b>Menopausia</b>	0,1531028	0,0454047	3,37	0,001	0,0624233	0,2437822
<b>A,Familiares</b>	0,1536491	0,0509174	3,02	0,004	0,0520975	0,2552007
<b>Dislipemia</b>	0,1146335	0,04806	2,39	0,020	0,0188501	0,2104168
<b>Sdr,Metabolico</b>	0,1238333	0,0522819	2,37	0,021	0,0196356	0,2280311
<b>SCORE</b>	0,0334371	0,0149692	2,23	0,029	0,0036035	0,0632707
<b>FRAMINGHAN-REGICOR</b>	0,028802	0,0082883	3,48	0,001	0,0122834	0,0453207
<b>z-score cadera</b>	0,0601777	0,0183441	3,28	0,002	0,0236094	0,0967459
<b>Inmunosupresores</b>	-0,092	0,0447588	-2,06	0,043	-0,1812041	-0,002795
<b>ConsumoCorticoides</b>	-0,084516	,0429455	-1,97	0,053	-0,1701065	0,0010742
<b>C3</b>	0,0023302	0,0008454	2,76	0,007	0,0006452	0,0040151
<b>C4</b>	0,0053727	0,0024656	2,18	0,033	0,0004588	0,0102866

De tal forma que por cada año que aumentaba la edad, el EIMC aumentaba en 0,006 mm.

En las pacientes que habían alcanzado la menopausia el EIMC aumentaba en 0,15 mm.

Así mismo, los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, dislipemia o síndrome metabólico presentaban un EIMC mayor (0,153mm; 0,114mm; 0,123mm respectivamente) que los que no tenían esta condición.

Por cada unidad que aumentaba SCORE de riesgo cardiovascular, EIMC aumentaba en 0,033mm y por cada unidad que aumentaba el FRAMINGHAN-REGICOR el EIMC lo hacía en 0,028mm.

Con respecto a z-score a nivel de cadera: por cada unidad que aumentaba z-score el EIMC aumentaba en 0,06mm y esta relación fue estadísticamente significativa ( $p= 0,002$ ).

Los pacientes que estaban en tratamiento con corticoides presentaban un EIMC 0,084mm menor que los que no recibían tratamiento esteroideo, esta relación no fue estadísticamente significativa pero tenía indicios de significación ( $p= 0,057$ ). Los pacientes en tratamiento con inmunosupresores presentaban un EIMC 0,092mm menor que los que no los tomaban ( $p= 0,04$ ).

Con respecto al complemento: por cada unidad que aumentaba  $C_3$ , el EIMC aumentaba 0,002mm y por cada unidad que aumentaba  $C_4$ , EIMC aumentaba en 0,005mm y ambas asociaciones fueron estadísticamente significativas ( $p= 0,007$  y  $p= 0,03$  respectivamente).

No existía relación estadísticamente significativa entre EIMC y consumo de tabaco, HTA, IMC o diabetes.

Tampoco se encontró relación estadísticamente significativa con respecto al tiempo de evolución, actividad de la enfermedad (SLEDAI) o daño orgánico (SLICC) y EIMC.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre EIMC y los parámetros de resorción/formación ósea, OPG ni vitamina D, ni con con z-score de columna lumbar.

El tratamiento con fármacos antipalúdicos no se relacionó estadísticamente con el EIMC.

#### 4.1.3.2. ÍNDICE TOBILLO BRAZO.

Los resultados están resumidos en la tabla 20.

Tabla 20: Análisis bivariante ITB

	Coeficiente	Error est.	T	p> t	Intervalo de confianza 95%	
<b>Edad</b>	-,0012941	,0009961	-1,30	0,198	-,0032813	,0006931
<b>Diabetes</b>	-,1003333	,0471907	-2,13	<b>0,037</b>	-,1944762	-,0061904
<b>HTA</b>	-,079369	,0289982	-2,74	<b>0,008</b>	-,137219	-,0215191
<b>IMC</b>	-,0084006	,0016416	-5,12	<b>0,000</b>	-,0116755	-,0051258
<b>Bajo peso</b>	-,0026316	,0705	-0,04	0,970	-,1433502	,1380871
<b>Sobrepeso</b>	-,0326316	,0303817	-1,07	0,287	-,0932737	,0280105
<b>Obesidad</b>	-,103808	,0283551	-3,66	<b>0,000</b>	-,1604051	-,047211
<b>Sd, Metabólico</b>	-,0646419	,0312724	-2,07	<b>0,042</b>	-,1270285	-,0022553
<b>Antihipertensivos</b>	-,0560085	,0249761	-2,24	<b>0,028</b>	-,1058345	-,0061826
<b>Antidiabéticos</b>	-,1544608	,0590989	-2,61	<b>0,011</b>	-,2723598	-,0365617
<b>Presión de pulso</b>	-,0019098	,0007426	-2,57	<b>0,012</b>	-,0033917	-,0004279
<b>SCORE</b>	-,0196656	,0082435	-2,39	<b>0,020</b>	-,0361109	-,0032203
<b>FRAMINGHAN-REGICOR</b>	-,0102106	,0049826	-2,05	<b>0,044</b>	-,0201506	-,0002705
<b>Vitamina D</b>	,0016345	,0011461	1,43	0,158	-,0006518	,0039209
<b>Percentil 20</b>	-,0252614	,0344108	-0,73	0,465	-,0939456	,0434227
<b>Percentil 40</b>	-,0852941	,0348989	-2,44	<b>0,017</b>	-,1549526	-,0156357
<b>Percentil 60</b>	-,0247059	,0339681	-0,73	0,470	-,0925064	,0430947

La edad no presentaba relación estadísticamente significativa con el ITB.

Por cada punto que aumentaba el IMC, el ITB disminuía en 0,008. Así mismo, al dividir la muestra en función del IMC en bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad, los pacientes obesos presentaban un descenso del ITB de 0,10 y esta relación fue estadísticamente significativa ( $p=0,000$ ).

Los pacientes con HTA, diabetes o síndrome metabólico, presentaban un ITB menor (0,17, 0,10 y 0,06 respectivamente) que los pacientes que no padecían estas patologías. De la misma forma, los que estaban en tratamiento antihipertensivo o antidiabético también tenían un ITB menor (0,56 y

0,15 respectivamente) y esta relación fue estadísticamente significativa ( $p= 0,028$  y  $0,011$  respectivamente).

Por cada punto que aumentaba el SCORE de riesgo cardiovascular, el ITB disminuía en  $0,019$  y por cada unidad que aumentaba la escala FRAMINGHAN-REGICOR, el ITB disminuía en  $0,010$  y ambas relaciones fueron estadísticamente significativas ( $p= 0,02$  y  $0,044$ ). Así mismo por cada punto que aumenta la presión de pulso el ITB disminuía en  $0,001$ .

Con respecto a la vitamina D, dividimos a los pacientes en quintiles: los pacientes en el percentil 40 presentaban un descenso del ITB de  $0,085$  y esta relación fue estadísticamente significativa ( $p= 0,017$ ), aunque no encontramos una tendencia con respecto al resto de percentiles.

No existía relación estadísticamente significativa entre ITB y consumo de tabaco.

Tampoco se encontró relación estadísticamente significativa con respecto al tiempo de evolución, actividad de la enfermedad (SLEDAI) o daño orgánico (SLICC) e ITB.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre ITB y los parámetros de resorción/formación ósea ni OPG, así como tampoco con z-score en las distintas localizaciones.

El tratamiento con fármacos antipalúdicos, corticoides o inmunosupresores, no se relacionó estadísticamente con ITB.

#### **4.1.3.3. VELOCIDAD DEPENDIENTE DE FLUJO EN LA ARTERIA BRAQUIAL.**

Los resultados de este modelo están resumidos en la tabla 21.

Tabla 21: Análisis bivariante VDFB

	Coeficiente	Std Error	t	p> t	Intervalo de confianza 95%	
<b>Edad</b>	-,2026058	,0951746	-2,13	0,037	-,3923785	-,0128331
<b>Menopausia</b>	-6,526967	2,61688	-2,49	0,015	-11,75638	-1,29755
<b>FRAMINGHAN-REGICOR</b>	-,8303453	,4922505	-1,69	0,096	-1,811865	,1511744
<b>SLEDAI</b>	,5703979	,3228906	1,77	0,082	-,0734277	1,214224
<b>Vitamina D</b>	,1790673	,1120506	1,60	0,114	-,0443553	,4024898
<b>z-score col. lumbar</b>	-2,417244	1,150258	-2,10	0,039	-4,711362	-,123127
<b>Inmunosupresores</b>	5,586854	2,51197	2,22	0,029	,5781285	10,59558

Por cada año que aumentaba la edad, la velocidad de flujo braquial (VDFB), disminuía en 0,20% ( $p=0,03$ ). Las mujeres que habían alcanzado la menopausia presentaban un VDFB un 6,52% más bajo que las que no la habían alcanzado.

Así mismo, por cada unidad que aumentaba el riesgo cardiovascular calculado en función del FRAMINGHAN-REGICOR, VDFB disminuía en 0,83% y, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa, tenía indicios de significación ( $p=0,09$ ).

Por otra parte, por cada unidad que aumentaba el z-score a nivel de la columna lumbar, VDFB disminuía un 2,41 % ( $p=0,03$ ).

Por cada unidad que aumentaba la vitamina D, VDFB aumentaba en 0,17%, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa ( $p= 0,11$ ).

El tratamiento con fármacos inmunosupresores aumentaba VDFB un 5,58% ( $p= 0,029$ ).

VDFB no se relacionó con los niveles de PCR ni de homocisteína. Tampoco se encontró relación entre tiempo de evolución, actividad de la enfermedad (SLEDAI) o daño orgánico (SLICC) y VDFB.

VDFB no se relacionó con z-score en distintas localizaciones.

Tampoco se encontró relación entre VDFB y consumo de tabaco, HTA, diabetes ni IMC. El tratamiento con antipalúdicos o corticoides, no se relacionó con VDFB.

#### 4.1.4. Relación entre arteriosclerosis subclínica, variables clínico demográficas y masa ósea: Análisis multivariante.

Posteriormente se utilizó un modelo de regresión logística para determinar qué factores se asociaban de forma independiente al EIMC, ITB y VDFB. Se incluyeron en los distintos modelos todas las variables que habían presentado una relación estadísticamente significativa en el análisis univariante y aquellas que se consideraron de especial relevancia clínica.

Se llevaron a cabo tres modelos diferentes de regresión lineal: uno por cada variable de AS.

##### 4.1.4.1. *ESPESOR ÍNTIMA-MEDIO CAROTÍDEO.*

Al llevar a cabo el análisis de regresión lineal múltiple (multivariante), se incluyeron en el modelo la edad dividida en terciles y la vitamina D dividida en quintiles. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 22.

Tabla 22: Análisis multivariante EIMC.

Tit:	Coficiente	Std Error	t	p> t	Intervalo de confianza 95%	
Edad percentil 50	,0742733	,0497764	1,49	0,141	-,0252282	,1737748
Edad percentil 75	,1538414	,0564071	2,73	<b>0,008</b>	,0410853	,2665976
A.Familiares	,0998611	,0513855	1,94	<b>0,057</b>	-,002857	,2025791
IMC	-,0018481	,0032414	-0,57	0,571	-,0083275	,0046312
z-score cadera	,0366395	,0191353	1,91	<b>0,060</b>	-,0016114	,0748904
Vit. D percentil 20	-,0597294	,0557364	-1,07	0,288	-,1711448	,051686
Vit. D percentil 40	-,0194282	,0603467	-0,32	0,749	-,1400596	,1012031
Vit.D percentil 60	-,0309162	,0538107	-0,57	0,568	-,1384823	,0766499

De tal forma que las variables que se relacionaron de forma independiente con el EIMC fueron: el percentil 75 de la edad, el z-score de cadera y el hecho de tener antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

Al evaluar la edad descubrimos que conforme aumentaba la edad también lo hacía el EIMC y esta relación fue estadísticamente significativa ( $p= 0.008$ ).

El hecho de tener familiares con enfermedad cardiovascular, aumentaba el EIM 0,99mm (p= 0,047 al excluir la vitamina D del modelo).

Con respecto a z-score de cadera: cuando z-score aumentaba en una unidad, el EIMC aumentaba en 0,036mm, y esta relación fue estadísticamente significativa al excluir la vitamina D del modelo (p=0,04).

Por su parte el IMC no se relacionó con EIM como tampoco lo hizo la vitamina D.

#### 4.1.4.2. ÍNDICE TOBILLO BRAZO.

El resultado del análisis multivariante está resumido en la tabla 23

Tabla 23: Análisis multivariante ITB

Tit:	Coficiente	Error est.	T	p> t	Intervalo de confianza 95%	
Edad	,0014119	,0010848	1,30	0,198	-,0007574	,0035812
IMC bajo peso	-,0296084	,0700253	-0,42	0,674	-,1696327	,1104159
I MC sobrepeso	-,0227061	,0293054	-0,77	0,441	-,0813058	,0358936
I MC obesidad	-,0904098	,0290526	-3,11	<b>0,003</b>	-,1485042	-,0323155
Presión de pulso	-,0017419	,0008252	-2,11	<b>0,039</b>	-,0033921	-,0000918
Vit, D percentil 20	-,0105837	,0341743	-0,31	0,758	-,0789195	,0577521
Vit, D percentil 40	-,0658599	,0350108	-1,88	0,065	-,1358683	,0041485
Vit,D percentil 60	-,00648	,033211	-0,20	0,846	-,0728896	,0599295

Las variables que se relacionaron de manera independiente con ITB fueron IMC y presión de pulso.

Los pacientes con un IMC en rango de obesidad ( $IMC > 30\text{kg/m}^2$ ) presentaban un ITB un 0,09 más bajo que los pacientes con IMC normal, bajo peso o sobrepeso. Por otra parte, por cada unidad que aumenta la presión de pulso, el ITB disminuía en 0,0017.

Al dividir los niveles séricos de vitamina D en quintiles, no se encontró relación estadísticamente significativa entre vitamina D e ITB.

La edad no se relacionó con el ITB en nuestro modelo.

#### 4.1.4.3. VELOCIDAD DEPENDIENTE DE FLUJO EN LA ARTERIA BRAQUIAL.

En el análisis multivariante incluimos las variables que habían sido estadísticamente significativas en el análisis bivariante o aquellas que tenían relevancia clínica.

**Tabla 24: Análisis multivariante VDF**

	Coeficiente	Error est.	t	p> t	Intervalo de confianza 95%	
<b>Edad</b>	,1311719	,1711247	0,77	0,447	-,2114995	,4738432
<b>Menopausia</b>	-8,056069	4,252225	-1,89	<b>0,063</b>	-16,571	,458864
<b>IMC</b>	,0525418	,199369	0,26	0,793	-,3466877	,4517713
<b>z-score col. lumbar</b>	-2,617958	1,287031	-2,03	<b>0,047</b>	-5,195194	-,0407222
<b>Vitamina D</b>	,2226984	,1148002	1,94	<b>0,057</b>	-,0071849	,4525818
<b>Inmunosupresores</b>	5,690092	2,677973	2,12	<b>0,038</b>	,3275429	11,05264

En el análisis multivariante las variables que se relacionaron de forma independiente con VDFB fueron: menopausia, z-score de columna lumbar, vitamina D y tratamiento con inmunosupresores.

Las pacientes que habían alcanzado la menopausia tenían una VDFB 8,05% más baja que las que no eran menopáusicas y esta relación, aunque no era estadísticamente significativa, sí tenía indicios de significación ( $p=0,06$ ).

Por otra parte el análisis multivariante ponía de manifiesto que, por cada unidad que aumentaba el z-score de columna lumbar, VDFB disminuía un 2,61% y esta relación fue estadísticamente significativa ( $p=0,047$ ).

Así mismo, por cada unidad que aumentaba la vitamina D, VDFB aumentaba en 0,22% y aunque esta relación no fue estadísticamente significativa, sí estaba próxima a la significación estadística ( $p=0,057$ ).

Con respecto al tratamiento con inmunosupresores, los pacientes que tomaban inmunosupresores tenían una VDFB 5,69% superior, que los que no estaban en tratamiento con este tipo de fármacos.

La edad no se relacionó de forma estadísticamente significativa con VDFB en nuestro modelo.



## 4.2. Masa ósea.

### 4.2.1. Análisis descriptivo con respecto a variables clínico-demográficas y factores de riesgo de baja masa ósea.

#### 4.2.1.1. VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS.

En los pacientes participantes en nuestro estudio, se determinaron los niveles séricos de marcadores de formación y resorción ósea y reguladores del remodelado. Sus valores medios, desviación típica, mediana, máximos y mínimos, han quedado reflejados previamente (tabla 11).

Los pacientes de nuestro estudio presentaban unos valores medios de t-score y z-score en cuello de fémur y columna lumbar que quedan resumidos en la tabla 25.

Tabla 25: Valores promedio DXA

	Mediana	Media	Desviación típica	Valor mínimo	Valor máximo
t-score cuello fémur (DE)	-0,9	-0,79	1,00	-2,6	2
t-score columna lumbar (DE)	-1	-0,94	1,09	-3,8	1,1
z-score cuello fémur (DE)	-0,6	-0,41	1,11	-2,6	2,9
z-score columna lumbar (DE)	-0,4	-0,41	1,04	-2,7	2,1

Por otra parte se determinó cuántos de nuestros pacientes presentaban baja masa ósea, en base a los criterios establecidos en el apartado material y métodos Tabla 26.

Tabla 26: Baja masa ósea (z-score < -1 DE)

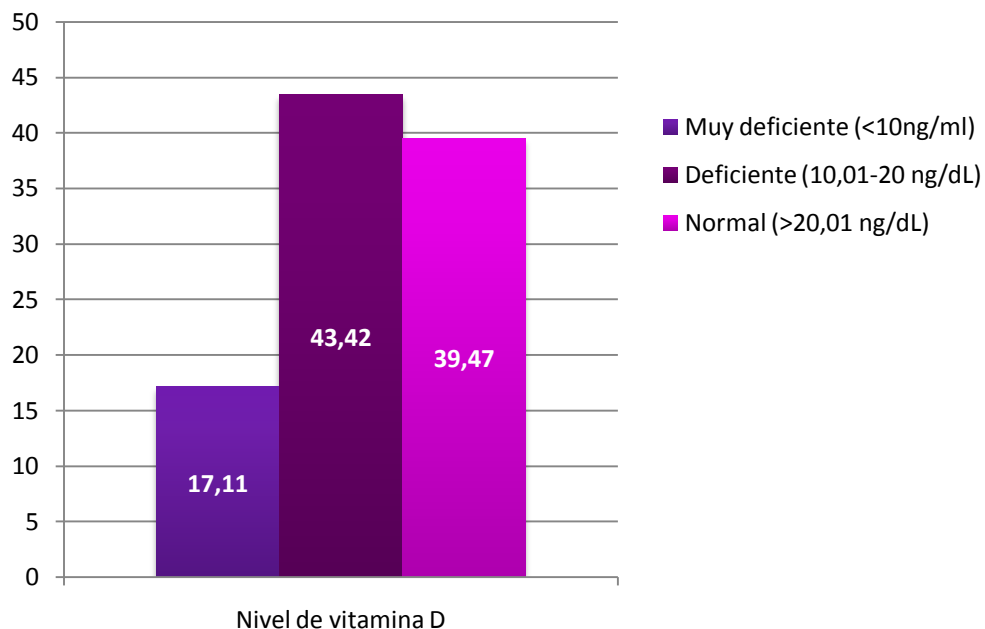
BAJA MASA ÓSEA			
	SI (n/%)	NO (n/%)	Perdidos (n/%)
Baja masa ósea cortical	23/30,26	51/67,11	2/2,63
Baja masa ósea trabecular	24/31,58	50/67,79	2/2,63
Baja masa ósea total	31/40,76	43/56,58	2/2,63

#### 4.2.1.2. FACTORES DE RIESGO DE BAJA MASA ÓSEA

Con respecto a los factores de riesgo relacionados con baja masa ósea: la edad, menopausia, consumo de tabaco e IMC, han sido descritos previamente (apartados 4.1.1.1 y 4.1.1.2).

Los niveles de vitamina D bajos, han sido considerados como un factor de riesgo de baja masa ósea. Los niveles medios de vitamina D de nuestra muestra fueron de  $19,28\text{ng/ml} \pm 10,6\text{ DE}$ , con una mediana de  $18,3\text{ng/ml}$ . El 60,53% de los pacientes presenta unas cifras de vitamina D por debajo de los niveles recomendados ( $20\text{ ng/ml}$ ), además un 17,11% de los pacientes presenta niveles de vitamina D muy deficientes tal y como se muestra en el gráfico 6.

Gráfico 6: Niveles de vitamina D



En el 36,84% de los pacientes la medición de la vitamina D se realizó en el periodo del año con más horas de luz solar (primavera o verano), mientras que en el 63,16% la medición se realizó en el periodo de menos horas de luz solar (otoño o invierno). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de vitamina D de los pacientes en los que la medición se había llevado a cabo en primavera/verano, con respecto a los que se había realizado en otoño/invierno ( $p=0.79$ ).

Los niveles de vitamina D eran deficientes a pesar de que el 67,11% de los pacientes de nuestra

muestra estaba en tratamiento con calcio y vitamina D y el 26,32% tomaban fármacos antirresortivos.

## 4.2.2. Relación entre baja masa ósea, metabolismo mineral y variables socio-demográficas: Estudio de correlación.

### 4.2.2.1. BAJA MASA ÓSEA Y VARIABLES CLÍNICAS.

#### A. IMC y baja masa ósea

Evaluamos la posible relación entre el índice de masa corporal y la baja masa ósea. No existía relación entre IMC y baja masa ósea cortical, trabecular o total, tal y como muestran las tablas 27, 28 y 29.

Tabla 27: IMC y Baja masa ósea trabecular

Baja MO trabecular								
	Si			No			z	P
	N	Media	DE	n	media	DE		
<b>IMC</b>	24	26,13042	7,923351	50	25,9062	5,559638	0,064	0,9492

Tabla 28: IMC y Baja masa ósea cortical

Baja MO cortical								
	Si			No			z	P
	N	Media	DE	n	media	DE		
<b>IMC</b>	23	25,62	7,696027	51	26,14078	5,748007	0,232	0,8166

Tabla 29: IMC y Baja masa ósea total

Baja MO total								
	Si			No			z	P
	N	Media	DE	n	media	DE		
<b>IMC</b>	31	25,88097	7,273766	43	26,04953	5,714581	0,38	0,6973

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se categorizó IMC en bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad.

## B. Corticoides y baja masa ósea

Con respecto al consumo de corticoides, el 57,89% de los pacientes estaban en tratamiento corticoideo en el momento del estudio. La dosis media actual de corticoides fue de 4,42 mg/día ( $\pm 6,39$  DE), con una mediana de 2,5mg/día.

No existían relación entre baja masa ósea y consumo de corticoides ( $p=1$ ). Tampoco encontramos relación entre dosis de corticoides actual y baja masa ósea trabecular, cortical y total, como queda reflejado en las tablas 30, 31 y 32.

**Tabla 30: Dosis corticoides y baja m.o. trabecular**

Baja m.o. trabecular									
	Si			No			z	P	
	N	media	DS	n	media	DS			
<b>Dosis de corticoides</b>	24	4,98	8,28	50	4,18	5,44	0,32	0,74	

**Tabla 31: Dosis corticoides y baja m.o. cortical**

Baja m.o. cortical									
	Si			No			z	P	
	N	media	DS	N	media	DS			
<b>Dosis de corticoides</b>	23	5,84	8,23	51	3,80	5,44	-1,05	0,29	

**Tabla 32: Dosis corticoides y baja m.o. total**

Baja m.o. total									
	Si			No			z	P	
	N	media	DS	n	media	DS			
<b>Dosis de corticoides</b>	31	5,75	8,69	43	3,5	4,02	-0,56	0,57	

Tampoco existía relación entre baja masa ósea en hueso trabecular o cortical y consumo de corticoides ( $p= 0,80$  y  $p= 0,45$  respectivamente).

#### 4.2.2.2. BAJA MASA ÓSEA Y METABOLISMO MINERAL.

Se estudió la relación entre los marcadores de formación (osteocalcina y B-ALP), resorción (TRAP y CTX) y los reguladores del remodelado (OPG) y la baja masa ósea cortical, trabecular o total. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de los grupos con baja masa ósea frente a los que no tenían baja masa ósea.

#### 4.2.2.3. BAJA MASA ÓSEA Y NIVELES DE VITAMINA D

Analizamos la relación entre los niveles de vitamina D y la baja masa ósea. No se encontró relación estadísticamente significativa entre la vitamina D y z-score de cuello de fémur, ni z-score de columna lumbar. Así mismo tampoco se encontró relación estadísticamente significativa entre baja masa ósea trabecular, cortical ni total con niveles de vitamina D.

#### 4.2.2.4. METABOLISMO MINERAL, BAJA MASA ÓSEA, HOMOCISTEINA Y PCR

##### A. Metabolismo mineral, PCR y homocisteína

Al evaluar la relación entre éstos parámetros y los de metabolismo mineral y reguladores del remodelado, encontramos los resultados resumidos en la tabla 33.

**Tabla 33: Metabolismo mineral, PCR y homocisteína**

		PCR		Homocisteína	
		Rho Spearman	P	Rho Spearman	P
<b>FORMACIÓN</b>	Osteocalcina	-0,002	0,98	0,10	0,39
	b-ALP	<b>0,21</b>	<b>0,07</b>	0,19	0,13
<b>RESORCIÓN</b>	TRAP	-0,13	0,18	0,04	0,74
	CTX	0,07	0,50	<b>0,24</b>	<b>0,051</b>
<b>Regulador remodelado</b>	Osteoprotegerina	0,19	0,108	0,18	0,15

Existía una relación positiva entre PCR y b-ALP, esta relación presentaba indicios de significación estadística ( $p=0,07$ ). Así mismo, existía una relación positiva entre CTX y homocisteína, esta relación también estaba próxima a la significación ( $p=0,051$ ). Existía una relación directa entre

OPG y PCR y Homocisteína, no obstante en ninguno de los casos fue estadísticamente significativa ( $p=0,108$  y  $p= 0,15$  respectivamente)

Por otra parte, al estudiar la relación entre la vitamina D y PCR y homocisteína encontramos que existía una relación inversa entre ellos (rho spearman =  $-0,18$  y  $-0,12$  respectivamente), pero esta relación no fue estadísticamente significativa en ninguno de los casos ( $p =0,10$  y  $p= 0,19$ , respectivamente).

#### B. Baja masa ósea, PCR y homocisteína.

Al evaluar la relación entre PCR y homocisteína y los parámetros de la densitometría ósea, encontramos los resultados que quedan resumidos en tabla 34.

**Tabla 34: DXA, PCR y homocisteína.**

	PCR		Homocisteína	
	Rho Spearman	p	T	p
<b>t-score cadera</b>	-0,17	0,13	0,06	0,57
<b>t-score c. lumbar</b>	<b>-0,32</b>	<b>0,004</b>	-0,08	0,51
<b>z-score cadera</b>	0,003	0,97	0,20	0,10
<b>z-score c. lumbar</b>	0,19	0,09	0,07	0,54

Existía una correlación inversa entre t-score de columna lumbar y PCR, de tal forma que cuando una aumentaba la otra disminuía y esta relación fue estadísticamente significativa ( $p= 0,004$ ). No encontramos relación entre t-score y z-score de cadera con homocisteína o PCR.

#### **4.2.2.5. BAJA MASA ÓSEA Y ACTIVIDAD (SLEDAI) Y DAÑO DE LA ENFERMEDAD (SLICC).**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de los distintos grupos (baja masa ósea trabecular, cortical o total) con respecto a los valores de SLEDAI ni SLICC.

Por otra parte al analizar la relación entre vitamina D y actividad de la enfermedad, no se encontró

una asociación estadísticamente significativa ( $\rho$  Spearman= 0,053;  $p= 0,63$ )

En la tabla 35 se muestra un resumen de la comparación de medias con respecto a las principales variables de estudio en función de que tengan baja masa ósea o no.

**Tabla 35: Comparación de medias de variables de estudio en función de baja masa ósea**

	z-score <-1	z-score >-1	p valor de test de Mann-Whitney
<b>IMC</b>	25,88 ± 7,27	26,04 ± 5,71	0,69
<b>SLEDAI</b>	2,83±4,25	2,60 ±3,39	0,94
<b>Tiempo de evolución</b>	9.67±4.94	11.46 ± 7.80	0,43
<b>Consumo corticoides (Si/No) **</b>	18/13	25/18	0,99
<b>Dosis corticoides</b>	5,75±8,69	3,5±4,02	0,57
<b>PCR</b>	0,59±1,09	0,30±0,47	0,15
<b>Homocisteina</b>	11,02±5,14	10,87±4,60	0,92
<b>ITB</b>	1,00±0,12	1,01±0,25	0,91
<b>EIMC</b>	0,64±0,17	0,72±0,19	0,16
<b>VDFB</b>	12,43±12,59	10,35±8,61	0,58

\*\* Chi-Cuadrado

### 4.2.3. Relación entre masa ósea, variables clínico demográficas y arteriosclerosis subclínica: Análisis bivariante

Al llevar a cabo el análisis de regresión lineal simple (bivariante), encontramos las siguientes relaciones entre z-score de cuello de fémur y columna lumbar y el resto de variables estudiadas.

#### 4.2.3.1. Z-SCORE CUELLO DE FÉMUR

Los resultados están resumidos en tabla 36.

Tabla 36: Análisis bivariante z-score cuello fémur

	Coeficiente	Std Error	t	p> t	Intervalo de confianza 95%	
<b>Edad</b>	,0309682	,009864	3,14	<b>0,002</b>	,0113046	,0506319
<b>Sexo</b>	-,8013636	,4087209	-1,96	0,054	-1,616134	,0134066
<b>IMC</b>	,0448498	,0199084	2,25	<b>0,027</b>	,0051631	,0845365
<b>Menopausia</b>	,6961274	,2590517	2,69	<b>0,009</b>	,178612	1,213643
<b>HTA</b>	,5460578	,3028932	1,80	0,076	-,0577488	1,149864
<b>Sdr. metabólico</b>	,5368927	,3177785	1,69	0,095	-,0965872	1,170372
<b>SCORE</b>	,1515274	,090665	1,67	0,099	-,0292099	,3322647
<b>Homocisteína</b>	,0554346	,0285743	1,94	0,057	-,0016491	,1125183
<b>EIMC</b>	2,1608	,6586808	3,28	<b>0,002</b>	,847744	3,473856
<b>z-score col. lumbar</b>	,6064469	,1037442	5,85	<b>0,000</b>	,3996366	,8132573

Por cada año que aumentaba la edad, el z-score de cuello de fémur aumentaba en 0,03 DE y esta relación fue estadísticamente significativa ( $p= 0,002$ ).

Las mujeres presentaban un z-score de cuello de fémur 0,8 DE menor que los hombres, y aunque esta relación no fue estadísticamente significativa, sí estaba próxima a la significación ( $p= 0,054$ ).

Así mismo por cada unidad que aumentaba el IMC, el z-score de cuello de fémur aumentaba en 0,044 DE y esta relación fue estadísticamente significativa ( $p= 0,027$ ).



Las pacientes que habían alcanzado la menopausia presentaban un z-score cuello de fémur un 0,69 mayor que las que no ( $p= 0,009$ ).

Los pacientes con HTA o síndrome metabólico tenían un z-score de cuello de fémur mayor que los que no padecían estas patologías pero la relación no fue estadísticamente significativa en ninguno de los casos ( $p= 0,076$  y  $p= 0,095$  respectivamente).

Por cada punto que aumentaba el SCORE de riesgo cardiovascular, el z-score de cadera aumenta en 0,15, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa ( $p= 0,09$ ).

Por cada unidad que aumenta la homocisteína el z-score de cuello de fémur aumentaba en 0,055, pero esta relación no fue estadísticamente significativa ( $p=0,057$ ).

Por cada milímetro que aumentaba el EIMC el z-score cuello de fémur aumentaba en 2,16 y esta relación fue estadísticamente significativa ( $p= 0,002$ ).

Así mismo, como era de esperar, por cada unidad que aumentaba el z-score a nivel de columna lumbar el z-score de cuello de fémur aumentaba en 0,60 ( $p=0,000$ ).

#### 4.2.3.2. Z-SCORE COLUMNA LUMBAR

Los resultados de este modelo están resumidos en la tabla 37.

**Tabla 37: Análisis bivariante z-score columna lumbar**

	Coefficiente	Std Error	T	p> t	Intervalo de confianza 95%	
<b>Edad</b>	,0233188	,0094474	2,47	0,016	,0044858	,0421518
<b>Vitamina D</b>	,0137614	,0113954	1,21	0,231	-,008955	,0364778
<b>PCR</b>	-,4379776	,1440818	-3,04	0,003	-,7251994	-,1507558
<b>VDFB</b>	-,0245506	,0116825	-2,10	0,039	-,0012505	-,0478507
<b>z-score cuello fémur</b>	,530712	,0907883	5,85	0,000	,3497287	,7116953

El z-score de columna lumbar se relacionó con la edad de tal forma que por cada año que aumentaba la edad, el z-score a este nivel aumentaba en 0,023 ( $p= 0,016$ ).

Por otra parte por cada mg/dL que aumentaba la PCR el z-score de columna lumbar disminuía en

0,437 ( $p=0,003$ ).

Por su parte por cada unidad que aumentaba VDFB, z-score de columna lumbar disminuía en 0,024 ( $p=0,039$ ).

Como era de esperar por cada unidad que aumentaba el z-score de cuello de fémur el z-score de columna lumbar aumentaba en 0,53 ( $p=0,000$ ).

#### 4.2.4. Relación entre masa ósea, variables clínico demográficas y arteriosclerosis subclínica: Análisis multivariante.

##### 4.2.4.1. Z-SCORE CUELLO DE FÉMUR.

Al llevar a cabo el análisis multivariante, obtuvimos los resultados que quedan resumidos en la tabla 38.

Tabla 38: Análisis multivariante z-score cuello fémur

	Coeficiente	Std Error	T	p> t	Intervalo de confianza 95%	
<b>Edad</b>	,0024103	,0153406	0,16	0,876	-,0284339	,0332546
<b>Menopausia</b>	,0439086	,3876821	0,11	0,910	-,7355785	,8233956
<b>IMC</b>	,0120687	,0174617	0,69	0,493	-,0230404	,0471778
<b>Homocisteina</b>	,0440873	,0238841	1,85	0,071	-,0039349	,0921094
<b>EIMC</b>	1,533176	,6335508	2,42	<b>0,019</b>	,2593367	2,807015
<b>Vit. D percentil 20</b>	,17008	,3147606	0,54	0,591	-,4627887	,8029486
<b>Vit. D percentil 40</b>	,1820979	,3506024	0,52	0,606	-,5228355	,8870312
<b>Vit. D percentil 60</b>	,0433934	,3061884	0,14	0,888	-,5722397	,6590265
<b>z-score col. lumbar</b>	,5338024	,1155086	4,62	<b>0,000</b>	,3015568	,7660481

La edad no se relacionó en nuestro modelo con el z-score cuello de fémur, como tampoco lo hicieron la menopausia o el IMC.

La homocisteina se relacionó con el z-score de cuello de fémur de tal forma que por cada unidad que aumentaba la homocisteina el z-score de cuello de fémur aumentaba en 0.044DE, pero no fue

estadísticamente significativa. La vitamina D no se relacionó con z-score de cuello de fémur.

Por cada unidad que aumentaba el EIMC, el z-score de cuello de fémur aumentaba en 1,53 DE ( $p=0,019$ ).

Así mismo, como era de esperar, el z-score de columna lumbar se relacionó con z-score de cuello de fémur ( $p= 0,000$ ).

#### 4.2.4.2. Z-SCORE COLUMNA LUMBAR

Los resultados del análisis multivariante de este modelo están resumidos en la tabla 39.

**Tabla 39: Análisis multivariante z-score columna lumbar**

	Coeficiente	Std Error	T	p> t	Intervalo de confianza 95%	
<b>Edad</b>	,0079406	,0093411	0,85	0,399	-,0107261	,0266072
<b>IMC</b>	-,003887	,0169968	-0,23	0,820	-,0378523	,0300783
<b>PCR</b>	-,3127809	,1335016	-2,34	<b>0,022</b>	-,5795627	-,0459992
<b>VDFB</b>	-,0129557	,0103649	-1,25	0,216	-,0336683	,007757
<b>Vit, D percentil 20</b>	-,097096	,3053138	-0,32	0,752	-,7072169	,5130249
<b>Vit, D percentil 40</b>	-,0093577	,3121854	-0,03	0,976	-,6144951	,6332105
<b>Vit, D percentil 60</b>	,0690229	,2848168	0,24	0,809	-,500138	,6381839
<b>z-score cuello fémur</b>	,4717297	,0994296	4,74	<b>0,000</b>	,2730355	,6704239

En el análisis multivariante la relación entre edad y z-score de columna lumbar no fue significativa, tampoco lo fue IMC o VDFB y z-score de columna lumbar.

Por otra parte, sí se encontró relación estadísticamente significativa entre PCR y z-score de columna lumbar, de tal forma que cuando PCR aumentaba en una unidad, la z-score de columna lumbar disminuía en 0,312 ( $p= 0,022$ ).

Con respecto a la vitamina D no se encontró relación estadísticamente significativa entre este parámetro y la z-score de columna lumbar, tampoco cuando fue estratificada por quintiles.

Como era de esperar, la relación entre z-score cuello de fémur y z-score columna lumbar continuó siendo significativa en el análisis multivariante ( $p= 0,000$ ).

## 5. DISCUSIÓN



## 5. DISCUSIÓN

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica. Sus manifestaciones clínicas pueden ser muy variables y afectar a distintos órganos y tejidos. Es una enfermedad de origen desconocido que se asocia a la presencia de autoanticuerpos y en la que existe una inflamación crónica. En las últimas décadas los pacientes con LES han experimentado un aumento en la supervivencia debido en parte a la mejora de los tratamientos y a un conocimiento más aproximado de los mecanismos etiopatogénicos implicados en su desarrollo. Esta mejora de la supervivencia ha puesto de manifiesto la presencia de problemas de salud que se asocian al LES de forma más prevalente que en la población general, como son las enfermedades cardiovasculares y la pérdida de masa ósea. Un diagnóstico precoz y un abordaje terapéutico multidisciplinar de ambas patologías pueden contribuir a la mejora de la calidad de vida de los pacientes con lupus.

### 5.1. Características generales de la población de estudio

Los participantes en nuestro estudio, como era de esperar, fueron en su mayoría mujeres (89.47%) con una edad media de 47.6 años ( $\pm 12.54$ DE), la mayoría de las cuales aún no había alcanzado la menopausia (61.76%). La mayor parte de los estudios sobre población con LES se lleva a cabo en mujeres entre la tercera y cuarta década de la vida como en nuestro caso (Alamanos et al., 2003; Borchers et al., 2010). La ratio mujeres/hombres es 10/1 en la población general (Pons-Estel et al., 2010), mientras que en nuestro estudio es de 8/1. No obstante nuestros datos coinciden con los presentados en estudios previos llevados a cabo en poblaciones similares. Así el 10% de nuestros pacientes fueron varones frente al 9 % de la cohorte de Euro-lupus (Cervera et al., 2009). Por tanto nuestra población puede considerarse representativa de la población lúpica general.

El tiempo medio de evolución de los participantes en nuestro estudio fue de 10,81 años con una desviación típica de 6.85 años, frente a otros estudios que presentan una media entre los 5.62 años y los 7,2 años (Attar & Siddiqui, 2013; Mok, Ho, Cheung, Yu, & To, 2009). No obstante la media de nuestra población puede ser mayor debido a que hay dos de las pacientes con tiempo de

evolución de 33 y 44 años respectivamente, si nos fijamos en la mediana, el tiempo de evolución disminuye hasta los 9 años.

Con respecto a la actividad de la enfermedad, nuestros pacientes presentaban un valor medio de SLEDAI en el momento del estudio de 2,65 puntos ( $\pm 3,71$ DE), que es inferior al de otras poblaciones de estudio que muestran una puntuación media de SLEDAI de 4 puntos (IQR: 2-6)(Mok et al., 2012) e incluso de 7,71 puntos ( $\pm 7,01$ DE)(Belibou, Ancuta, Ancuta, Filos, & Chirieac, 2012). Esto implica que se trata de una población bien controlada.

Con respecto al consumo de fármacos por parte de los pacientes de nuestro estudio, cabe destacar que el 92% de los pacientes estaba en tratamiento con hidroxicloroquina, por encima de lo descrito previamente en la literatura que oscila entre el 59 y el 76%(Attar & Siddiqui, 2013; Ribeiro et al., 2010; Sabio et al., 2009). Cerca del 33% recibían inmunosupresores, porcentaje similar al descrito por el grupo de Sabio et.al(Sabio et al., 2009) y superior a lo descrito por Attar et.al (22%), aunque este último sólo refleja el uso de azatioprina como agente inmunosupresor(Attar & Siddiqui, 2013). Por otra parte, un 58% estaban en tratamiento corticosteroideo, que está en consonancia con estudios previos: 58% en lo publicado por Sabio et.al.(Sabio et al., 2009) y 59% en el grupo de estudio de Attar y colaboradores(Attar & Siddiqui, 2013).

La dosis media actual de corticoides (prednisona), fue de 5,24 mg/día ( $\pm 7,16$ DE), similar a lo descrito en el estudio de Ribeiro y colaboradores(Ribeiro et al., 2010), en que la dosis oscilaba entre 6,46 mg/día y 9,56 mg/día en los distintos grupos. Por su parte Sabio et. al.(Sabio et al., 2009) describen una dosis media actual de 3,4 y 4,8 mg/día para cada grupo de estudio.

## 5.2. Arteriosclerosis subclínica

### 5.2.1. Factores de riesgo cardiovascular.

Los pacientes de nuestro estudio tienen una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos similar a lo que muestran otros estudios: presentaban HTA en un 22%, dislipemia en un 25%, diabetes en un 7,8% y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular en un 70%. En el estudio clásico llevado a cabo por Petri et.al.(Petri et al., 1992), el 40% de los pacientes era

hipertenso, el 50% presentaba dislipemia y un 50% de los pacientes tenía antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. No obstante el porcentaje de pacientes diabéticos (7%) fue similar al de nuestra muestra, no así el de fumadores (30% de nuestros pacientes lo eran frente al 56% de los pacientes de la muestra de Petri et al)(Petri et al., 1992). Un 19,74% de nuestros pacientes presentaban síndrome metabólico, lo cual está en consonancia con estudios previos publicados en la literatura(Sabio et al., 2009).

Se trata pues de una población de estudio de bajo riesgo cardiovascular tal y como muestran las cifras de SCORE, con una mediana inferior al 1% de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años y una mediana del 2% con una media de  $2,95 \pm 2,45$  DE para la escala FRAMINGHAM – REGICOR. Probablemente esta baja incidencia de riesgo cardiovascular se debe a que se trata de una población femenina y compuesta principalmente por mujeres que no han alcanzado la menopausia.

En nuestra muestra 6 pacientes (7,89%) tenían enfermedad cerebrovascular y ningún paciente había sufrido un episodio isquémico coronario. En los trabajos publicados la prevalencia de eventos vasculares ateroscleróticos (término que agrupa enfermedad cerebrovascular, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica) oscila entre el 8 y 13 %(Nikpour, Urowitz, & Gladman, 2005; Urowitz et al., 2007).

### 5.2.2. Prevalencia de arteriosclerosis subclínica.

Para evaluar la presencia de arteriosclerosis subclínica de los pacientes participantes en nuestro estudio, utilizamos varias técnicas: ITB, EIMC, VDFB y presencia de placas ateroscleróticas a nivel carotídeo.

#### 5.2.2.1. ITB

Con respecto al índice tobillo brazo, los pacientes de nuestro estudio presentaban unas cifras medias de ITB de  $1,01 \pm 0,10$  DE. Del total de la muestra un 34.21% (26/76) presentaba un ITB patológico (<1). Estos resultados están en consonancia con lo publicado previamente por Theodoridou: el 37% de los pacientes presentaba un ITB patológico y unos valores medios de  $1,01 \pm 0,12$  DE(Theodoridou, Bento, D'Cruz, Khamashta, & Hughes, 2003).



### 5.2.2.2. EIM CAROTÍDEO Y PRESENCIA DE PLACAS ARTERIOSCLERÓTICAS

El papel del EIMC como predictor del riesgo cardiovascular ha sido ampliamente estudiado en la última década y desarrollado por distintos autores, tal y como ha quedado reflejado en la introducción de este texto.

Los valores medios de EIMC de nuestra población fueron de 0,68mm ( $\pm 0,18$  DE), con una mediana de 0,7mm. Estos datos son congruentes con respecto a lo publicado por otros autores. Así Belibou et al. (Belibou et al., 2012), en un estudio realizado en 35 pacientes con LES, describe un valor medio de EIMC de 0,89mm ( $\pm 0,16$  DE). En otros estudios llevados a cabo en población con nefritis lúpica, el valor medio de EIMC era inferior a 0,6mm ( $\pm 0,2$  DE) (Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011b).

Por otra parte, 55 pacientes (73,3%) presentaban un EIMC inferior a 0,8mm, y por tanto normal, 19 pacientes (25%) presentaban un EIMC entre 0,81 y 1,2mm compatible con arteriosclerosis carotídea y sólo 1 paciente (1,31%) mostraba un EIMC superior a 1,2mm (compatible con placa establecida). Nuestra muestra presentaba menos pacientes con EIMC patológico que estudios previos consultados, en los que los pacientes con EIMC anormal representaban un 51.42% (Belibou et al., 2012). De la misma forma, se demostró la presencia de placas a nivel carotídeo en el 7.89% de los casos, frente al 31.4% del estudio llevado a cabo por Belibou (Belibou et al., 2012). Esto puede estar justificado por el hecho de que los pacientes del estudio de Belibou et al. acumulaban más factores de riesgo cardiovascular que los de nuestra muestra: así había un 40% de pacientes con HTA (frente al 22% de nuestro estudio), o unos niveles medios de colesterol total superiores (203 mg/dL y 184 mg/dL respectivamente), pero también a los distintos criterios utilizados para definir la presencia de placa carotídea (Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011b).

No hemos realizado una comparación entre pacientes con placas ateroscleróticas y sin ellas, debido al hecho de que sólo 7 pacientes de nuestro estudio presentaban placas ateroscleróticas.

### 5.2.2.3. VDFB

La velocidad de flujo braquial es un parámetro utilizado para evaluar la función endotelial arterial. A mayor porcentaje de cambio entre las medidas basales y tras exposición a presión con

manguito, mejor función endotelial y por tanto más sana es la arteria. Cuando la arteria pierde esta capacidad, disminuye VDFB y esto es un marcador precoz de arteriosclerosis subclínica.

En nuestra muestra los pacientes presentaban un porcentaje de cambio medio en la VDFB de 11,21% ( $\pm 10,35$  DE), es decir en la mayoría de los casos la arteria braquial tenía una respuesta adecuada al estímulo hiperémico (rango normal 5-15%). En este sentido nuestros resultados difieren con respecto a lo publicado previamente en población con lupus. Así, los pacientes del estudio llevado a cabo por Mak y colaboradores (Mak et al., 2011), presentaban un porcentaje medio de VDFB de 3,48% ( $\pm 2,3$  DE). Por su parte Somers et al. (Somers et al., 2012) demostró un valor medio de VDFB de 4 ( $\pm 4,7$  DE). Estos autores también encuentran un porcentaje de VDFB en población sana de 4,9% y 5,7 % respectivamente. Las diferencias tan importantes con respecto a estos valores de VDFB podrían deberse a que están referidos a poblaciones muy dispares a la nuestra: El grupo de Mak (Mak et al., 2011) incluye en su muestra principalmente a pacientes de raza china (73%); por su parte Somers et al. (Somers et al., 2012) incluyen un 12 % de pacientes de raza negra que en diferentes estudios han demostrado un pobre control de la enfermedad y de los factores de riesgo asociados a ésta. En poblaciones similares a la de nuestra muestra, los porcentajes medios de VDFB en pacientes con LES fueron de  $7,31 \pm 5,2$  DE y  $9,86 \pm 3,87$  DE en población sana que se aproximan más a los valores medios de nuestro estudio (Kiss et al., 2006).

Sin embargo al comparar la media del diámetro de la arteria braquial en situación basal de nuestro estudio ( $3,38 \pm 0,58$  mm), los datos aportados fueron similares a los encontrados por otros investigadores: así la muestra de Mak et al. (Mak et al., 2011) presentaba un diámetro basal medio de  $3,55 \pm 0,6$  mm, por su parte la población de estudio de Kiss y colaboradores presentó unos niveles medios de  $3,36 \pm 0,74$  mm (Kiss et al., 2006).

### 5.2.3. Prevalencia de baja masa ósea

Al estudiar la masa ósea en los pacientes de nuestro estudio, consideramos el z-score de cadera y columna lumbar. Nuestra muestra está compuesta por pacientes con LES, jóvenes y principalmente en estado premenopáusico, por lo que el uso de t-score estaba muy limitado. Se consideró un z-score patológico (baja masa ósea para la edad) de  $-1$  DS a nivel de columna lumbar o cuello de fémur. La mayoría de la bibliografía consultada emplea el t-score para categorizar la

densidad mineral ósea en osteoporosis u osteopenia, a pesar de que la mayor parte de los estudios se lleva a cabo en población premenopáusica (Bultink et al., 2005; Pineau et al., 2004).

En nuestro estudio el 40,76% de los pacientes presentaba baja masa ósea en alguna de las localizaciones estudiadas. Al analizar la masa ósea a nivel de columna lumbar (trabecular) el 32% de los pacientes presentaban baja masa ósea, mientras que el 30% tenían baja masa ósea a nivel de cuello de fémur (cortical). Esto está en consonancia con estudios previos en los que las pacientes con LES tienen una masa ósea menor de la esperada para su edad del 29,6 % (Souto et al., 2012). Así en el estudio llevado a cabo por Ribeiro y colaboradores (Ribeiro et al., 2010) los pacientes presentaban baja masa ósea trabecular entre un 27,2% y un 33% y, a nivel cortical, la baja masa ósea oscilaba entre un 7,4 y un 16%.

## 5.3. Niveles de vitamina D.

### 5.3.1. Prevalencia de hipovitaminosis D

El estudio de la hipovitaminosis D en los pacientes con LES ha sido ampliamente desarrollado en la última década. Niveles bajos de vitamina D se han asociado con la actividad de la enfermedad (Mok et al., 2012; Szodoray et al., 2011), la osteoporosis (Alele & Kamen, 2010) o el desarrollo de enfermedades cardiovasculares tanto en la población general (Jablonski et al., 2011; Semba et al., 2010) como en pacientes con LES (Reynolds et al., 2012).

En nuestro estudio los niveles medios de vitamina D fueron de 19,28 ng/ml ( $\pm$  10,6 DE), por debajo de lo publicado por otros autores como Toloza et al. (27,55 ng/ml) (Toloza et al., 2010), pero muy superior a lo señalado por otros como Attar y colaboradores (Attar & Siddiqui, 2013). Los pacientes incluidos en el estudio de Attar et al., presentaban hasta en un 87% niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml frente a los 60,53% de nuestra muestra y un 48% con niveles muy deficientes (<10 ng/ml) frente al 17,11% de nuestro estudio. Estas diferencias pueden estar relacionadas con el consumo de suplementos de vitamina D en las distintas poblaciones. Así nuestros pacientes recibían suplementos de calcio hasta en el 67,11% de los casos. Por otra parte, los pacientes incluidos en el estudio de Attar et al. (Attar & Siddiqui, 2013) son población saudí que tiene un porcentaje de déficit de vitamina D en población sana del 80% (Attar, S.M. 2013). Al

comparar nuestra muestra con una población similar (Ruiz-Irastorza, Egurbide, Olivares, Martínez-Berriotxo, & Aguirre, 2008) los niveles medios de vitamina D fueron similares (19,28 ng/ml frente a 22ng/ml), por otra parte los porcentajes de pacientes con deficiencia de vitamina D fueron ligeramente superiores en la población de Ruiz-Irastorza et.al. con respecto a la nuestra (75% frente a 60%), no obstante los niveles de vitamina D por debajo de 15 mg/dL fueron similares (15% frente a 17% en nuestro estudio) (Ruiz-Irastorza et al., 2008).

Aunque en nuestro estudio se realizaron más mediciones de vitamina D en el periodo de menos horas de luz (63,16% de las tomas fue en otoño/invierno), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de vitamina D entre los dos grupos (más horas de luz vs menos horas de luz) ( $p=0.79$ ).

Distintos autores (Lopez-Robles et al., 2010; Munoz-Ortego, Torrente-Segarra, Prieto-Alhambra, Salman-Monte, & Carbonell-Abello, 2012; Ruiz-Irastorza et al., 2008) postulan que los niveles de vitamina D a lo largo del año permanecen estables en los pacientes con lupus eritematoso sistémico independientemente de la latitud en la que residan y que además, estos niveles están por debajo de la media de población sana. En gran medida esto puede deberse a que, en su mayoría, los pacientes con lupus presentan fotosensibilidad y utilizan cremas solares de alta protección para minimizar los efectos de la exposición solar a lo largo de todo el año.

Así mismo, en nuestra población de estudio el 67,11% de los pacientes estaba en tratamiento con calcio y vitamina D, un porcentaje mayor que el descrito por Ruiz-Irastorza que fue del 49% (Ruiz-Irastorza et al., 2008). Esto podría ser explicado por el hecho de que en nuestra muestra había un porcentaje mayor de pacientes en tratamiento corticoideo (58% frente al 52% de Ruiz-Irastorza) o a una mayor concienciación con respecto a la importancia del tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D por parte de nuestro equipo.

### 5.3.2. Vitamina D y arteriosclerosis subclínica

Al analizar la posible relación entre los niveles de vitamina D y los marcadores de arteriosclerosis subclínica, no encontramos relación entre la vitamina D y el ITB, tampoco con EIMC. Esto está en consonancia con otros artículos publicados en los que sí se ha encontrado asociación con la velocidad de la onda de pulso aórtica, pero no con el EIMC ni la presencia de placas a nivel

carotídeo(Mok et al., 2012; Reynolds et al., 2012). No obstante, algunos autores describen una relación entre los factores de riesgo cardiovascular y la deficiencia de vitamina D, que podría justificar el aumento de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes(Mok et al., 2012; Wu et al., 2009) y ésta, podría ser la base del aumento de la mortalidad por todas las causas y la mortalidad por causa cardiovascular en los pacientes con hipovitaminosis D(Dobnig et al., 2008).

En el estudio de correlación entre la vitamina D y VDFB se encontró una relación positiva ( $\rho$  Spearman= 0.19), de tal forma que cuando los niveles de vitamina D disminuyen, VDFB también disminuye y por tanto aumenta el riesgo cardiovascular. Aunque no fue estadísticamente significativa, sí tenía indicios de significación, y se mantuvo estable en el análisis de regresión lineal múltiple (coef= 0,22;  $p= 0,057$ ). Esta relación ha sido descrita previamente tanto en pacientes sanos(Al Mheid et al., 2011) como en pacientes con patología crónica como diabetes(Yiu et al., 2011) o insuficiencia renal crónica en tratamiento hemodialítico(London et al., 2007).

### 5.3.3. Vitamina D y factores relacionados con LES

Al analizar la relación entre vitamina D y actividad de la enfermedad (medida mediante SLEDAI), no se encontró una relación estadísticamente significativa ( $\rho$  Spearman= 0,053;  $p= 0,63$ ). Esto está en consonancia con algunos trabajos publicados previamente(Fragoso et al., 2012; Munoz-Ortego et al., 2012; Ruiz-Irastorza et al., 2008), aunque otros autores sí encuentran una relación inversa entre los niveles de vitamina D y la puntuación SLEDAI(Amital et al., 2010; Borba et al., 2009; Szodoray et al., 2011; Wu et al., 2009; Yeap, Othman, Zain, & Chan, 2012). Por tanto las controversias que existen en torno al papel de la vitamina D en la población general y en los pacientes con lupus, son numerosas, como ponen de manifiesto Sakthiswary y Raymond en un artículo de revisión publicado recientemente(Sakthiswary & Raymond, 2013).

## 5.4. Factores relacionados con arteriosclerosis subclínica

Distintos estudios a lo largo de la última década ponen de manifiesto que la presencia de arteriosclerosis subclínica, es una realidad en los pacientes con lupus y tratan de analizar con qué está correlacionada dicha arteriosclerosis(El-Magadmi et al., 2004; Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong

et al., 2011b). Así, Sazliyana et.al. (Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011b) establecen que, en los pacientes con lupus evaluados, existe una asociación significativa entre niveles bajos de C4 y niveles altos de PCR con un EIMC patológico. Llegan a la conclusión de que el abordaje combinado de factores de riesgo CV “clásicos” y propios de la enfermedad lúpica, podría contribuir a una mejora y disminución de los eventos cardiovasculares en este tipo de pacientes.

Por su parte Roman y colaboradores (Roman et al., 2003) compararon pacientes con lupus con controles, y a pesar de que los factores de riesgo para ECV fueron similares entre ambos grupos, la arteriosclerosis (presencia de placa carotídea) fue más frecuente en los pacientes que en los controles (37,1% frente a 15,2%;  $p < 0,001$ ).

#### **5.4.1. Relación entre arteriosclerosis subclínica y factores de riesgo clásico**

Como era de esperar, las distintas variables de arteriosclerosis subclínica se relacionaron de forma significativa con los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Así, la edad se relacionó de forma significativa con el EIMC, de tal forma que conforme aumentaba la edad, también lo hacía el EIMC. Por otra parte VDFB también se relacionó con la edad ( $p=0,037$ ). Nuestros datos, por tanto, coinciden con lo publicado previamente (Kiss et al., 2006; Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011b).

La presencia de dislipemia, síndrome metabólico o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular se relacionaron de forma positiva con el EIMC, de tal forma que los pacientes que padecían estas patologías presentaban un EIMC mayor (0,153, 0,114, 0,123 mm respectivamente) que los que no. A este respecto hay diferencias con otros resultados publicados, pues en la muestra de pacientes del estudio llevado a cabo por Sazliyana et.al. (Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011b), sólo se encontró una relación positiva entre diabetes y EIMC. Estas diferencias podrían deberse al hecho de que la población de estudio de Sazliyana y colaboradores, es más joven, con un buen control de factores de riesgo cardiovascular y un porcentaje bajo de pacientes con antecedentes familiares de ECV (6% frente al 78% de nuestra muestra). Además, se lleva a cabo en pacientes asiáticos de origen Malayo y Chino principalmente, que han demostrado una menor prevalencia de arteriosclerosis subclínica con respecto a otras poblaciones como la

Estadounidense (Manzi et al., 1999; Roman et al., 2003). No obstante, otros autores sí encuentran asociación entre EIMC y la presencia de dislipemia o HTA (Doria et al., 2003).

En nuestro estudio tampoco se encontró relación estadísticamente significativa con el consumo de tabaco, ni con otros factores de riesgo cardiovascular, al igual que lo descrito previamente en la literatura (Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011b).

La utilidad de ITB como marcador de riesgo cardiovascular y predictor de arteriosclerosis subclínica ha sido ampliamente estudiada en población general. En nuestro estudio el ITB se relacionó con distintos factores de riesgo cardiovascular clásicos tales como la presencia de HTA, diabetes, obesidad o síndrome metabólico. Estos resultados están en consonancia con lo descrito previamente en los distintos estudios llevados a cabo en pacientes con LES (Sabio et al., 2009) y en población general (Ankle Brachial Index Collaboration et al., 2008; Newman et al., 1993).

También se encontró una relación positiva entre menopausia, EIMC y VDFB, de tal forma que en las pacientes postmenopáusicas el EIMC aumentaba en 0,15mm y el VDFB disminuía en un 8% con respecto a la población premenopáusica, pues es sobradamente conocido el efecto cardioprotector de los estrógenos que desaparece con la menopausia.

Al contrastar nuestros resultados con lo publicado previamente, encontramos que en la población de estudio de Sazliyana et al no había asociación estadísticamente significativa entre EIMC y menopausia (Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011b), tampoco había relación entre el estado menopáusico y VDFB en el estudio de Mak y colaboradores (Mak et al., 2011).

Por otra parte, por cada unidad que aumentaba el SCORE de riesgo cardiovascular, aumentaba el espesor carotídeo en 0,033mm y por cada unidad que aumentaba el FRAMINGHAM-REGICOR el EIMC aumentaba en 0,028 mm, esto está en consonancia con lo publicado previamente por otros autores (Belibou et al., 2012).

Al estudiar la relación entre EIMC y VDFB, se encontró una asociación inversa ( $\rho$  Spearman = -0,27): cuando una aumenta la otra disminuye y esta relación fue estadísticamente significativa y es acorde con lo encontrado previamente por otros autores (El-Magadmi et al., 2004).

### 5.4.2. Relación entre arteriosclerosis subclínica y factores asociados al LES

El hecho de que los pacientes con LES presenten más factores de riesgo cardiovascular no explica suficientemente el aumento de patología cardiovascular y de mortalidad por esta causa en éstos pacientes (Petri, Spence, Bone, & Hochberg, 1992). Esto hace que profundicemos en los factores relacionados con el curso de la enfermedad o los tratamientos empleados en los pacientes con LES que pudieran estar implicados en la patogénesis de la aterosclerosis subclínica.

Se ha sugerido que el tratamiento con corticosteroides puede estar relacionado con el aumento del riesgo cardiovascular (Petri et al., 1992; Petri, Spence et al., 1992). En el mismo sentido, estudios previos publicados han puesto de manifiesto que el uso prolongado de corticoides o la dosis acumulada de los mismos se relaciona con una mayor incidencia de placa aterosclerótica (Manzi et al., 1999), y con un EIMC patológico (Roman et al., 2003). Aunque otros autores no encuentran asociación alguna entre ambas variables (Belibou et al., 2012). Al estudiar la relación entre el consumo de corticoides, en los pacientes de nuestra muestra, y el EIMC, observamos que los que estaban en tratamiento corticoideo presentaban un EIMC menor que los que no recibían esteroides y, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa, tenía indicios de significación ( $p=0.057$ ).

En los últimos años se postula que el uso de corticoides a dosis bajas podría comportarse como cardioprotector ya que disminuye la inflamación, y por tanto podría contribuir a la disminución de la placa arteriosclerótica. Así, Sabio et al., al estudiar la relación entre el consumo de corticoides y la resistencia insulínica en pacientes con LES, llegan a la conclusión de que la terapia corticoidea, a bajas dosis, no incrementa la resistencia insulínica en este tipo de pacientes (Sabio et al., 2010).

En la misma línea, los pacientes de nuestro estudio que estaban en tratamiento inmunosupresor presentaban un EIMC y un VDFB menor que los que no tomaban estos fármacos ( $p=0,04$  y  $p=0,02$  respectivamente), al igual que ocurre en otros estudios publicados previamente (Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011a; R. W. Telles et al., 2008). Esto es acorde con la teoría de que a menor inflamación, menos arteriosclerosis.

En nuestro estudio, y apoyando esta hipótesis, por cada unidad que aumentaba C3 o C4 el EIMC



también aumentaba, esta asociación ha sido descrita previamente por otros autores (Belibou et al., 2012; Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011b).

En el estudio de correlación llevado a cabo en nuestra muestra de pacientes, el ITB se relacionó de forma estadísticamente significativa con PCR, de tal forma que cuando aumentaba PCR (más inflamación), disminuía ITB, esto está en consonancia con estudios publicados previamente en población general en los que una PCR ultrasensible elevada se asocia con mayor riesgo cardiovascular (Maksimovic, Vlajinac, Radak, Marinkovic, & Jorga, 2012; Nikpour, Harvey, Ibanez, Gladman, & Urowitz, 2012). En estudios realizados previamente en población lúpica, se ha encontrado una relación positiva entre el aumento de la PCR ultrasensible y EIMC o la presencia de placas carotídeas (Belibou et al., 2012) y entre VDFB y PCR ultrasensible (Mak et al., 2011).

Estudios previos han descrito una relación negativa entre el uso de hidroxicloroquina y la presencia de aterosclerosis (Petri et al., 1992; Zhang et al., 2009), que se ha atribuido a la capacidad de los antipalúdicos de reducir los niveles de colesterol en suero (Petri, Lakatta, Magder, & Goldman, 1994). Sin embargo, en nuestra población no encontramos una asociación entre EIMC y consumo de hidroxocloroquina, como tampoco la encuentran Roman y colaboradores (Roman et al., 2003). Esto, en parte, puede justificarse por el hecho de que hasta el 92% de nuestros pacientes estaba en tratamiento con hidroxicloroquina, lo que podría enmascarar su efecto cardioprotector.

Estudios previos han relacionado la positividad de distintos anticuerpos presentes en los pacientes con LES con las variables que miden distensibilidad arterial (EIMC) o función endotelial (VDFB). Belibou et al. (Belibou et al., 2012) describen una asociación positiva entre anticuerpos anticardiolipinas y antiDNA y EIMC. Por su parte Kiss et al. encuentran relación entre EIMC y anticuerpos anticardiolipinas (Kiss et al., 2006). En nuestro estudio no se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de anticuerpos anticardiolipinas ni anticoagulante lúpico y las distintas variables de arteriosclerosis subclínica.

Distintos autores han relacionado el índice de actividad de la enfermedad lúpica (SLEDAI) o el de daño tisular de la enfermedad (SLICC) con un EIMC patológico (Belibou et al., 2012; Ribeiro et al., 2010). En nuestra muestra no se encontró asociación entre SLEDAI y EIMC ni VDFB. Dado que la

aterosclerosis es, en sí misma, el resultado de una lesión crónica a la pared del vaso, tal vez medir la actividad de la enfermedad en el momento puntual del estudio, no sea un buen indicador de la actividad total o gravedad de la actividad del lupus durante todo el curso de la enfermedad. Por otra parte aunque las puntuaciones de daño acumulado por enfermedad (SLICC), sean más representativas de la cronicidad y la gravedad de la enfermedad, no se halló ninguna asociación entre EIMC y la puntuación SLICC. Esto puede ser debido al hecho de que los pacientes participantes en nuestro estudio tuvieron puntuaciones bajas de SLICC, como los de los participantes en el estudio de Sazliyana y colaboradores (Sazliyana, Mohd Shahrir, Kong et al., 2011b).

En nuestro estudio existía una asociación positiva entre SLEDAI e ITB ( $\rho$  Spearman = -0,24;  $p=0,04$ ), de tal forma que conforme aumentaba la puntuación de SLEDAI (mayor actividad de la enfermedad), disminuía el ITB (mayor riesgo CV), y esto coincide con lo publicado previamente en la literatura (Shang, Tam, Li, Yip, & Yu, 2008; Theodoridou et al., 2003).

### 5.4.3. Relación entre arteriosclerosis subclínica y metabolismo mineral

Los marcadores de formación y resorción ósea se han empleado principalmente en el estudio de la salud del hueso. No obstante en la última década se ha profundizado en el papel del eje RANK-RANKL-OPG y su conexión con la patología vascular (Bezerra et al., 2005; Ciccone et al., 2013; Montagnana et al., 2012; Papadopouli, Klonaris, & Theocharis, 2008). En este sentido en nuestro estudio se determinaron los distintos parámetros de metabolismo mineral: formación (osteocalcina y B-ALP), resorción (TRAP y CTX) y reguladores del remodelado (OPG), y se estudió la posible conexión entre estos agentes y la arteriosclerosis subclínica.

Se encontró una relación positiva entre b-ALP y EIMC, que presentaba indicios de significación estadística ( $p=0,10$ ). Al revisar la bibliografía encontramos que b-ALP se ha empleado principalmente como marcador bioquímico en patologías del metabolismo óseo, como la osteoporosis o la enfermedad de Paget, y también como predictor de metástasis óseas en el cáncer de próstata (Izumi et al., 2012). En base a nuestro estudio cuando aumentaba b-ALP (aumenta el remodelado), aumentaba el EIMC (y el riesgo cardiovascular). Algunos estudios

publicados relacionan los marcadores bioquímicos óseos con patologías autoinmunes, así Sánchez-Cano et.al, encuentran una asociación entre TRAP y Enfermedad de Crohn(Sanchez Cano et al., 2011). Otros autores han descrito la relación entre los marcadores de resorción y la arteriosclerosis, concluyendo que podrían emplearse para el despistaje de pacientes en riesgo cardiovascular(Szulc, Samelson, Kiel, & Delmas, 2009). No obstante hasta el momento, en la bibliografía consultada, no se ha encontrado relación entre b-ALP y EIMC.

El papel de la osteoprotegerina (OPG) y su relación con la patología vascular arteriosclerótica ha sido ampliamente estudiada en los últimos años, tal y como se refleja en algunos artículos de revisión sistemática de reciente publicación(Augoulea et al., 2013; Montagnana et al., 2012). La OPG se comporta como un predictor del riesgo de complicaciones, en pacientes hospitalizados con síndrome coronario(Canga et al., 2012), y como predictor de la enfermedad arteriosclerótica coronaria o la morbi-mortalidad cardiovascular(Lieb et al., 2010; Venuraju, Yerramasu, Corder, & Lahiri, 2010). En nuestro estudio existía una relación positiva entre OPG y EIMC ( $\rho$  Spearman= 0,17), aunque esta relación no fue estadísticamente significativa ( $p=0,15$ ), de tal forma que conforme aumentaba OPG aumentaba EIMC. Nuestros resultados están en consonancia con lo publicado previamente en pacientes diabéticos(Akinci et al., 2011; Rozas Moreno et al., 2013), en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis(Kurnatowska, Grzelak, Kaczmarska, Stefanczyk, & Nowicki, 2011) o en pacientes con enfermedad coronaria aguda o crónica(Cicccone et al., 2013).

Así mismo, existía una relación inversa entre OPG y VDFB ( $\rho$  spearman= -0,15), aunque no fue estadísticamente significativa ( $p= 0,20$ ), esto está en consonancia con lo publicado previamente en pacientes con otras patologías de base autoinmune, como la tiroiditis de Hashimoto(G. Xiang, Xiang, Xiang, Wang, & Dong, 2012), el hipotiroidismo(Guang-da, Hui-ling, & Jie, 2008) o la diabetes(G. D. Xiang, Xu, Zhao, Yue, & Hou, 2006).

#### **5.4.4. Relación entre arteriosclerosis subclínica y baja masa ósea**

A lo largo de las dos últimas décadas se ha estudiado en profundidad el vínculo entre el hueso y la arteriosclerosis subclínica a nivel molecular y bioquímico(Papadopouli et al., 2008; Sattler, Schoppet, Schaefer, & Hofbauer, 2004). Distintos autores, han intentado esclarecer si esta relación

se traducía a nivel clínico. Es decir; si existía una asociación entre AS y baja masa ósea empleando los parámetros clínicos y de diagnóstico que utilizamos en la práctica clínica habitual (Danilevicius, Lopes, & Pereira, 2007). Así, en población general, se ha encontrado una asociación entre baja masa ósea y calcificación vascular medida con diferentes técnicas a distintos niveles (J. A. Hyder, Allison, Criqui, & Wright, 2007; J. A. Hyder et al., 2010; Masugata et al., 2011; Naves et al., 2008). Hyder et al. (J. A. Hyder et al., 2007) concluían que a menor densidad mineral ósea existía mayor calcificación vascular. En un estudio posterior llevado a cabo por estos autores (J. A. Hyder et al., 2010) encontraron una asociación entre la presencia de placa carotídea y la baja densidad mineral ósea. Sin embargo, al estudiar la relación entre EIMC o ITB y baja masa ósea, había una asociación estadísticamente significativa entre la población masculina, pero no en las mujeres y esto estaba en consonancia con estudios previos publicados (Collins et al., 2009).

En población lúpica también se ha encontrado asociación entre calcificación vascular y baja masa ósea (R. Ramsey-Goldman & Manzi, 2001; Ribeiro et al., 2010). No obstante, al estudiar la relación entre EIMC y baja masa ósea, no se encontró asociación estadísticamente significativa. (R. Ramsey-Goldman & Manzi, 2001); si bien sí había relación entre VDFB y baja masa ósea (Mak et al., 2011).

En nuestro estudio no encontramos una relación inversa entre EIMC y z-score a distintos niveles. Es más, nuestros pacientes mostraban una asociación positiva entre z-score de cuello de fémur y EIMC de tal forma que por cada unidad que aumentaba z-score, el EIMC aumentaba en 0,06mm ( $p=0,002$ ), que es contrario a lo publicado previamente en población sana masculina (Collins et al., 2009; J. A. Hyder et al., 2010). Esto puede deberse a que se trata principalmente de una población femenina premenopáusicas, con valores normales de z-score en cuello de fémur, en la mayoría de los casos, así como valores medios de EIMC por debajo de 1mm (normales).

Cabe destacar que, en nuestra muestra, se encontró una relación inversa entre VDFB y z-score de columna lumbar (coef. = -2,61;  $p=0,047$ ), de tal forma que por cada unidad que aumentaba z-score de columna lumbar, VDFB disminuía en un 2,61%. Esto es contrario a lo publicado previamente (Mak et al., 2011), pero acorde con nuestros resultados que encuentran una relación inversa a la que cabría esperar entre EIMC y z-score de cadera. Esto, puede estar en relación al hecho de que los niveles medios de VDFB de nuestra muestra son mayores a los reseñados por distintos autores en población sana y en pacientes con LES (Kiss et al., 2006; Mak et al., 2011).

## 5.5. Factores relacionados con metabolismo mineral y baja masa ósea

### 5.5.1. Metabolismo mineral

Numerosos estudios, publicados a lo largo de las últimas décadas, ponen de manifiesto el importante papel que pueden desempeñar, como agentes diagnósticos, los parámetros de formación y resorción ósea. En nuestra muestra encontramos una relación próxima a la significación estadística ( $p=0,07$ ), entre los niveles de B-ALP y la PCR de tal forma que conforme aumentaba B-ALP, la PCR también aumentaba. Algunos autores han estudiado esta relación en pacientes con artritis reumatoide con resultados similares (Momohara et al., 2005).

También se encontró una relación positiva entre CTX y homocisteína con indicios de significación estadística ( $p=0,051$ ). Otros autores han encontrado resultados similares a los de nuestro estudio en pacientes postmenopáusicas o en población femenina anciana (Gerdhem et al., 2007; Haliloglu et al., 2010). A este respecto es importante reseñar que a pesar de que nuestra población estaba compuesta principalmente por mujeres jóvenes, en estado premenopáusico, había una asociación entre los parámetros óseos y la homocisteína y esta asociación puede estar justificada por la presencia de la enfermedad.

### 5.5.2. Baja masa ósea

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health Organization, 1994) estableció una definición operativa de osteoporosis basada en la determinación de la DMO, en cualquier región esquelética, para mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Los valores normales y patológicos se basan en el t-score según hemos definido previamente en la introducción de este texto. En varones mayores de 50 años se extrapolan los resultados. En mujeres premenopáusicas y en varones menores de 50 años, no existe una definición de osteoporosis, pero un Z-score inferior a -2DE implica una menor masa ósea de la esperada para la edad, y podría considerarse como sinónimo de osteoporosis. Los participantes en nuestro estudio eran principalmente mujeres en edad premenopáusica por lo que hemos utilizado z-score de cuello de fémur y de columna lumbar.

Se ha definido baja masa ósea para su edad valores de z-score menores a -1DE.

Como cabría esperar en base a los estudios previos(Almehed, Forsblad d'Elia, Kvist, Ohlsson, & Carlsten, 2007; Andreoli et al., 2011; Mendoza-Pinto et al., 2009), en el análisis de regresión lineal simple, las pacientes con menor IMC tenían un z-score de cuello de fémur inferior, de tal forma que por cada unidad que aumentaba IMC, z-score de cuello de fémur aumentaba en 0,044DE (p= 0,027). Sin embargo esta variable no permanecía estable en el análisis multivariante. Por otra parte, según los estudios publicados previamente, los pacientes de más edad, tienen un riesgo alto de tener baja masa ósea u osteoporosis/osteopenia(Almehed et al., 2007; Bultink et al., 2005). Sin embargo, en nuestro estudio por cada año que aumentaba la edad, el z-score de cuello de fémur aumentaba en 0,03 DE (p=0,002). Esto puede ser debido al hecho de que las pacientes mayores de 45 años estaban en tratamiento con calcio-vitamina D o antirresortivos, en mayor medida que las pacientes más jóvenes (63% frente a 37% con respecto al consumo de calcio-vitamina D y 90% frente a 10% con respecto al uso de antirresortivos), lo que puede estar comportándose como un factor confusor.

#### **5.5.2.1. BAJA MASA ÓSEA Y FACTORES RELACIONADOS CON LES.**

Son numerosos los estudios que tratan de cuantificar en qué medida la enfermedad lúpica puede contribuir al desarrollo de distintas patologías, más prevalentes en esta población, como es el caso de osteoporosis. En este sentido los índices que calculan la actividad de la enfermedad (SLEDAI) o el daño orgánico (SLICC), han sido estudiados y relacionados con distintos parámetros. La mayoría de los estudios publicados ponen de manifiesto que los pacientes con un índice SLEDAI o SLICC más alto, tienen un z-score más bajo en distintas localizaciones y, por tanto, un mayor riesgo de osteoporosis(Becker et al., 2001; Pineau et al., 2004; Souto et al., 2012).

No obstante, también se ha postulado que los pacientes con más actividad de la enfermedad o más daño orgánico, tienen también más inflamación y hacen menos ejercicio físico. Ambos factores pueden contribuir por sí mismos a la aparición de osteoporosis(García-Carrasco et al., 2009), independientemente del mal control de la enfermedad.

En nuestro estudio, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre SLEDAI o SLICC y baja masa ósea. Este hallazgo entra en conflicto con respecto a lo publicado previamente.

En gran medida, esta discrepancia podría justificarse por el hecho de que se obtuvo el SLEDAI en un punto determinado y no se hizo una media de los últimos años; pero también, porque los pacientes estudiados mostraban, en el momento de la recogida de datos, unos índices bajos, y por tanto, un buen control de su enfermedad.

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con baja masa ósea y los que mostraban masa ósea normal para su edad, con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad. Esto discrepa con respecto a lo publicado por otros autores que establecen una relación inversa entre ambas variables: a mayor tiempo de evolución, menor masa ósea (Becker et al., 2001; Mak et al., 2011).

Los pacientes con LES con frecuencia son tratados con corticoides a lo largo de la evolución de la enfermedad, a fin de intentar controlar la actividad de la misma. No obstante, en las últimas dos décadas, se pone especial interés en reducir el consumo de corticosteroides a fin de disminuir las complicaciones asociadas al uso de estos fármacos. Una de las complicaciones más estudiada es la presencia de osteoporosis o de baja masa ósea, inducida por esteroides, que afecta principalmente al hueso trabecular en la columna vertebral. Distintos autores han relacionado el uso de corticoides con un mayor riesgo de presentar osteoporosis en estos pacientes. Boyanov y sus colaboradores (Boyanov et al., 2003) compararon, dentro de un grupo de pacientes con LES, las tratadas con corticoides sistémicos y suplementos de calcio y vitamina D, frente a las que no recibían ninguno de estos tratamientos, y concluyeron que en el grupo tratado con corticoides la pérdida de masa ósea era mayor que en el grupo control. A la misma conclusión llegan otros autores: la osteoporosis es un problema de salud en los pacientes con LES que han sido tratados con glucocorticoides (Bhattoa et al., 2002; Mendoza-Pinto et al., 2009; Mok et al., 2005).

No obstante, otros estudios ponen de manifiesto que el uso de glucocorticoides no es el único factor que interviene en el aumento de la prevalencia de osteoporosis en los pacientes lúpicos. Houssiau et al. (Houssiau et al., 1996), compararon dos grupos de pacientes con LES: los que tomaban corticoides frente a los que no. Aunque la prevalencia de osteoporosis era mayor en el grupo en tratamiento, las pacientes que no tomaban corticoides también experimentaban una reducción de la DMO al compararlas con un grupo control de mujeres sanas. Por su parte, Becker y su equipo (Becker et al., 2001) llevaron a cabo un estudio para evaluar el efecto de la gravedad de

la enfermedad y el daño orgánico como factores de riesgo en el desarrollo de la osteoporosis en este tipo de pacientes. Concluyeron que la DMO se correlaciona inversamente con la duración de la enfermedad, el SLICC y la ingesta acumulada de glucocorticoides, pero no encontraron correlación para el uso de corticoides actual o con los marcadores del metabolismo óseo. En el estudio llevado a cabo por Pineau et. al.(Pineau et al., 2004) los factores que se asociaron con una baja densidad ósea fueron la edad y la afectación de órganos diana (medido mediante escala SLICC), mientras que la actividad de la enfermedad y el uso de corticosteroides no se asociaron con la osteoporosis.

En nuestra muestra, como en el estudio de Becker et.al.(Becker et al., 2001), no encontramos asociación entre el uso actual de corticoides y la baja masa ósea. Esto puede explicarse porque en nuestro análisis se cuantificó la dosis actual de corticoides y no la dosis acumulada, que es más precisa a la hora de determinar la exposición a estos fármacos a lo largo del tiempo. Aunque también puede estar relacionado con el hecho de que nuestros pacientes estaban tratados con dosis mínimas de corticoides (dosis media de corticoides fue de 4,42mg/día ( $\pm 6,39$ ) DE, con una mediana de 2,5 mg/día).

Por otra parte, en el análisis de regresión lineal, encontramos una relación entre z-score de columna lumbar y PCR, de tal forma que conforme aumentaba la PCR, disminuía el z-score de columna lumbar. Esta asociación ha sido estudiada previamente en distintas poblaciones. Así, en pacientes con síndrome metabólico, se encontró una relación inversa entre masa ósea en cuello de fémur y PCR(Jeon et al., 2011). En pacientes con espondilitis anquilosante también se encontró una relación similar, pero entre t-score en cuello de fémur, PCR y otros reactantes de fase aguda(Grazio et al., 2012). Alamehed et.al.(Almehed et al., 2007) estudiaron la prevalencia de osteoporosis y los factores de riesgo asociados a la misma, en población lúpica. Encontraron que niveles elevados de PCR se relacionaban inversamente con la densidad mineral ósea, a todos los niveles, excepto en columna lumbar. En el mismo sentido De Pablo y colaboradores(de Pablo, Cooper, & Buckley, 2012) también describen una asociación inversa entre PCR y densidad mineral ósea en población sana.

#### **5.5.2.2. BAJA MASA ÓSEA Y ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA**

La relación entre z-score de cuello de fémur y EIMC ha sido ampliamente explicada previamente



en el apartado 5.4.4.

Por su parte, VDFB se relacionó de forma estadísticamente significativa con z-score de columna lumbar, tanto en el análisis de regresión lineal simple como en el múltiple. De tal forma que, conforme disminuía z-score de columna lumbar aumentaba VDFB. Nuestros resultados son contrarios a lo mostrado por Mak y colaboradores (Mak et al., 2011): en el grupo de pacientes con LES de este estudio, entre los que presentaban osteopenia a nivel de columna lumbar, la velocidad de flujo braquial era significativamente menor que los que no presentaban osteopenia a dicho nivel.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el resto de variables de arteriosclerosis subclínica y zscore de cuello de fémur ni de columna lumbar.

## **5.6. Factores comunes entre arteriosclerosis y baja masa ósea.**

En base a los estudios publicados previamente, tratamos de determinar en nuestra investigación la posible relación entre el metabolismo mineral, la arteriosclerosis subclínica y la baja masa ósea.

En este sentido, encontramos que existe una relación entre PCR, ITB y z-score de columna lumbar. Esto es de suma importancia, ya que la PCR podría erigirse como marcador de riesgo, tanto para el desarrollo de procesos arterioscleróticos, como para la pérdida de masa ósea en los pacientes con LES de nuestro medio, debido al papel que la inflamación ha demostrado tener sobre ambos procesos (de Pablo et al., 2012; Maksimovic et al., 2012; Nikpour et al., 2012).

Así mismo, los niveles bajos de vitamina D, en nuestra muestra, no se relacionaron con arteriosclerosis subclínica ni con baja masa ósea, lo que podría estar condicionado por el tamaño muestral.

## 6. CONCLUSIONES



## 6. CONCLUSIONES

### 1

Los pacientes participantes en nuestro estudio son representativos de la población lúpica general, ya que se tratan principalmente de mujeres jóvenes, en estado premenopáusico. Tienen un bajo riesgo cardiovascular y un buen control de la enfermedad. Consumen antipalúdicos en un alto porcentaje y están en tratamiento con dosis medias de corticoides por debajo de lo observado en otras poblaciones. Los pacientes participantes en nuestro estudio presentaban arteriosclerosis subclínica en mayor medida que la población general (valorada mediante ITB y EIMC) y con porcentajes similares a los de otras poblaciones lúpicas estudiadas previamente.

### 2

En nuestro estudio los pacientes presentan baja masa ósea en mayor medida que la población general. Esta baja masa ósea se hace más evidente a nivel de hueso trabecular. Esto podría estar justificado por el uso de fármacos que contribuyen a la descalcificación del hueso, pero también por la propia enfermedad lúpica y la etiopatogenia inflamatoria y autoinmune que la acompaña.

### 3

En nuestro estudio no hemos encontrado una relación inversa entre baja masa ósea y arteriosclerosis subclínica. De hecho en contra de lo publicado hasta el momento, los pacientes con cifras de z-score de cadera más altas, presentaban más arteriosclerosis subclínica (medida tanto con EIMC como con VDFB). Esto podría estar en relación con el hecho de que las pacientes mayores de 45 años tienen cifras de z-score más altas y están en tratamiento con antirresortivos en mayor medida que las menores de 45 años; de tal forma que tendrían más protegido el hueso que las pacientes jóvenes, pero mantendrían mayor riesgo cardiovascular y arteriosclerosis subclínica que éstas.

## 4

El marcador de remodelado óseo b-ALP podría comportarse como indicador de mayor riesgo cardiovascular en la población lúpica. Los niveles de OPG elevados pueden comportarse como predictores de arteriosclerosis subclínica en los pacientes con LES de nuestro entorno. Estos marcadores bioquímicos podrían ayudarnos a clasificar a los pacientes con LES que tienen mayor riesgo de presentar arteriosclerosis subclínica y adoptar las medidas encaminadas a disminuir el riesgo cardiovascular en ellos.

## 5

La hipovitaminosis D está presente en los pacientes de nuestro estudio en un porcentaje elevado, a pesar de estar en una región soleada del sur de España (con 3.016 horas de luz al año). Esto puede explicarse por el hecho de que los pacientes con LES utilizan cremas de protección solar durante todo el año debido a la fotosensibilidad. En nuestro estudio ha sido descrita una relación positiva entre niveles de vitamina D y VDFB. La hipovitaminosis D podría comportarse como predictor de arteriosclerosis subclínica en los pacientes con LES.

## 6

Los niveles elevados de PCR se correlacionan con cifras de z-score en columna lumbar más bajas y con cifras de ITB menores. Esto puede contribuir a la detección precoz de los pacientes en riesgo de presentar arteriosclerosis subclínica o baja masa ósea, ya que la PCR ultrasensible es un marcador bioquímico accesible en la práctica clínica habitual. En la base de esta asociación subyace la inflamación como mecanismo etiopatogénico de ambas patologías.

## 7

Puntuaciones elevadas de SLEDAI se correlacionaron con cifras de ITB más bajas. El buen control de la enfermedad de los pacientes participantes en nuestro estudio podría justificar que no se haya encontrado asociación entre puntuaciones elevadas de SLEDAI o SLICC y el resto de

parámetros de arteriosclerosis subclínica o baja masa ósea, al contrario de lo observado previamente por otros autores.

## 8

En nuestro estudio la presencia de AL o ACA no se correlaciona con arteriosclerosis subclínica ni con baja masa ósea.

## 9

El tratamiento con corticoides a dosis bajas o con fármacos inmunosupresores, podría contribuir a disminuir la arteriosclerosis subclínica. Esto puede estar en relación con un mejor control de la enfermedad con el uso de estos fármacos. El tratamiento con dosis bajas de corticoides no parece contribuir al descenso de la masa ósea en los pacientes de nuestro estudio.

## 10

El uso de hidroxicloroquina, al contrario de lo observado por otros autores, no se relaciona con menor riesgo de presentar arteriosclerosis subclínica en nuestro estudio, esto podría justificarse por el hecho de que la mayoría de los pacientes participantes estaban en tratamiento con hidroxicloroquina.



## 7. BIBLIOGRAFÍA





## 7. BIBLIOGRAFÍA

### A

- Abad-Manteca, L., Izquierdo-Delgado, E., Andrés-Calvo, M., Vega-Tejedor, G., Mendo-González, M., & Pérez-Castrillón, J. (2010). Prevalencia de osteoporosis en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 2(1), 15-20.
- Abu-Shakra, M., Gladman, D. D., & Urowitz, M. B. (2004). Mortality studies in SLE: How far can we improve survival of patients with SLE. *Autoimmunity Reviews*, 3(6), 418-420.
- Akinci, B., Celtik, A., Yuksel, F., Genc, S., Yener, S., Secil, M., et al. (2011). Increased osteoprotegerin levels in women with previous gestational diabetes developing metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 91(1), 26-31.
- Al Mheid, I., Patel, R., Murrow, J., Morris, A., Rahman, A., Fike, L., et al. (2011). Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(2), 186-192.
- Alamanos, Y., Voulgari, P. V., Siozos, C., Katsimpri, P., Tsintzos, S., Dimou, G., et al. (2003). Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest greece 1982-2001. *The Journal of Rheumatology*, 30(4), 731-735.
- Alele, J. D., & Kamen, D. L. (2010). The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis. [La importancia de la inflamación y los niveles de vitamina D en los pacientes con LES que asocian osteoporosis.] *Autoimmunity Reviews*, 9(3), 137-139.
- Almehed, K., Forsblad d'Elia, H., Kvist, G., Ohlsson, C., & Carlsten, H. (2007). Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report. *Rheumatology (Oxford, England)*, 46(7), 1185-1190.
- Altay, H., Zorlu, A., Binici, S., Bilgi, M., Yilmaz, M. B., Colkesen, Y., et al. (2012). Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 109(2), 252-256.
- Amital, H., Szekanecz, Z., Szucs, G., Danko, K., Nagy, E., Csepány, T., et al. (2010). Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: Is it time to routinely supplement patients with SLE with

vitamin D? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(6), 1155-1157.

Anderson, J. L., Vanwoerkom, R. C., Horne, B. D., Bair, T. L., May, H. T., Lappe, D. L., et al. (2011).

Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: Dependent or independent risk factors? *American Heart Journal*, 162(2), 331-339.e2.

Andreoli, A., Bazzocchi, A., Celi, M., Lauro, D., Sorge, R., Tarantino, U., et al. (2011). Relationship between body composition, body mass index and bone mineral density in a large population of normal, osteopenic and osteoporotic women. *La Radiologia Medica*, 116(7), 1115-1123.

Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes, F. G., Murray, G. D., Butcher, I., Heald, C. L., Lee, R. J., et al. (2008). Ankle brachial index combined with framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 300(2), 197-208.

Asanuma, Y., Oeser, A., Shintani, A. K., Turner, E., Olsen, N., Fazio, S., et al. (2003). Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, 349(25), 2407-2415.

Attar, S. M., & Siddiqui, A. M. (2013). Vitamin d deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Oman Medical Journal*, 28(1), 42-47.

Aubin, J. E., & Bonnelye, E. (2000). Osteoprotegerin and its ligand: A new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Medscape Women's Health*, 5(2), 5.

Augoulea, A., Vrachnis, N., Lambrinoudaki, I., Dafopoulos, K., Iliodromiti, Z., Daniilidis, A., et al. (2013). Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis in diabetic patients. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 182060.

Avins, A. L., & Neuhaus, J. M. (2000). Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Archives of Internal Medicine*, 160(13), 1937-1944.

## B

Beaglehole, R., & Bonita, R. (2008). Global public health: A scorecard. *Lancet*, 372(9654), 1988-1996.

Beck, T. J., Petit, M. A., Wu, G., LeBoff, M. S., Cauley, J. A., & Chen, Z. (2009). Does obesity really make the femur stronger? BMD, geometry, and fracture incidence in the women's health initiative-observational study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of*

- the American Society for Bone and Mineral Research*, 24(8), 1369-1379.
- Becker, A., Fischer, R., Scherbaum, W. A., & Schneider, M. (2001). Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: Impact of disease duration and organ damage. *Lupus*, 10(11), 809-814.
- Belibou, C., Ancuta, C., Ancuta, E., Filos, C., & Chiriac, R. (2012). Carotid intima-media thickness and plaque as surrogate biomarkers of atherosclerosis among consecutive women with systemic lupus erythematosus. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie*, 53(1), 29-34.
- Bengtsson, C., Ohman, M. L., Nived, O., & Rantapaa Dahlqvist, S. (2012). Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern sweden: Incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus*, 21(4), 452-459.
- Bernatsky, S., Boivin, J. F., Joseph, L., Manzi, S., Ginzler, E., Gladman, D. D., et al. (2006). Mortality in systemic lupus erythematosus. [Mortalidad en lupus eritematoso sistémico] *Arthritis and Rheumatism*, 54(8), 2550-2557.
- Bessant, R., Hingorani, A., Patel, L., MacGregor, A., Isenberg, D. A., & Rahman, A. (2004). Risk of coronary heart disease and stroke in a large british cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, 43(7), 924-929.
- Bezerra, M. C., Calomeni, G. D., Caparbo, V. F., Gebrim, E. S., Rocha, M. S., & Pereira, R. M. (2005). Low bone density and low serum levels of soluble RANK ligand are associated with severe arterial calcification in patients with takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 44(12), 1503-1506.
- Bhattoa, H. P., Bettembuk, P., Balogh, A., Szegedi, G., & Kiss, E. (2002). Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 21(2), 135-141.
- Bischoff-Ferrari, H. A., Dawson-Hughes, B., Willett, W. C., Staehelin, H. B., Bazemore, M. G., Zee, R. Y., et al. (2004). Effect of vitamin D on falls: A meta-analysis. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 291(16), 1999-2006.
- Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W. C., Wong, J. B., Giovannucci, E., Dietrich, T., & Dawson-Hughes, B. (2005). Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 293(18), 2257-2264.

- Bjornadal, L., Yin, L., Granath, F., Klareskog, L., & Ekbom, A. (2004). Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: Results from a swedish population based study 1964-95. *The Journal of Rheumatology*, 31(4), 713-719.
- Blake, G. M., & Fogelman, I. (2007). The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgraduate Medical Journal*, 83(982), 509-517.
- Bombardier, C., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Caron, D., & Chang, C. H. (1992). Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. the committee on prognosis studies in SLE. *Arthritis and Rheumatism*, 35(6), 630-640.
- Borba, V. Z., Vieira, J. G., Kasamatsu, T., Radominski, S. C., Sato, E. I., & Lazaretti-Castro, M. (2009). Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 20(3), 427-433.
- Borchers, A. T., Keen, C. L., Shoenfeld, Y., & Gershwin, M. E. (2004). Surviving the butterfly and the wolf: Mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 3(6), 423-453.
- Borchers, A. T., Naguwa, S. M., Shoenfeld, Y., & Gershwin, M. E. (2010). The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 9(5), A277-87.
- Bord, S., Ireland, D. C., Beavan, S. R., & Compston, J. E. (2003). The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone*, 32(2), 136-141.
- Boyanov, M., Robeva, R., & Popivanov, P. (2003). Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 22(4-5), 318-323.
- Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423(6937), 337-342.
- Bringhurst, F. R. (2002). PTH receptors and apoptosis in osteocytes. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 2(3), 245-251.
- Brook, J. S., Balka, E. B., & Zhang, C. (2012). The smoking patterns of women in their forties: Their relationship to later osteoporosis. *Psychological Reports*, 110(2), 351-362.

- Bruce, I. N. (2005). 'Not only...but also': Factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, 44(12), 1492-1502.
- Bruce, I. N., Urowitz, M. B., Gladman, D. D., & Hallett, D. C. (1999). Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 26(10), 2137-2143.
- Bruce, I. N., Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Ibanez, D., & Steiner, G. (2003). Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: The toronto risk factor study. *Arthritis and Rheumatism*, 48(11), 3159-3167.
- Bultink, I. E., Lems, W. F., Kostense, P. J., Dijkmans, B. A., & Voskuyl, A. E. (2005). Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 52(7), 2044-2050.
- Burgess, T. L., Qian, Y., Kaufman, S., Ring, B. D., Van, G., Capparelli, C., et al. (1999). The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *The Journal of Cell Biology*, 145(3), 527-538.

## C

- Cabezudo Hernández, M. A., Bazus González, T., Vega Zoreda, C., & Filgueira Martínez, S. (2006). Manifestaciones pulmonares de las enfermedades sistémicas. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(64), 4159-4164.
- Canalis, E., & Giustina, A. (2001). Glucocorticoid-induced osteoporosis: Summary of a workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(12), 5681-5685.
- Canga, A., Durakoglugil, M. E., Erdogan, T., Kirbas, A., Yilmaz, A., Cicek, Y., et al. (2012). Elevated serum osteoprotegerin levels predict in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiology*,
- Carmona, L., Ballina, F. J., Gabriel, R., & Laffon, A. (2001). Sociedad española de reumatología. estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española.
- Cervera, R., Abarca-Costalago, M., Abramovicz, D., Allegri, F., Annunziata, P., Aydintug, A. O., et al. (2006). Systemic lupus erythematosus in europe at the change of the millennium: Lessons from the "euro-lupus project". *Autoimmunity Reviews*, 5(3), 180-186.

- Cervera, R., Khamashta, M. A., & Hughes, G. R. (2009). The euro-lupus project: Epidemiology of systemic lupus erythematosus in europe. *Lupus*, *18*(10), 869-874.
- Chobanian, A., Bakris, G., Black, H., Cushman, W., Green, L., Izzo, J. J., et al. *The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure"*
- Choi, H. K., Hernan, M. A., Seeger, J. D., Robins, J. M., & Wolfe, F. (2002). Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Lancet*, *359*(9313), 1173-1177.
- Ciccone, M. M., Scicchitano, P., Gesualdo, M., Zito, A., Carbonara, R., Locorotondo, M., et al. (2013). Serum osteoprotegerin and carotid intima-media thickness in acute/chronic coronary artery diseases. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.)*, *14*(1), 43-48.
- Cobble, M., & Bale, B. (2010). Carotid intima-media thickness: Knowledge and application to everyday practice. *Postgraduate Medicine*, *122*(1), 10-18.
- Collin-Osdoby, P. (2004). Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circulation Research*, *95*(11), 1046-1057.
- Collins, T. C., Ewing, S. K., Diem, S. J., Taylor, B. C., Orwoll, E. S., Cummings, S. R., et al. (2009). Peripheral arterial disease is associated with higher rates of hip bone loss and increased fracture risk in older men. *Circulation*, *119*(17), 2305-2312.
- Conroy, R. M., Pyorala, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., et al. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in europe: The SCORE project. *European Heart Journal*, *24*(11), 987-1003.
- Contreras, G., Roth, D., Pardo, V., Striker, L. G., & Schultz, D. R. (2002). Lupus nephritis: A clinical review for practicing nephrologists. *Clinical Nephrology*, *57*(2), 95-107.
- Cooper, G. S., Gilbert, K. M., Greidinger, E. L., James, J. A., Pfau, J. C., Reinlib, L., et al. (2008). Recent advances and opportunities in research on lupus: Environmental influences and mechanisms of disease. *Environmental Health Perspectives*, *116*(6), 695-702.
- Corrado, E., Rizzo, M., Coppola, G., Fattouch, K., Novo, G., Marturana, I., et al. (2010). An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, *17*(1), 1-11.
- Corretti, M. C., Anderson, T. J., Benjamin, E. J., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M. A., et

- al. (2002). Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(2), 257-265.
- Cosman, F., & Lindsay, R. (2004). Therapeutic potential of parathyroid hormone. *Current Osteoporosis Reports*, 2(1), 5-11.
- Cummings, S. R., Bates, D., & Black, D. M. (2002). Clinical use of bone densitometry: Scientific review. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 288(15), 1889-1897.
- Cutolo, M., & Otsa, K. (2008). Review: Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*, 17(1), 6-10.

## D

- Dallas, S. L., Rosser, J. L., Mundy, G. R., & Bonewald, L. F. (2002). Proteolysis of latent transforming growth factor-beta (TGF-beta )-binding protein-1 by osteoclasts. A cellular mechanism for release of TGF-beta from bone matrix. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(24), 21352-21360.
- Danesh, J., Wheeler, J. G., Hirschfield, G. M., Eda, S., Eiriksdottir, G., Rumley, A., et al. (2004). C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*, 350(14), 1387-1397.
- Danilevicius, C. F., Lopes, J. B., & Pereira, R. M. R. (2007). Bone metabolism and vascular calcification. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*, 40, 435-442.
- De Laet, C., Kanis, J. A., Oden, A., Johanson, H., Johnell, O., Delmas, P., et al. (2005). Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 16(11), 1330-1338.
- de Pablo, P., Cooper, M. S., & Buckley, C. D. (2012). Association between bone mineral density and C-reactive protein in a large population-based sample. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2624-2631.
- den Uyl, D., Nurmohamed, M. T., van Tuyl, L. H., Raterman, H. G., & Lems, W. F. (2011). (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Research & Therapy*, 13(1), R5.



- Dhangana, R., Murphy, T. P., Pencina, M. J., & Zafar, A. M. (2011). Prevalence of low ankle-brachial index, elevated plasma fibrinogen and CRP across framingham risk categories: Data from the national health and nutrition examination survey (NHANES) 1999-2004. *Atherosclerosis*, *216*(1), 174-179.
- Diaz Curiel, M., Garcia, J. J., Carrasco, J. L., Honorato, J., Perez Cano, R., Rapado, A., et al. (2001). Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the spanish female population]. [Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometria en la poblacion femenina espanola] *Medicina Clinica*, *116*(3), 86-88.
- Dobnig, H., Pilz, S., Scharnagl, H., Renner, W., Seelhorst, U., Wellnitz, B., et al. (2008). Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*, *168* (12), 1340-1349.
- Doria, A., Shoenfeld, Y., Wu, R., Gambari, P. F., Puato, M., Ghirardello, A., et al. (2003). Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *62*(11), 1071-1077.
- Ducy, P. (2011). The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia*, *54*(6), 1291-1297.

## E

- El-Magadmi, M., Bodill, H., Ahmad, Y., Durrington, P., Mackness, M., Walker, M., et al. (2004). Systemic lupus erythematosus: An independent risk factor for endothelial dysfunction in women. [Lupus eritematoso sistémico: un factor de riesgo independiente para disfunción endotelial en mujeres] *Circulation*,
- Esdaile, J. M., Abrahamowicz, M., Grodzicky, T., Li, Y., Panaritis, C., du Berger, R., et al. (2001). Traditional framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, *44*(10), 2331-2337.
- Espina Riera, B., & Gonzalez Macias, J. (2008). Patogenia de la osteoporosis esteroidea. *Revista Española De Enfermedades Metabólicas Óseas*, *17*(3), 44.
- Espinosa Garriga, G., Cervera Segura, R., & Font Franco, J. (2005). Lupus eritematoso sistémico. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, *9*(30), 1942-1952.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001).

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 : The Journal of the American Medical Association*, 285(19), 2486-2497.

## F

- Farhat, G. N., Newman, A. B., Sutton-Tyrrell, K., Matthews, K. A., Boudreau, R., Schwartz, A. V., et al. (2007). The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 18(7), 999-1008.
- Faulx, M. D., Wright, A. T., & Hoit, B. D. (2003). Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *American Heart Journal*, 145(6), 943-951.
- Fernández-Espartero, M. C. (2009). Lupus eritematoso sistémico (II) y síndrome antifosfolípido. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(32), 2128-2135.
- Finn, A. V., Kolodgie, F. D., & Virmani, R. (2010). Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: A point of view from pathology. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(2), 177-181.
- Fischer, L. M., Schlienger, R. G., Matter, C., Jick, H., & Meier, C. R. (2004). Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 93(2), 198-200.
- Ford, E. S., Ajani, U. A., Croft, J. B., Critchley, J. A., Labarthe, D. R., Kottke, T. E., et al. (2007). Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *The New England Journal of Medicine*, 356(23), 2388-2398.
- Fragoso, T. S., Dantas, A. T., Marques, C. D., Rocha Junior, L. F., Melo, J. H., Costa, A. J., et al. (2012). 25-hydroxyvitamin D3 levels in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical parameters and laboratory tests. *Revista Brasileira De Reumatologia*, 52(1), 60-65.
- Fuster, V., Lois, F., & Franco, M. (2010). Early identification of atherosclerotic disease by noninvasive imaging. *Nature Reviews.Cardiology*, 7(6), 327-333.

**G**

- Gao, S. G., Li, K. H., Xu, M., Jiang, W., Shen, H., Luo, W., et al. (2011). Bone turnover in passive smoking female rat: Relationships to change in bone mineral density. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12, 131.
- Garcia-Carrasco, M., Mendoza-Pinto, C., Escarcega, R. O., Jimenez-Hernandez, M., Etchegaray Morales, I., Munguia Realpozo, P., et al. (2009). Osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus. *The Israel Medical Association Journal : IMAJ*, 11(8), 486-491.
- Gass, M., & Dawson-Hughes, B. (2006). Preventing osteoporosis-related fractures: An overview. *The American Journal of Medicine*, 119(4 Suppl 1), S3-S11.
- Gerdhem, P., Ivaska, K. K., Isaksson, A., Pettersson, K., Vaananen, H. K., Obrant, K. J., et al. (2007). Associations between homocysteine, bone turnover, BMD, mortality, and fracture risk in elderly women. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 22(1), 127-134.
- Gerdhem, P., & Obrant, K. J. (2002). Effects of cigarette-smoking on bone mass as assessed by dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 13(12), 932-936.
- Giaginis, C., Papadopouli, A., Zira, A., Katsargyris, A., Klonaris, C., & Theocharis, S. (2012). Correlation of plasma osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of the nuclear factor kappaB ligand (RANKL) levels with clinical risk factors in patients with advanced carotid atherosclerosis. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 18(10), CR597-604.
- Ginde, A. A., Scragg, R., Schwartz, R. S., & Camargo, C. A., Jr. (2009). Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(9), 1595-1603.
- Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B. W., & Rimm, E. B. (2008). 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Archives of Internal Medicine*, 168(11), 1174-1180.
- Gladman, D., Ginzler, E., Goldsmith, C., Fortin, P., Liang, M., Urowitz, M., et al. (1996). The

- development and initial validation of the systemic lupus international collaborating Clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 39(3), 363-369.
- Gonzalez-Macias, J., Marin, F., Vila, J., Diez-Perez, A., Abizanda, M., Alvarez, R., et al. (2004). Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures in a series of 5,195 women older than 65 years]. [Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años] *Medicina Clinica*, 123(3), 85-89.
- Graham, L. S., Tintut, Y., Parhami, F., Kitchen, C. M., Ivanov, Y., Tetradis, S., et al. (2010). Bone density and hyperlipidemia: The T-lymphocyte connection. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 25(11), 2460-2469.
- Grazio, S., Kusic, Z., Cvijetic, S., Grubisic, F., Balenovic, A., Nemcic, T., et al. (2012). Relationship of bone mineral density with disease activity and functional ability in patients with ankylosing spondylitis: A cross-sectional study. *Rheumatology International*, 32(9), 2801-2808.
- Grigoropoulou, P., Eleftheriadou, I., Zoupas, C., & Tentolouris, N. (2011). The role of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system in diabetic vascular disease. *Current Medicinal Chemistry*, 18(31), 4813-4819.
- Groba Marco, M. V., García Santana, S., Mirallave Pescador, A., González Rodríguez, E., González Padilla, E., & Sosa Henríquez, M. (2010). Enfermedades metabólicas óseas. introducción. remodelado óseo y pérdida ósea. osteoporosis: Concepto, epidemiología, morbilidad y mortalidad. repercusiones económicas de la osteoporosis. enfermedad infradiagnosticada. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(60), 4109-4116.
- Guang-da, X., Hui-ling, S., & Jie, H. (2008). Changes in endothelial function and its association with plasma osteoprotegerin in hypothyroidism with exercise-induced silent myocardial ischaemia. *Clinical Endocrinology*, 69(5), 799-803.
- Gurlek, A., Pittelkow, M. R., & Kumar, R. (2002). Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3): Implications in cell growth and differentiation. *Endocrine Reviews*, 23(6), 763-786.

## H

- Haliloglu, B., Aksungar, F. B., Ilter, E., Peker, H., Akin, F. T., Mutlu, N., et al. (2010). Relationship between bone mineral density, bone turnover markers and homocysteine, folate and vitamin B12 levels in postmenopausal women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 281(4), 663-668.
- Hanly, J. G., McCurdy, G., Fougere, L., Douglas, J. A., & Thompson, K. (2004). Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: Attribution and clinical significance. *The Journal of Rheumatology*, 31(11), 2156-2162.
- Hansson, G. K., Libby, P., Schonbeck, U., & Yan, Z. Q. (2002). Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Research*, 91(4), 281-291.
- He, C., Wang, S., Li, S., Yang, L., He, H., Wu, Y., et al. (2012). Study of the association between female obesity and osteoporosis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 25(3), 143-148.
- Hernandez Hernandez, J. L., Riancho Moral, J. A., & Gonzalez Macias, J. (2008). Metabolic syndrome: How about bone? [Síndrome metabólico, también del hueso?] *Medicina Clínica*, 130(19), 745-750.
- Hernández-Rodríguez, J., Espinosa, G., Cid, M. C., & Cervera, R. (2009). Protocolo diagnóstico de la afectación neurológica central en conectivopatías y vasculitis. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(31), 2091-2095.
- Hewison, M. (2010). Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(2), 365-79, table of contents.
- Hidalgo Conde, A., Aguilar Fernández, I., Valdivielso Felices, P., & González Santos, P. (2005). Afectación cardíaca en enfermedades sistémicas. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(44), 2885-2889.
- Hochberg, M. C. (1997). Updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 40(9), 1725.
- Hofbauer, L. C., Brueck, C. C., Shanahan, C. M., Schoppet, M., & Dobnig, H. (2007). Vascular calcification and osteoporosis--from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 18(3), 251-259.

- Hofbauer, L. C., Gori, F., Riggs, B. L., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Spelsberg, T. C., et al. (1999). Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: Potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*, *140*(10), 4382-4389.
- Hofbauer, L. C., Neubauer, A., & Heufelder, A. E. (2001). Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: Potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer*, *92*(3), 460-470.
- Hofbauer, L. C., & Schoppet, M. (2004). Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, *292*(4), 490-495.
- Hokanson, J. E., & Austin, M. A. (1996). Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *Journal of Cardiovascular Risk*, *3*(2), 213-219.
- Hooi, J. D., Kester, A. D., Stoffers, H. E., Rinkens, P. E., Knottnerus, J. A., & van Ree, J. W. (2004). Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *Journal of Clinical Epidemiology*, *57*(3), 294-300.
- Houssiau, F. A., Lefebvre, C., Depresseux, G., Lambert, M., Devogelaer, J. P., & Nagant de Deuxchaisnes, C. (1996). Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology*, *35*(3), 244-247.
- Houston, D. K., Cesari, M., Ferrucci, L., Cherubini, A., Maggio, D., Bartali, B., et al. (2007). Association between vitamin D status and physical performance: The InCHIANTI study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *62*(4), 440-446.
- Hyder, J. A., Allison, M. A., Criqui, M. H., & Wright, C. M. (2007). Association between systemic calcified atherosclerosis and bone density. [Asociación entre calcificación sistémica arteriosclerótica y densidad ósea] *Calcified Tissue International*, *80*, 301-306.
- Hyder, J. A., Allison, M. A., Barrett-Connor, E., Detrano, R., Wong, N. D., Sirlin, C., et al. (2010). Bone mineral density and atherosclerosis: The multi-ethnic study of atherosclerosis, abdominal aortic calcium study. *Atherosclerosis*, *209*(1), 283-289.

|

Izumi, K., Mizokami, A., Itai, S., Shima, T., Shigehara, K., Miwa, S., et al. (2012). Increases in bone turnover marker levels at an early phase after starting zoledronic acid predicts skeletal-related events in patients with prostate cancer with bone metastasis. *BJU International*, 109(3), 394-400.

## J

Jablonski, K. L., Chonchol, M., Pierce, G. L., Walker, A. E., & Seals, D. R. (2011). 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension*, 57(1), 63-69.

Janssen, I. (2012). Health care costs of physical inactivity in canadian adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, 37(4), 803-806.

Jeon, Y. K., Lee, J. G., Kim, S. S., Kim, B. H., Kim, S. J., Kim, Y. K., et al. (2011). Association between bone mineral density and metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Endocrine Journal*, 58(2), 87-93.

Jilka, R. L. (2003). Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Medical and Pediatric Oncology*, 41(3), 182-185.

Jimenez, S., Garcia-Criado, M. A., Tassies, D., Reverter, J. C., Cervera, R., Gilabert, M. R., et al. (2005). Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*, 44(6), 756-761.

Johnson, A. E., Gordon, C., Palmer, R. G., & Bacon, P. A. (1995). The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in birmingham, england. relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis and Rheumatism*, 38(4), 551-558.

## K

Kamen, D. L., Cooper, G. S., Bouali, H., Shaftman, S. R., Hollis, B. W., & Gilkeson, G. S. (2006). Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 5(2), 114-117.

Kanis, J. A., & Gluer, C. C. (2000). An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. committee of scientific advisors, international osteoporosis foundation. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the*

- European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 11(3), 192-202.
- Kanis, J. A., Johansson, H., Oden, A., Johnell, O., de Laet, C., Melton III, L. J., et al. (2004). A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 19(6), 893-899.
- Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A., Johansson, H., Eisman, J. A., Fujiwara, S., et al. (2006). The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 17(4), 527-534.
- Kawaguchi, J., Mee, P. J., & Smith, A. G. (2005). Osteogenic and chondrogenic differentiation of embryonic stem cells in response to specific growth factors. *Bone*, 36(5), 758-769.
- Kestenbaum, B., Katz, R., de Boer, I., Hoofnagle, A., Sarnak, M. J., Shlipak, M. G., et al. (2011). Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(14), 1433-1441.
- Khosla, S. (2001). Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*, 142(12), 5050-5055.
- Khosla, S. (2002). Leptin-central or peripheral to the regulation of bone metabolism? *Endocrinology*, 143(11), 4161-4164.
- Kim, D. H., Sabour, S., Sagar, U. N., Adams, S., & Whellan, D. J. (2008). Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the national health and nutrition examination survey 2001 to 2004). *The American Journal of Cardiology*, 102(11), 1540-1544.
- Kim, J., Min, J. K., Park, J. A., Doh, H. J., Choi, Y. S., Rho, J., et al. (2010). Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand is a novel inducer of tissue factor in macrophages. *Circulation Research*, 107(7), 871-876.
- Kipen, Y., Buchbinder, R., Forbes, A., Strauss, B., Littlejohn, G., & Morand, E. (1997). Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. *The Journal of Rheumatology*, 24(10), 1922-1929.
- Kiss, E., Soltesz, P., Der, H., Kocsis, Z., Tarr, T., Bhattoa, H., et al. (2006). Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *Journal of Autoimmunity*, 27(4), 211-217.
- Kurnatowska, I., Grzelak, P., Kaczmarska, M., Stefanczyk, L., & Nowicki, M. (2011). Serum



osteoprotegerin is a predictor of progression of atherosclerosis and coronary calcification in hemodialysis patients. *Nephron.Clinical Practice*, 117(4), c297-304.

Kivin, J. T., Patel, A. R., Sliney, K. A., Pandian, N. G., Rand, W. M., Udelson, J. E., et al. (2001). Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(7), 1843-1849.

## L

Lakshminarayanan, S., Walsh, S., Mohanraj, M., & Rothfield, N. (2001). Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 28(1), 102-108.

Langub, M. C., Monier-Faugere, M. C., Qi, Q., Geng, Z., Koszewski, N. J., & Malluche, H. H. (2001). Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide type 1 receptor in human bone. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 16(3), 448-456.

Law, M. R., & Hackshaw, A. K. (1997). A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: Recognition of a major effect. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 315(7112), 841-846.

Lawrenz, B., Henes, J., Henes, M., Neunhoeffler, E., Schmalzing, M., Fehm, T., et al. (2011). Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: Evaluation by using anti-muellerian hormone. *Lupus*, 20(11), 1193-1197.

Li, C., Engstrom, G., Berglund, G., Janzon, L., & Hedblad, B. (2008). Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 26(3), 297-303.

Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135-1143.

Lieb, W., Gona, P., Larson, M. G., Massaro, J. M., Lipinska, I., Keaney, J. F., Jr, et al. (2010). Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: Clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(9), 1849-1854.

- Liu, C., Walter, T. S., Huang, P., Zhang, S., Zhu, X., Wu, Y., et al. (2010). Structural and functional insights of RANKL-RANK interaction and signaling. *J Immunol.*, 184(12), 6910.
- Lobos, J. M., Royo-Bordonada, M. Á., Brotons, C., Álvarez-Sala, L., Armario, P., Maiques, A., et al. (2009). Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. adaptación española del CEIPC 2008. *Revista Clínica Española*, 209(6), 279-302.
- Lochmuller, E. M., Eckstein, F., Kaiser, D., Zeller, J. B., Landgraf, J., Putz, R., et al. (1998). Prediction of vertebral failure loads from spinal and femoral dual-energy X-ray absorptiometry, and calcaneal ultrasound: An in situ analysis with intact soft tissues. *Bone*, 23(5), 417-424.
- London, G. M., Guerin, A. P., Verbeke, F. H., Pannier, B., Boutouyrie, P., Marchais, S. J., et al. (2007). Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: Potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 18(2), 613-620.
- Looker, A. C., Johnston, C. C., Jr, Wahner, H. W., Dunn, W. L., Calvo, M. S., Harris, T. B., et al. (1995). Prevalence of low femoral bone density in older U.S. women from NHANES III. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 10(5), 796-802.
- Lopez-Robles, C., Rios-Fernandez, R., Callejas-Rubio, J., & Ortego-Centeno, N. (2010). Vitamin D deficiency in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus in the south of Spain. *Lupus*,
- Lorenz, M. W., Markus, H. S., Bots, M. L., Rosvall, M., & Sitzer, M. (2007). Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 115(4), 459-467.

## M

- Mak, A., Ling, L. H., Ho, R. C., Gong, L., Cheak, A. A., Yee, H., et al. (2011). Lumbar spine bone mineral density predicts endothelial reactivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29(2), 261-268.
- Makovey, J., Chen, J. S., Hayward, C., Williams, F. M., & Sambrook, P. N. (2009). Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone*, 44(2), 208-213.
- Maksimovic, M., Vlajinac, H., Radak, D., Marinkovic, J., & Jorga, J. (2012). Relationship between

- high-sensitivity C-reactive protein and risk factors in patients with peripheral arterial disease : A cross-sectional study. *Angiology*,
- Malik, I., Danesh, J., Whincup, P., Bhatia, V., Papacosta, O., Walker, M., et al. (2001). Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: A prospective study and meta-analysis. *Lancet*, 358(9286), 971-976.
- Manolagas, S. C. (2000). Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 21(2), 115-137.
- Manolagas, S. C. (2010). From estrogen-centric to aging and oxidative stress: A revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 31(3), 266-300.
- Manzi, S., Meilahn, E. N., Rairie, J. E., Conte, C. G., Medsger, T. A., Jr, Jansen-McWilliams, L., et al. (1997). Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the framingham study. *American Journal of Epidemiology*, 145(5), 408-415.
- Manzi, S., Selzer, F., Sutton-Tyrrell, K., Fitzgerald, S. G., Rairie, J. E., Tracy, R. P., et al. (1999). Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 42(1), 51-60.
- Maresca, G., Di Blasio, A., Marchioli, R., & Di Minno, G. (1999). Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: An update. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(6), 1368-1377.
- Marshall, D., Johnell, O., & Wedel, H. (1996). Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 312(7041), 1254-1259.
- Martins, D., Wolf, M., Pan, D., Zadshir, A., Tareen, N., Thadhani, R., et al. (2007). Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the united states: Data from the third national health and nutrition examination survey. *Archives of Internal Medicine*, 167(11), 1159-1165.
- Masugata, H., Senda, S., Inukai, M., Murao, K., Hosomi, N., Iwado, Y., et al. (2011). Association between bone mineral density and arterial stiffness in hypertensive patients. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 223(2), 85-90.

- Mendoza-Pinto, C., Garcia-Carrasco, M., Sandoval-Cruz, H., Escarcega, R. O., Jimenez-Hernandez, M., Etchegaray-Morales, I., et al. (2009). Risks factors for low bone mineral density in premenopausal mexican women with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 28(1), 65-70.
- Mody, G. M., Parag, K. B., Nathoo, B. C., Pudifin, D. J., Duursma, J., & Seedat, Y. K. (1994). High mortality with systemic lupus erythematosus in hospitalized african blacks. *British Journal of Rheumatology*, 33(12), 1151-1153.
- Mok, C. C., Birmingham, D. J., Leung, H. W., Hebert, L. A., Song, H., & Rovin, B. H. (2012). Vitamin D levels in chinese patients with systemic lupus erythematosus: Relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51(4), 644-652.
- Mok, C. C., Ho, L. Y., Cheung, M. Y., Yu, K. L., & To, C. H. (2009). Effect of disease activity and damage on quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: A 2-year prospective study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 38(2), 121-127.
- Mok, C. C., Mak, A., & Ma, K. M. (2005). Bone mineral density in postmenopausal chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 14(2), 106-112.
- Momohara, S., Okamoto, H., Yago, T., Furuya, T., Nanke, Y., Kotake, S., et al. (2005). The study of bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology / the Japan Rheumatism Association*, 15(6), 410-414.
- Montagnana, M., Lippi, G., Danese, E., & Guidi, G. C. (2012). The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease. *Annals of Medicine*,
- Muñoz Torres, M., Alonso, G., & Mezquita Raya, P. (2003). Prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Endocrinología y Nutrición*, 50(1), 1-7.
- Munoz-Ortego, J., Torrente-Segarra, V., Prieto-Alhambra, D., Salman-Monte, T. C., & Carbonell-Abello, J. (2012). Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in non-supplemented women with systemic lupus erythematosus in the mediterranean region: A cohort study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 41(6), 472-475.
- Muñoz-Torres, M., de la Higuera, M., Fernández-García, D., Alonso, G., & Reyes, R. (2005). Densitometría ósea: Indicaciones e interpretación. *Endocrinología y Nutrición*, 52(5), 224-227.

## N

- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). (2002). 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) final report. *Circulation*, *106*(25), 3143-3421.
- National Osteoporosis Foundation: Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
- Naves, M., Diaz-Lopez, J. B., Gomez, C., Rodriguez-Rebollar, A., & Cannata-Andia, J. B. (2005). Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female spanish population older than 50. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, *16*(12), 2013-2017.
- Naves, M., Diaz-Lopez, J. B., Gomez, C., Rodriguez-Rebollar, A., Serrano-Arias, M., & Cannata-Andia, J. B. (2005). Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected spanish population. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, *16*(6), 603-609.
- Naves, M., Rodriguez-Garcia, M., Diaz-Lopez, J. B., Gomez-Alonso, C., & Cannata-Andia, J. B. (2008). Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, *19*(8), 1161-1166.
- Newman, A. B., Siscovick, D. S., Manolio, T. A., Polak, J., Fried, L. P., Borhani, N. O., et al. (1993). Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study. cardiovascular heart study (CHS) collaborative research group. *Circulation*, *88*(3), 837-845.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, *285*(6), 785-795.

- NIH consensus panel. (1993). Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *The American Journal of Medicine*, 94(6), 646-650.
- Nikpour, M., Harvey, P. J., Ibanez, D., Gladman, D. D., & Urowitz, M. B. (2012). High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(9), 3052-3053.
- Nikpour, M., Urowitz, M. B., & Gladman, D. D. (2005). Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 31(2), 329-54, vii-viii.
- Nolla, J. M. (2008). Osteoporosis en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Revista Española De Enfermedades Metabólicas Óseas*, 17(2), 25-32.
- Nuche-Berenguer, B., Moreno, P., Esbrit, P., Dapia, S., Caeiro, J. R., Cancelas, J., et al. (2009). Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states. *Calcified Tissue International*, 84(6), 453-461.
- Nussinovitch, U., & Shoenfeld, Y. (2011). Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: Myth or reality. *Autoimmunity Reviews*, 10(5), 259-266.
- Nuzzo, V., de Milita, A. M., Ferraro, T., Monaco, A., Florio, E., Miano, P., et al. (2009). Analysis of skeletal status by quantitative ultrasonometry in a cohort of postmenopausal women with high blood cholesterol without documented osteoporosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 35(5), 717-722.

## O

- O'Leary, D. H., Polak, J. F., Kronmal, R. A., Manolio, T. A., Burke, G. L., & Wolfson, S. K., Jr. (1999). Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. cardiovascular health study collaborative research group. *The New England Journal of Medicine*, 340(1), 14-22.

## P

- Papadopouli, A. E., Klonaris, C. N., & Theocharis, S. E. (2008). Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature. [Papel del eje OPG/RANKL/RANK en la vaculatura] *Histology and Histopathology*, 23, 497-506.

- Parfitt, A. M. (2002). Targeted and nontargeted bone remodeling: Relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone*, *30*(1), 5-7.
- Parhami, F., Morrow, A. D., Balucan, J., Leitinger, N., Watson, A. D., Tintut, Y., et al. (1997). Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *17*(4), 680-687.
- Pavalko, F. M., Norvell, S. M., Burr, D. B., Turner, C. H., Duncan, R. L., & Bidwell, J. P. (2003). A model for mechanotransduction in bone cells: The load-bearing mechanosomes. *Journal of Cellular Biochemistry*, *88*(1), 104-112.
- Persy, V., De Broe, M., & Ketteler, M. (2006). Bisphosphonates prevent experimental vascular calcification: Treat the bone to cure the vessels? *Kidney International*, *70*(9), 1537-1538.
- Petri, M. (2006). Systemic lupus erythematosus: 2006 update. [Lupus eritematoso sistémico: puesta al día 2006] *Journal of Clinical Rheumatology : Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, *12*(1), 37-40.
- Petri, M., Lakatta, C., Magder, L., & Goldman, D. (1994). Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: A longitudinal data analysis. *The American Journal of Medicine*, *96*(3), 254-259.
- Petri, M., Perez-Gutthann, S., Spence, D., & Hochberg, M. C. (1992). Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *The American Journal of Medicine*, *93*(5), 513-519.
- Petri, M., Spence, D., Bone, L. R., & Hochberg, M. C. (1992). Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins lupus cohort: Prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine*, *71*(5), 291-302.
- Pilz, S., Dobnig, H., Fischer, J. E., Wellnitz, B., Seelhorst, U., Boehm, B. O., et al. (2008). Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *39*(9), 2611-2613.
- Pineau, C. A., Urowitz, M. B., Fortin, P. J., Ibanez, D., & Gladman, D. D. (2004). Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: Factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus*, *13*(6), 436-441.

- Polak, J. F., Pencina, M. J., Pencina, K. M., O'Donnell, C. J., Wolf, P. A., & D'Agostino RB, S. (2011). Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*, 365(3), 213-221.
- Pons-Estel, G. J., Alarcon, G. S., Scofield, L., Reinlib, L., & Cooper, G. S. (2010). Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. [Entendiendo la epidemiología y progresión del lupus eritematoso sistémico] *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(4), 257-268.
- Poole, K. E., Loveridge, N., Barker, P. J., Halsall, D. J., Rose, C., Reeve, J., et al. (2006). Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 37(1), 243-245.

## R

- Ramsey-Goldman, R., & Manzi, S. (2001). Association of osteoporosis and cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. [Asociación de osteoporosis y enfermedades cardiovasculares en mujeres con lupus eritematoso sistémico] *Arthritis and Rheumatism*, 44(10), 2338.
- Ramsey-Goldman, R., Dunn, J. E., Huang, C. F., Dunlop, D., Rairie, J. E., Fitzgerald, S., et al. (1999). Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with united states population data. *Arthritis and Rheumatism*, 42(5), 882-890.
- Ravenell, R. L., Kamen, D. L., Spence, J. D., Hollis, B. W., Fleury, T. J., Janech, M. G., et al. (2012). Premature atherosclerosis is associated with hypovitaminosis D and angiotensin-converting enzyme inhibitor non-use in lupus patients. *The American Journal of the Medical Sciences*,
- Redlich, K., Ziegler, S., Kiener, H. P., Spitzauer, S., Stohlawetz, P., Bernecker, P., et al. (2000). Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59(4), 308-310.
- Resnick, H. E., Lindsay, R. S., McDermott, M. M., Devereux, R. B., Jones, K. L., Fabsitz, R. R., et al. (2004). Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: The strong heart study. *Circulation*, 109(6), 733-739.
- Reveille, J. D., Bartolucci, A., & Alarcon, G. S. (1990). Prognosis in systemic lupus erythematosus. negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis and Rheumatism*, 33(1), 37-48.



- Reynolds, J. A., Haque, S., Berry, J. L., Pemberton, P., Teh, L. S., Ho, P., et al. (2012). 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51(3), 544-551.
- Ribeiro, G. G., Bonfa, E., Sasdeli-Neto, R., Abe, J., Caparbo, V. F., Borba, E. F., et al. (2010). Premature coronary artery calcification is associated with disease duration and bone mineral density in young female systemic lupus erythematosus patients. [La calcificación coronaria prematura se asocia con la duración de la enfermedad y la densidad mineral ósea en mujeres con lupus eritematoso sistémico] *Lupus*, 19(1), 27-33.
- Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Buring, J. E., & Rifai, N. (2000). C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *The New England Journal of Medicine*, 342(12), 836-843.
- Ridker, P. M., & Morrow, D. A. (2003). C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiology Clinics*, 21(3), 315-325.
- Riggs, B. L., Khosla, S., & Melton, L. J., 3rd. (2002). Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Reviews*, 23(3), 279-302.
- Rodgers, A., Ezzati, M., Vander Hoorn, S., Lopez, A. D., Lin, R. B., Murray, C. J., et al. (2004). Distribution of major health risks: Findings from the global burden of disease study. *PLoS Medicine*, 1(1), e27.
- Rogers, A., & Eastell, R. (2005). Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: Clinical utility in metabolic bone disease assessment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(11), 6323-6331.
- Roman, M. J., Shanker, B. A., Davis, A., Lockshin, M. D., Sammaritano, L., Simantov, R., et al. (2003). Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, 349(25), 2399-2406.
- Rosen, C. J. (2005). Clinical practice. postmenopausal osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 353(6), 595-603.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 340(2), 115-126.
- Roux, C., Garnero, P., Thomas, T., Sabatier, J. P., Orcel, P., Audran, M., et al. (2005). Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis.

*Joint, Bone, Spine : Revue Du Rhumatisme*, 72(1), 26-31.

Rozas Moreno, P., Reyes Garcia, R., Garcia-Martin, A., Varsavsky, M., Garcia-Salcedo, J. A., & Munoz-Torres, M. (2013). Serum osteoprotegerin: Bone or cardiovascular marker in type 2 diabetes males? *Journal of Endocrinological Investigation*, 36(1), 16-20.

Rubiés-Prat, J. (2005). Factores de riesgo cardiovascular. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(38), 2506-2513.

Ruiz-Irastorza, G., Egurbide, M. V., Olivares, N., Martinez-Berriotxoa, A., & Aguirre, C. (2008). Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: Prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford, England)*, 47(6), 920-923.

## S

Sabio, J. M., Vargas-Hitos, J., Zamora-Pasadas, M., Mediavilla, J. D., Navarrete, N., Ramirez, A., et al. (2009). Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 36(10), 2204-2211.

Sabio, J. M., Vargas-Hitos, J. A., Navarrete, N., Hidalgo-Tenorio, C., Jimenez-Alonso, J., & Grupo Lupus Virgen de las Nieves. (2010). Effects of low or medium-dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 28(4), 483-489.

Sakthiswary, R., & Raymond, A. A. (2013). The clinical significance of vitamin d in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *PloS One*, 8(1), e55275.

Sanchez Cano, D., Ruiz-Villaverde, R., Olvera Porcel, M. C., Callejas Rubio, J. L., Perez, C. C., Garcia, M. G., et al. (2011). Evaluation of bone mineral density, bone turnover markers, the OPG/RANKL system and sTNF-RI in crohn's disease. [Valoracion de la densidad mineral osea, marcadores de remodelado oseo, el sistema OPG/RANKL y el sTNF-RI en la enfermedad de Crohn] *Gastroenterologia y Hepatologia*, 34(1), 3-9.

Sandberg, W. J., Yndestad, A., Oie, E., Smith, C., Ueland, T., Ovchinnikova, O., et al. (2006). Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: Possible role in plaque destabilization. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(4), 857-863.

Sans, S., Fitzgerald, A. P., Royo, D., Conroy, R., & Graham, I. (2007). Calibración de la tabla SCORE

- de riesgo cardiovascular para España. *Revista Española De Cardiología*, 60(5), 476-485.
- Sattler, A., Schoppet, M., Schaefer, J., & Hofbauer, L. C. (2004). Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease. [Nuevos aspectos del RANK ligando y la Osteoprotegerina en osteoporosis y Enf. Vasculares] *Calcified Tissue International*, 74, 103-106.
- Sazliyan, S., Mohd Shahrir, M. S., Kong, C. T., Tan, H. J., Hamidon, B. B., & Azmi, M. T. (2011a). Implications of immunosuppressive agents in cardiovascular risks and carotid intima media thickness among lupus nephritis patients. *Lupus*, 20(12), 1260-1266.
- Sazliyan, S., Mohd Shahrir, M. S., Kong, N. C., Tan, H. J., Hamidon, B. B., & Azmi, M. T. (2011b). Thickened carotid intima media thickness and carotid atherosclerosis among lupus nephritis patients: The role of traditional and lupus-specific factors. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 14(3), 267-275.
- Schwetz, V., Pieber, T., & Obermayer-Pietsch, B. (2012). The endocrine role of the skeleton: Background and clinical evidence. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 166(6), 959-967.
- Seeman, E. (1995). The dilemma of osteoporosis in men. *The American Journal of Medicine*, 98(2A), 76S-88S.
- Sella, E. M., Sato, E. I., Leite, W. A., Oliveira Filho, J. A., & Barbieri, A. (2003). Myocardial perfusion scintigraphy and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(11), 1066-1070.
- Semba, R. D., Houston, D. K., Bandinelli, S., Sun, K., Cherubini, A., Cappola, A. R., et al. (2010). Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(2), 203-209.
- Shang, Q., Tam, L. S., Li, E. K., Yip, G. W., & Yu, C. M. (2008). Increased arterial stiffness correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 17(12), 1096-1102.
- Shatrov, V. A., Sumbayev, V. V., Zhou, J., & Brune, B. (2003). Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) triggers hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) accumulation via redox-dependent mechanisms. *Blood*, 101(12), 4847-4849.
- Shenoy, S., Dhawan, N., & Sandhu, J. S. (2012). Effect of exercise program and calcium supplements on low bone mass among young Indian women- A comparative study. *Asian*

- Journal of Sports Medicine*, 3(3), 193-199.
- Shishehbor, M. H., & Bhatt, D. L. (2004). Inflammation and atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 6(2), 131-139.
- Simonet, W. S., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Kelley, M., Chang, M. S., Luthy, R., et al. (1997). Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89(2), 309-319.
- Somers, E. C., Zhao, W., Lewis, E. E., Wang, L., Wing, J. J., Sundaram, B., et al. (2012). Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PloS One*, 7(5), e37000.
- Sornay-Rendu, E., Munoz, F., Duboeuf, F., & Delmas, P. D. (2005). Rate of forearm bone loss is associated with an increased risk of fracture independently of bone mass in postmenopausal women: The OFELY study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 20(11), 1929-1935.
- Sosa Henríquez, M., & Díez Pérez, A. (2009). Osteoporosis. concepto. etiopatogenia. clínica. *Revista Clínica Española*, 209(Supplement 1), 3-9.
- Souto, M. I., Coelho, A., Guo, C., Mendonca, L. M., Pinheiro, M. F., Papi, J. A., et al. (2012). The prevalence of low bone mineral density in brazilian patients with systemic lupus erythematosus and its relationship with the disease damage index and other associated factors. *Journal of Clinical Densitometry : The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 15(3), 320-327.
- Spence, J. D. (2006). Technology insight: Ultrasound measurement of carotid plaque--patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nature Clinical Practice.Neurology*, 2(11), 611-619.
- Steffel, J., Luscher, T. F., & Tanner, F. C. (2006). Tissue factor in cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation*, 113(5), 722-731.
- Stepan, J. J. (2003). Clinical utility of bone markers in the evaluation and follow-up of osteoporotic patients: Why are the markers poorly accepted by clinicians? *Journal of Endocrinological Investigation*, 26(5), 458-463.
- Sunita, P., & Pattanayak, S. P. (2011). Phytoestrogens in postmenopausal indications: A theoretical perspective. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 41-47.

- Symmons, D. P., & Gabriel, S. E. (2011). Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nature Reviews.Rheumatology*, 7(7), 399-408.
- Szklarska, A., & Lipowicz, A. (2012). BMI, hypertension and low bone mineral density in adult men and women. *Homo : Internationale Zeitschrift Fur Die Vergleichende Forschung Am Menschen*, 63(4), 282-291.
- Szodoray, P., Tarr, T., Bazso, A., Poor, G., Szegedi, G., & Kiss, E. (2011). The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: Data from a single centre registry in hungary. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 40(2), 122-126.
- Szulc, P., Samelson, E. J., Kiel, D. P., & Delmas, P. D. (2009). Increased bone resorption is associated with increased risk of cardiovascular events in men: The MINOS study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 24(12), 2023-2031.

## T

- Tarcin, O., Yavuz, D. G., Ozben, B., Telli, A., Ogunc, A. V., Yuksel, M., et al. (2009). Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(10), 4023-4030.
- Telles, R. W., Lanna, C. C. D., Ferreira, G. A., Souza, A. J., Navarro, T. P., & Ribeiro, A. L. (2008). Carotid atherosclerotic alterations in systemic lupus erythematosus patients treated at a brazilian university settin. [Alteraciones arterioscleróticas carotídeas en pacientes con LES tratados en la Universidad de Brasil] *Lupus*, 17, 105-113.
- Telles, R. W., Lanna, C. C., Souza, F. L., Rodrigues, L. A., Reis, R. C., & Ribeiro, A. L. (2013). Causes and predictors of death in brazilian lupus patients. *Rheumatology International*, 33(2), 467-473.
- Theodoridou, A., Bento, L., D'Cruz, D. P., Khamashta, M. A., & Hughes, G. R. (2003). Prevalence and associations of an abnormal ankle-brachial index in systemic lupus erythematosus: A pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(12), 1199-1203.
- Tintut, Y., Morony, S., & Demer, L. L. (2004). Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(2), e6-10.
- Tolozá, S. M., Cole, D. E., Gladman, D. D., Ibanez, D., & Urowitz, M. B. (2010). Vitamin D

- insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*, 19(1), 13-19.
- Touboul, P. J., Hennerici, M. G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., et al. (2007). Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). an update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium, 13th and 15th european stroke conferences, mannheim, germany, 2004, and brussels, belgium, 2006. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 23(1), 75-80.
- Trouvin, A. P., & Goeb, V. (2010). Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: Maintaining the balance to prevent bone loss. *Clinical Interventions in Aging*, 5, 345-354.
- Turesson, C., McClelland, R. L., Christianson, T. J., & Matteson, E. L. (2007). Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(1), 70-75.
- Turrión Nieves, A. I., Martín Holguera, R., Sánchez Atrio, A. I., Pérez Gómez, A., & Cuende Quintana, E. (2009). Conectivopatías. concepto. clasificación. formas clínicas. lupus eritematoso sistémico (I). concepto. etiopatogenia. clasificación. epidemiología. manifestaciones clínicas. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(32), 2117-2127.

## U

- Urowitz, M. B., Bookman, A. A., Koehler, B. E., Gordon, D. A., Smythe, H. A., & Ogryzlo, M. A. (1976). The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *The American Journal of Medicine*, 60(2), 221-225.
- Urowitz, M. B., Gladman, D., Ibanez, D., Bae, S. C., Sanchez-Guerrero, J., Gordon, C., et al. (2010). Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 62(6), 881-887.
- Urowitz, M. B., Gladman, D., Ibanez, D., Fortin, P., Sanchez-Guerrero, J., Bae, S., et al. (2008). Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: Data from an international inception cohort. *Arthritis and Rheumatism*, 59(2), 176-180.
- Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Abu-Shakra, M., & Farewell, V. T. (1997). Mortality studies in systemic lupus erythematosus. results from a single center. III. improved survival over 24

years. *The Journal of Rheumatology*, 24(6), 1061-1065.

Urowitz, M. B., Ibanez, D., & Gladman, D. D. (2007). Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: Prevalence and risk factors. *The Journal of Rheumatology*, 34(1), 70-75.

## V

Valero Díaz de la Madrid, C., & González Macías, J. (2004). Osteoporosis y arterioesclerosis. *Rev Esp Enf Metab*, 13, 34-45.

Van der Meer, I. M., Bots, M. L., Hofman, A., del Sol, A. I., van der Kuip, D. A., & Witteman, J. C. (2004). Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: The rotterdam study. *Circulation*, 109(9), 1089-1094.

Van Staa, T. P., Leufkens, H. G., Abenhaim, L., Zhang, B., & Cooper, C. (2000). Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 15(6), 993-1000.

Vashishth, D., Gibson, G. J., Khoury, J. I., Schaffler, M. B., Kimura, J., & Fyhrie, D. P. (2001). Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone*, 28(2), 195-201.

Veeranna, V., Zalawadiya, S. K., Niraj, A., Pradhan, J., Ference, B., Burack, R. C., et al. (2011). Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(10), 1025-1033.

Venuraju, S. M., Yerramasu, A., Corder, R., & Lahiri, A. (2010). Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(19), 2049-2061.

## W

Wang, T. J., Pencina, M. J., Booth, S. L., Jacques, P. F., Ingelsson, E., Lanier, K., et al. (2008). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 117(4), 503-511.

Warburton, D. E., Charlesworth, S., Ivey, A., Nettlefold, L., & Bredin, S. S. (2010). A systematic review of the evidence for canada's physical activity guidelines for adults. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 7, 39.

- Ward, K. D., & Klesges, R. C. (2001). A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcified Tissue International*, 68(5), 259-270.
- Weatherley, B. D., Nelson, J. J., Heiss, G., Chambless, L. E., Sharrett, A. R., Nieto, F. J., et al. (2007). The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovascular Disorders*, 7, 3.
- Williams, J. P., Blair, H. C., McDonald, J. M., McKenna, M. A., Jordan, S. E., Williford, J., et al. (1997). Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 235(3), 646-651.
- Wilson, P. W., Pencina, M., Jacques, P., Selhub, J., D'Agostino, R. S., & O'Donnell, C. J. (2008). C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the framingham heart study. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*, 1(2), 92-97.
- World Health Organization. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. report of a WHO study group. *World Health Organization Technical Report Series*, 843, 1-129.
- Wu, P. W., Rhew, E. Y., Dyer, A. R., Dunlop, D. D., Langman, C. B., Price, H., et al. (2009). 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 61(10), 1387-1395.

## X

- Xiang, G., Xiang, L., Xiang, L., Wang, H., & Dong, J. (2012). Change of plasma osteoprotegerin and its association with endothelial dysfunction before and after exercise in hashimoto's thyroiditis with euthyroidism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 120(9), 529-534.
- Xiang, G. D., Xu, L., Zhao, L. S., Yue, L., & Hou, J. (2006). The relationship between plasma osteoprotegerin and endothelium-dependent arterial dilation in type 2 diabetes. *Diabetes*, 55(7), 2126-2131.



## Y

- Yano, K., Tsuda, E., Washida, N., Kobayashi, F., Goto, M., Harada, A., et al. (1999). Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: Increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 14(4), 518-527.
- Yeap, S. S., Othman, A. Z., Zain, A. A., & Chan, S. P. (2012). Vitamin D levels: Its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 15(1), 17-24.
- Yeboah, J., Folsom, A. R., Burke, G. L., Johnson, C., Polak, J. F., Post, W., et al. (2009). Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*, 120(6), 502-509.
- Yesil, Y., Ulger, Z., Halil, M., Halacli, B., Yavuz, B. B., Yesil, N. K., et al. (2011). Coexistence of osteoporosis (OP) and coronary artery disease (CAD) in the elderly: It is not just a by chance event. *Archives of Gerontology and Geriatrics*,
- Yezerka, I., Hernández Hernández, J., Olmos Martínez, J. M., & González Macías, J. (2011). Dislipemia y metabolismo óseo.¿Un vínculo común de la osteoporosis y la aterosclerosis? *Rev Osteoporos Metab Miner*, 3(1), 41-50.
- Yiu, Y. F., Chan, Y. H., Yiu, K. H., Siu, C. W., Li, S. W., Wong, L. Y., et al. (2011). Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(5), E830-5.

## Z

- Zaidi, M., Blair, H. C., Moonga, B. S., Abe, E., & Huang, C. L. (2003). Osteoclastogenesis, bone resorption, and osteoclast-based therapeutics. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 18(4), 599-609.
- Zaidi, M., Moonga, B. S., & Abe, E. (2002). Calcitonin and bone formation: A knockout full of

- surprises. *The Journal of Clinical Investigation*, 110(12), 1769-1771.
- Zhang, C. Y., Lu, L. J., Li, F. H., Li, H. L., Gu, Y. Y., Chen, S. L., et al. (2009). Evaluation of risk factors that contribute to high prevalence of premature atherosclerosis in chinese premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Journal of Clinical Rheumatology : Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 15(3), 111-116.
- Zhao, L. J., Jiang, H., Papasian, C. J., Maulik, D., Drees, B., Hamilton, J., et al. (2008). Correlation of obesity and osteoporosis: Effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 23(1), 17-29.
- Zittermann, A., Schleithoff, S. S., & Koerfer, R. (2005). Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *The British Journal of Nutrition*, 94(4), 483-492.



## 8. RESUMEN



## 8. RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) han experimentado un aumento en la supervivencia debido, en parte, a la mejora de los tratamientos y a un conocimiento más aproximado de los mecanismos etiopatogénicos implicados en su desarrollo. Esta mejora de la supervivencia ha puesto de manifiesto la presencia de problemas de salud que se asocian al LES de forma más prevalente que en la población general, como son las enfermedades cardiovasculares y la pérdida de masa ósea. La arterioclerosis subclínica se ha erigido como marcador de riesgo y precursor de las enfermedades cardiovasculares y puede contribuir a un diagnóstico precoz y un abordaje terapéutico multidisciplinar contribuyendo a la mejora de la calidad de vida de éstos pacientes.

En las últimas décadas, se ha puesto de manifiesto que si bien los pacientes con LES acumulan más factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares o baja masa ósea, esto no explica exclusivamente el aumento de la incidencia y se postula que hay mecanismos subyacentes a la propia enfermedad que podrían contribuir al desarrollo de las mismas.

### OBJETIVOS

Determinar la prevalencia de arteriosclerosis subclínica y baja masa ósea en los pacientes con LES de nuestro entorno y analizar las posibles relaciones entre la arteriosclerosis subclínica y la baja masa ósea y los mecanismos intrínsecos a la propia enfermedad que podrían contribuir al desarrollo de las mismas.

### PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional analítico de tipo transversal. Se realizó un muestreo consecutivo de pacientes atendidos en la consulta de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y

Sistémicas del Hospital Universitario San Cecilio. Los pacientes debían cumplir los criterios de inclusión: diagnóstico de LES (en base a los criterios de clasificación de la American College Rheumatology de 1997; ser mayores de 18 años y menores de 70 años; Aceptar y firmar el consentimiento informado. Se incluyeron en el estudio un total de 78 pacientes de los cuales dos no completaron el estudio por cambio de domicilio. Se recogieron variables clínico-demográficas, parámetros analíticos en relación con la actividad de la enfermedad (SLEDAI, SLICC, PCR, C3, C4...), marcadores del metabolismo mineral (parámetros de formación/resorción y reguladores del remodelado óseo, niveles de vitamina D, calcio y fósforo...), se analizó la presencia de arteriosclerosis subclínica (presencia de placas arterioscleróticas, espesor íntima-medio carotídeo (EIMC), velocidad de flujo dependiente de endotelio en arteria braquial e índice tobillo-brazo (ITB)), se determinó la presencia de baja masa ósea en función del z-score de cuello de fémur y columna lumbar medidos mediante DXA. El análisis estadístico se realizó mediante el programa STATA versión 10.0 (StataCorp LP College Station, TX, EEUU).

## RESULTADOS

Los pacientes de nuestra muestra fueron principalmente mujeres en edad fértil. Eran fumadores el 30%, presentaban antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular en el 22% de los casos, el 22% era hipertenso y un 25% presentaba dislipemia. El 8% estaba diagnosticado de diabetes. En nuestra muestra 6 pacientes (7,89%) tenían enfermedad cerebrovascular y ningún paciente había sufrido un episodio isquémico coronario. Del total de la muestra un 34% (26/76) presentaba un ITB patológico (<1). El 73% presentaban un EIMC inferior a 0,8mm, y por tanto normal, el 25% entre 0,81 y 1,2mm compatible con arteriosclerosis carotídea y 1 paciente (1,31%) mostraba un EIMC superior a 1,2mm (compatible con placa establecida). Con respecto a la hipovitaminosis D un 60% de los pacientes presenta unas cifras de vitamina D por debajo de los niveles recomendados (20ng/ml), además un 17% mostraba niveles de vitamina D muy deficientes (< 10ng/ml); y esto a pesar de que el 67% de los pacientes de nuestra muestra estaba en tratamiento con calcio y vitamina D.

En el análisis multivariante las variables que se relacionaron de forma independiente con el EIMC fueron: el percentil 75 de la edad, el z-score de cadera y el hecho de tener antecedentes familiares

de enfermedad cardiovascular ( $p= 0,008$ ;  $p=0,04$ ;  $p=0,047$  respectivamente). Las variables que se relacionaron de manera independiente con ITB fueron índice de masa corporal (IMC) ( $p= 0,003$ ) y presión de pulso ( $p=0,039$ ). Las variables que se relacionaron de forma independiente con VDFB fueron: menopausia ( $p= 0,063$ ), z-score de columna lumbar ( $p= 0,047$ ), vitamina D ( $p= 0,057$ ) y tratamiento con inmunosupresores ( $p= 0,038$ ).

Por otra parte el 40% de los pacientes de nuestra muestra presentaba baja masa ósea (z-score < -1DE), a pesar de que hasta en un 26% estaban en tratamiento con fármacos antirresortivos. No existía relación entre baja masa ósea y consumo de corticoides ( $p=1$ ). Tampoco encontramos relación entre dosis de corticoides actual y baja masa ósea trabecular, cortical y total. En el análisis multivariante el z-score de cuello de fémur se relacionó de forma independiente con EIMC ( $p= 0,019$ ) y con z-score de columna lumbar ( $p=0,000$ ), por su parte el z-score de columna lumbar se relacionó de forma independiente con PCR ( $p= 0,022$ ) y z-score de cuello de fémur ( $0,000$ ). Así mismo, encontramos que existe una relación significativa entre PCR, ITB y z-score de columna lumbar. La PCR podría erigirse como marcador de riesgo, tanto para el desarrollo de procesos arterioscleróticos, como para la pérdida de masa ósea en los pacientes con LES.

## CONCLUSIONES

Los pacientes participantes en nuestro estudio presentaban arteriosclerosis subclínica así como baja masa ósea en mayor medida que la población general. La pérdida de masa ósea era más evidente a nivel de hueso trabecular. La hipovitaminosis D está presente en los pacientes de nuestro estudio en un porcentaje elevado, a pesar de estar en una región soleada del sur de España. En nuestro estudio no hemos encontrado una relación inversa entre baja masa ósea y arteriosclerosis subclínica. Los niveles elevados de PCR se correlacionan con cifras de z-score en columna lumbar más bajas y con cifras de ITB menores. El tratamiento con corticoides a dosis bajas o con fármacos inmunosupresores, podría contribuir a disminuir la arteriosclerosis subclínica.





## 9. ANEXOS



## 9. ANEXOS

### 9.1. Índices

#### 9.1.1. Índice de tablas

Tabla 1: Criterios clasificatorios del LES según la ACR .....	8
Tabla 2: Manifestaciones clínicas en el LES .....	11
Tabla 3 : Definición de la osteoporosis en función del T-Score .....	16
Tabla 4: Factores de riesgo relacionados con baja masa ósea .....	26
Tabla 5: Situaciones Implicadas en la variabilidad de los marcadores de remodelado .....	31
Tabla 6: Factores mayores tradicionales de riesgo cardiovascular .....	42
Tabla 7: Score en función de colesterol total y cociente CT/HDL-C .....	44
Tabla 8: Resumen de las variables empleadas .....	77
Tabla 9: Consumo de fármacos en pacientes con LES .....	88
Tabla 10: Arteriosclerosis Subclínica. ....	91
Tabla 11: Metabolismo mineral .....	93
Tabla 12: Baja masa ósea trabecular y AS .....	94
Tabla 13: Baja masa ósea cortical y AS .....	95
Tabla 14: Baja masa ósea total y AS .....	95
Tabla 15: Arteriosclerosis subclínica y PCR .....	96
Tabla 16: Arteriosclerosis subclínica y homocisteína .....	96
Tabla 17: Arteriosclerosis subclínica y Síndrome metabólico .....	97
Tabla 18: Arteriosclerosis subclínica, ACA y AL positivos .....	97
Tabla 19: Análisis bivariante EIMC .....	98
Tabla 20: Análisis bivariante ITB .....	100
Tabla 21: Análisis bivariante VDFB .....	102
Tabla 22: Análisis multivariante EIMC. ....	103
Tabla 23: Análisis multivariante ITB .....	104
Tabla 24: Análisis multivariante VDF .....	105
Tabla 25: Valores promedio DXA .....	106
Tabla 26: Baja masa ósea (z-score < -1 DE) .....	106
Tabla 27: IMC y Baja masa ósea trabecular .....	108
Tabla 28: IMC y Baja masa ósea cortical .....	108
Tabla 29: IMC y Baja masa ósea total .....	108
Tabla 30: Dosis corticoides y baja m.o. trabecular .....	109
Tabla 31: Dosis corticoides y baja m.o. cortical .....	109
Tabla 32: Dosis corticoides y baja m.o. total .....	109
Tabla 33: Metabolismo mineral, PCR y homocisteína .....	110
Tabla 34: DXA, PCR y homocisteína .....	111
Tabla 35: Comparación de medias de variables de estudio en función de baja masa ósea .....	112
Tabla 36: Análisis bivariante z-score cuello fémur .....	113

Tabla 37: Análisis bivalente z-score columna lumbar .....	114
Tabla 38: Análisis multivariante z-score cuello fémur .....	115
Tabla 39: Análisis multivariante z-score columna lumbar.....	116

### 9.1.2. Índice de figuras

Figura 1: Sistema RANK/RANK-L/OPG .....	22
Figura 2: Factores reguladores de OPG y RANK-L.....	25
Figura 3: Distribución de los valores de z-score de la población general en comparación con la población en riesgo de sufrir fractura. ....	29
Figura 4: Curvas ROC. Fracción verdaderos positivos frente a fracción de falsos positivos. ....	29
Figura 5: Proyección de causas de muerte (2004, 2015, 2030) en función de los ingresos económicos. De Beaglehole et al 2008.....	39
Figura 6: Crecimiento exponencial del riesgo cardiovascular al acumular FRV clásicos. Extraídas de Rubiés Prat 2005 .....	43
Figura 7: Crecimiento exponencial del riesgo cardiovascular al acumular FRV clásicos. Extraídas de Rubiés Prat 2005 .....	43

### 9.1.3. Índice de gráficos

Gráfico 1: Vitamina D y enfermedad cardiovascular (MGP-1= matriz extracelular ósea) .....	57
Gráfico 2: Comparación consumo de antirresortivos y calcio/vitD en pacientes mayores y menores de 45 años.....	89
Gráfico 3: Distribución de los pacientes en función del IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) .....	90
Gráfico 4: Presencia de FRV clásicos en los pacientes con LES de este estudio .....	90
Gráfico 5: Distribución del EIMC de los pacientes con LES de nuestro estudio. ....	92
Gráfico 6: Niveles de vitamina D .....	107

### 9.1.4. Índice de ecuaciones

Ecuación 1: Fórmula del t-score .....	27
Ecuación 2: Fórmula del z-score.....	28
Ecuación 3: Fórmula del VDFB .....	48
Ecuación 4: Fórmula del VDNTG .....	48

## 9.2. Glosario de terminos

- ACR: American College of Rheumatology.
- ACA: anticuerpos anticardiolipina.
- AL: anticoagulante lúpico
- AS: arteriosclerosis subclínica.
- b-ALP: isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina
- CF: cuello de femur
- CL: columna lumbar.
- CTX: telopéptidos del extremo carboxiterminal del colágeno tipo I
- CV: Cardiovascular
- DM: diabetes mellitus.
- DMO: densidad mineral ósea
- EIMC: espesor íntima media carotídeo/ grosor íntima medio carotídeo.
- ECV: enfermedad cardiovascular
- FRS: score de riesgo de Framingham
- FRV: factores de riesgo vasculares
- GC: glucocorticoides.
- GIP: polipéptido inhibidor gástrico
- GLP 1 y 2: péptido similar al glucagón 1 y 2
- HDL-c: lipoproteínas de alta densidad.
- IC: intervalo de confianza.
- IMC: índice de masa corporal
- ITB: índice tobillo brazo
- LDL-c: lipoproteínas de baja densidad.
- LES: lupus eritematoso sistémico
- MRO: marcadores de remodelado óseo.
- OC: osteocalcina
- OP: osteoporosis
- OPG: osteoprotegerina
- PCR-hs: proteína C reactiva ultrasensible
- PTH: hormona pararitoidea.
- RANK: receptor para la activación del factor nuclear  $\kappa$  B
- RANKL: ligando del receptor para la activación del factor nuclear  $\kappa$  B
- RMO: remodelado óseo
- RCV: riesgo cardiovascular.
- RR: riesgo relative.
- SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Index
- SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology
- SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation
- TRAP: fosfatasa ácida tartrato-resistente
- TF: factor tisular.
- VDFB: Velocidad de Flujo braquial dependiente de flujo
- VDNTG: Velocidad de flujo dependiente de nitroglicerina

## 9.3. SLEDAI

### PROTOCOLOS UNIDAD DE

### ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS



#### INDICE DE ACTIVIDAD DEL LES (SLEDAI)\*

(Anótese el peso en la columna de puntos SLEDAI si en el momento de la visita existe la descripción o en los 10 días anteriores)

Hoja nº.	Fecha:	Dr.:	Paciente:
Peso	SLEDAI	Descripción	Definición
8		<i>Convulsiones</i>	Aparición reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas y farmacológicas
8		<i>Psicosis</i>	Incapacidad para realizar una actividad normal por alteraciones graves de, la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones marcadamente dispersas, deficiencia del contenido del pensamiento, pensamiento demasiado ilógico, conducta grotesca, desorganizada o catatónica. Excluir uremia y causas farmacológicas
8		<i>Síndrome orgánico cerebral</i>	Afección de la función mental con alteración de la orientación, la memoria u otras funciones intelectuales, de inicio rápido y datos clínicos fluctuantes. Incluye nublamiento de la conciencia con menor capacidad de atención e incapacidad para mantener la atención al ambiente, y al menos dos de las siguientes: trastorno de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o aumento o disminución de la actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas o farmacológicas
8		<i>Alteraciones visuales</i>	Alteraciones retinianas en el LEG. Incluye cuerpos coides, hemorragias retinianas, exudado seroso, hemorragias coroideas o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o causas farmacológicas
8		<i>Alteración pares craneales</i>	Neuropatía motora o sensorial de aparición reciente que afecta los pares craneales
8		<i>Cefalea lúpica</i>	Cefalea intensa y persistente: puede ser migrañosa, pero no debe responder a los analgésicos narcóticos
8		<i>Accidente vascular cerebral</i>	Apoplejía de inicio reciente. Excluir arteriosclerosis
8		<i>Vasculitis</i>	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en los dedos, infarto periungueal, hemorragias en astilla o pruebas de vasculitis mediante biopsia o angiografía
4		<i>Artritis</i>	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos de inflamación (p. ej.: dolor, tumefacción o derrame)
4		<i>Miositis</i>	Dolor y debilidad de los músculos proximales asociado a elevación de la creatininfosfocinasa o la aldolasa, alteraciones electromiográficas o biopsia que muestre miositis
4		<i>Cilindros urinarios</i>	Cilindros hemáticos granulosos o eritrocitarios
4		<i>Hematuria</i>	> 5 eritrocitos por campo, Excluir litiasis, infección u otra causa
4		<i>Proteinuria</i>	> 0.5 g/24 h. Aparición reciente o aumento de más de 0,5g /24 h
4		<i>Piuria</i>	> 5 leucocitos por campo. Excluir infección
2		<i>Exantema</i>	Aparición reciente o recurrencia de exantema inflamatorio
2		<i>Alopecia</i>	Aparición reciente o recurrencia de pérdida anormal del cabello, en placas o difusa
2		<i>Úlceras mucosas</i>	Aparición reciente o recurrencia de úlceras orales o nasales
2		<i>Pleuritis</i>	Dolor torácico de tipo pleural con frote o derrame pleural, o engrosamiento pleural
2		<i>Pericarditis</i>	Dolor pericárdico con 1 de los siguientes puntos: frote, derrame o confirmación electrocardiográfica o ecocardiográfica
2		<i>Complemento bajo</i>	Disminución de CH50, C3 ó C4 por debajo de los límites (N) del laboratorio
2		<i>Aumento de la captación de ADN</i>	Captación de DNA > 25% mediante técnica de Farr o por encima de los valores (N) del laboratorio
2		<i>Fiebre</i>	Más de 38°C. Excluir causa infecciosa
2		<i>Trombopenia</i>	< 100 000 plaquetas/mm3
2		<i>Leucopenia</i>	< 3 000 leucocitos/mm3. Excluir causa farmacológica
		PUNTUACION TOTAL SLEDAI	

## 9.4. SLICC

### INTERPRETACIÓN

Daño es todo cambio irreversible, no relacionado con inflamación activa, el cual ocurre desde el inicio del LEG.

Se determina mediante evaluación clínica y si está presente por lo menos durante seis meses, a menos que se especifique lo contrario. Los episodios repetidos deben ocurrir al menos con seis meses de distancia para calificar en dos ocasiones.

A la misma lesión no se le puede dar puntuación dos veces. El índice de daño es la suma de la calificación de todas las variables; a mayor calificación, mayor daño.

Este instrumento ha sido ampliamente validado.

### ÍNDICE DE DAÑO PARA EL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Hoja nº.	Fecha:	Dr.:	Paciente:	
Criterios		P.	Criterios	P.
<b>Ocular</b> (cualquier ojo por evaluación clínica)			<b>Vascular periférico</b>	
Cualquier catarata en cualquier momento		1	Claudicación durante seis meses	1
Cambios retinianos o atrofia óptica		1	Pérdida leve de tejido (pulpejo)	1
<b>Neuropsiquiátrico</b>			Pérdida significativa de tejido en alguna ocasión (p. ej., pérdida de un dedo o extremidad) *(2p si más de 1 sitio)	1*
Trastornos cognoscitivos (p. ej., déficit de memoria, dificultad para hacer cálculos, mala concentración, trastorno al hablar o escribir. Alteración del nivel de desempeño o psicosis grave)		1	Trombosis venosa + edema, ulceración o estasis veno.	1
Convulsiones que requieren tratamiento 6 meses		1	<b>Gastrointestinal</b>	
Accidente cerebrovascular en cualquier momento *(2p si es > 1)		1*	Infarto o resección intestinal por debajo del duodeno, el bazo, el hígado o la vesícula en cualquier momento, por cualquier causa *(2p si es en más de un sitio)	1*
Neuropatía de pares craneales o periférica (no la óptica)		1	Insuficiencia mesentérica	1
Mielitis transversa		1	Peritonitis crónica	1
<b>Renal</b>			Estenosis o cirugía gastrointestinal en cualquier mom.	1
Filtración glomerular estimada o medida < 50%		1	<b>Musculoesquelético</b>	
Proteinuria $\geq$ 3.5 g/24 h		1	Atrofia o debilidad muscular	1
Insuficiencia renal terminal (independiente diálisis / Tx)		3	Artritis deformante o erosiva (incluye deformaciones reducibles y excluye necrosis avascular)	1
<b>Pulmonar</b>			Osteoporosis con fractura o colapso de cuerpo vertebral (excluye necrosis avascular)	1
Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o reforzamiento P2)		1	Necrosis avascular *(2p si es en más de uno)	1*
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)		1	Osteomielitis	1
Reducción pulmonar (radiológica)		1	<b>Piel</b>	
Fibrosis pulmonar (radiológica)		1	Alopecia cicatrizal crónica	1
Infarto pulmonar (radiológico)		1	Cicatrización extensa o del panículo adiposo diferente del cuero cabelludo o los pulpejos	1
<b>Cardiovascular</b>			Ulceración de la piel (excluye trombosis) por > 6 meses	1
Angina o derivación coronaria		1	<b>Insuficiencia gonadal prematura</b>	1
Infarto miocárdico en cualquier momento *(2p si es > 1)		1*	<b>Diabetes</b> (independiente del tratamiento)	1
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)		1	<b>Neoplasia maligna</b> (excluir displasia) *(2p si es en más de un sitio)	1*
Enfermedad valvular (soplo sistólico o diastólico > 3/6)		1		
Pericarditis durante seis meses o pericardiotomía		1		
<b>Puntuación Final</b>				

\* Según Gladman D, Glinzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology(SLICC/ACR) Damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996; 39:363-369.



## 9.5. Consentimiento informado

**1. Título:** METABOLISMO MINERAL Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

**2. Objetivo:** queremos analizar si los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen más riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares (infarto, ictus...) y más osteoporosis que la población general.

**3. Metodología empleada.** Se trata de un estudio observacional transversal analítico

**4. Tratamiento que puede serle administrado, haciendo referencia al placebo, si procede:** Nitroglicerina bajo la lengua 0,4 mcg.

**5. Beneficios esperados para él o la sociedad.** Esperamos aumentar y profundizar el conocimiento sobre las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis en los pacientes con lupus, así como obtener herramientas que nos permitan hacer un diagnóstico precoz de estas enfermedades para poder evitarlas o tratarlas lo más pronto posible.

**6. Incomodidades y riesgos derivados del estudio (número de visitas, pruebas complementarias a que se someterá...).** Se le realizará una entrevista clínica en una de las visitas programadas a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas. Se le extraerá una analítica especial en uno de los controles bioquímicos que habitualmente se le realizan en el seguimiento clínico en la consulta. Se le realizará un ecocardiograma especial en el laboratorio de ecocardiografía. Dentro de las mediciones que se llevan a cabo en el transcurso de la prueba, se insuflará un manguito de presión durante 5 minutos, posteriormente se administrará un comprimido sublingual de nitroglicerina, esto puede provocarle rubor, calor e hipotensión. Se le realizará una medición de presiones (con manguitos de presión en brazos y piernas) en laboratorio de hemodinámica. Se le realizará una densitometría ósea en el Servicio de Medicina Nuclear.

**7. Posibles acontecimientos adversos.** Los derivados de la administración del comprimido de nitroglicerina sublingual.

**8. Tratamientos alternativos disponibles.** No procede

**9. Carácter voluntario de su participación, así como posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.** Está asegurado al firmar el documento del consentimiento voluntario a participar en este proyecto

**10. Personas que tendrán acceso a los datos del voluntario y forma en que se mantendrá la confidencialidad.** Tendrán acceso solo los investigadores que participan en el proyecto. Todas las colaboraciones se identifican con un código numérico.

*De acuerdo con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se requieren (Ej.: 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 con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificativa será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad por María Concepción López Robles, investigadora del estudio. El acceso a dicha información quedará restringido a los investigadores que participan en este proyecto, estando obligados 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.*

*Los datos podrán ser también utilizados con otros fines de carácter científico. De acuerdo con la legislación vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al investigador que le atiende en este estudio.*

**11. Modo de compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo, tal como consta en la Ley del Medicamento y en el RD 223/2004.**

No es el caso

**12. Investigador responsable del estudio y modo de contactar con él en caso de urgencia.**

Investigador responsable del proyecto: María Concepción López Robles

Para Contactar con él/ella: Secretaría de Medicina Interna del Hospital Universitario San Cecilio  
958023120

**Yo, (nombre y apellidos)**

- **He leído la hoja de información que se me ha entregado.**
- **He podido hacer preguntas sobre el estudio.**
- **He recibido suficiente información sobre el estudio.**
- **He hablado con:**
- **Comprendo que mi participación es voluntaria.**
- **Comprendo que puedo retirarme del estudio:**
  - **Cuando quiera.**
  - **Sin tener que dar explicaciones.**
  - **Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.**

**Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.**

**Fecha**

**Firma del participante**

**Fecha**

**Firma del Investigador**