

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA**

**CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA**



**DIFERENCIAS ÉTNICAS EN LA PREVALENCIA  
DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO ENTRE  
PACIENTES GITANOS Y CAUCÁSICOS CON  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

M<sup>a</sup> Victoria Manzano Gamero

Granada 2017



**UNIVERSIDAD DE GRANADA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y**  
**SALUD PÚBLICA**



**DIFERENCIAS ÉTNICAS EN LA PREVALENCIA DE**  
**SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO ENTRE PACIENTES**  
**Gitanos y caucásicos con lupus eritematoso**  
**sistémico**

Director: Prof. Dr. D. Juan Jiménez Alonso

Autora: M<sup>a</sup> Victoria Manzano Gamero

Granada 2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: María Victoria Manzano Guerrero  
ISBN: 978-84-9163-724-0  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/52617>

El doctorando, ***D<sup>a</sup>. María Victoria Manzano Gamero***, y el director de la tesis, ***Prof. Dr. D. Juan Jiménez Alonso***, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En Granada, a 1 de Septiembre de 2017

Director de la Tesis

Doctorando

Fdo.: Dr. D. Juan Jiménez Alonso

Fdo.: D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Victoria Manzano Gamero



**DIRECTOR:**

**Prof. Dr. D. Juan Jiménez Alonso.**

Jefe del Servicio de Medicina Interna del Complejo hospitalario Universitario de Granada.

Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.



## **AGRADECIMIENTOS**

A Alfredo, porque siempre ha estado a mi lado, ofreciéndome su ayuda, su apoyo y su ánimo, porque sin él todo esto no hubiese sido posible. A María, porque es el motor de mi vida. Vosotros sois los que dais el verdadero sentido a todo.

A mi familia, mis padres y mis hermanos, por estar, aún en la distancia, siempre cerca, porque sin vosotros yo no estaría aquí y ahora.

A Juan Jiménez Alonso, mi jefe durante tantos años y director de esta tesis, porque gran parte del médico que soy se lo debo a él, por su ánimo inagotable y porque siempre confió en mí.

A Fernando Sánchez, secretario de Medicina Interna, y a Ana Rosales, auxiliar de la consulta de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, porque siempre estuvieron disponibles en todas mis solicitudes.

A todos mis compañeros del Servicio de Medicina Interna, que de una u otra forma me han apoyado, y a todos los demás profesionales médicos de los distintos hospitales que han colaborado en la recogida de datos de este trabajo, porque gracias a su esfuerzo he podido desarrollar mi tesis.

A todos los pacientes que han formado parte de este estudio, por su disposición a colaborar y hacer posible que saliera adelante.

# ÍNDICE

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. RESUMEN.....                                                                 | 11 |
| II. INTRODUCCIÓN.....                                                           | 13 |
| II. 1. Etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico.....                       | 13 |
| II. 2. Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico.....            | 16 |
| II. 3. Síndrome antifosfolípido asociado al lupus eritematoso<br>sistémico..... | 17 |
| III. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....                                  | 21 |
| III. 1. Justificación.....                                                      | 21 |
| III. 2. Hipótesis.....                                                          | 22 |
| III. 3. Objetivos.....                                                          | 22 |
| IV. PACIENTES Y MÉTODOS.....                                                    | 23 |
| IV. 1. Diseño del estudio y centros de realización.....                         | 23 |
| IV. 2. Pacientes.....                                                           | 23 |
| IV. 3. Recogida de datos.....                                                   | 24 |
| IV. 4. Variables del estudio.....                                               | 30 |

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| IV. 4. 1. Variables socio-demográficas.....                                                | 30 |
| IV. 4. 2. Variables de factores de riesgo vascular.....                                    | 31 |
| IV. 4. 3. Variables clínicas referentes al LES.....                                        | 31 |
| IV. 4. 4. Variables clínicas referentes al SAF.....                                        | 38 |
| IV. 4. 5. Datos de laboratorio.....                                                        | 40 |
| IV. 4. 6. Estudio ecocardiográfico.....                                                    | 41 |
| IV. 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS RECOGIDOS.....                                    | 42 |
| V. RESULTADOS.....                                                                         | 44 |
| V. 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA GLOBAL.....                                       | 44 |
| V. 1. 1. Datos demográficos.....                                                           | 44 |
| V. 1. 2. Factores de riesgo vascular.....                                                  | 46 |
| V. 1. 3. Datos referentes al LES.....                                                      | 47 |
| V. 1. 4. Datos referentes al SAF.....                                                      | 49 |
| V. 1. 5. Datos de laboratorio.....                                                         | 50 |
| V. 1. 6. Estudio ecocardiográfico.....                                                     | 51 |
| V. 2. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES<br>LÚPICOS GITANOS Y CAUCÁSICOS..... | 52 |

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| V. 2. 1. Diferencias de las características socio-demográficas entre pacientes gitanos y caucásicos.....     | 53 |
| V. 2. 2. Diferencias de los factores de riesgo vascular entre pacientes gitanos y caucásicos.....            | 56 |
| V. 2. 3. Diferencias de las manifestaciones clínicas del LES entre pacientes gitanos y caucásicos.....       | 57 |
| V. 2. 4. Diferencias de los datos de laboratorio asociados al LES entre pacientes gitanos y caucásicos.....  | 60 |
| V. 2. 5. Diferencias de los datos ecocardiográficos entre pacientes gitanos y caucásicos .....               | 62 |
| V. 2. 6. Diferencias de las manifestaciones clínicas del SAF entre pacientes gitanos y caucásicos.....       | 63 |
| V. 2. 7. Diferencias de los datos de laboratorio asociados al SAF entre pacientes gitanos y caucásicos ..... | 66 |
| V. 3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....                                                                            | 67 |
| VI. DISCUSIÓN.....                                                                                           | 70 |
| VII. CONCLUSIONES.....                                                                                       | 75 |
| VIII. BIBLIOGRAFÍA.....                                                                                      | 77 |



# ABREVIATURAS

**aCL** Anticuerpos anticardiolipina

**ACR** American College of Rheumatology

**ACV** Accidente cerebrovascular

**AHOs** Anticonceptivos hormonales orales

**AL** Anticoagulante lúpico

**ANA** Anticuerpos antinucleares

**Anti-dsDNA** Autoanticuerpos anti-doble cadena de ADN

**Anti-Sm** Autoanticuerpos anti-Smith

**DM** Diabetes mellitus

**EAS** Enfermedades autoinmunes sistémicas

**ELISA** Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

**FP** Formación profesional

**GPI** Glicoproteína I

**HTA** Hipertensión arterial

**HTP** Hipertensión pulmonar

**IC 95%** Intervalo de confianza al 95%

**IAM** Infarto agudo de miocardio

**IMC** Índice de masa corporal

**LES** Lupus eritematoso sistémico

**OR** Odds Ratio

**SAF** Síndrome antifosfolípido.

**SLEDAI** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

**SDI** SLICC Damage Index

**SLICC** Systemic Lupus International Collaborating Clinics

**SNC** Sistema nervioso central

**THS** Terapia hormonal sustitutiva

**VEB** Virus de Epstein-Barr

## I. RESUMEN

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar si existían diferencias en la prevalencia del síndrome antifosfolípido (SAF), presentación clínica del lupus y perfil de autoanticuerpos entre los pacientes gitanos y caucásicos con lupus eritematoso sistémico (LES).

Para ello, se llevó a cabo un estudio observacional transversal en el que se incluyeron datos de pacientes gitanos y caucásicos con lupus eritematoso sistémico atendidos en seis hospitales españoles. Se compararon características socio-demográficas, la prevalencia de síndrome antifosfolípido, las características clínicas y analíticas del LES y el SAF, el perfil de autoanticuerpos y la actividad de la enfermedad.

Se recogieron datos de 52 pacientes gitanos y 98 caucásicos con LES. Cuando se compararon ambos grupos étnicos, se observó que los pacientes de raza gitana tenían mayor riesgo (OR 2.56, IC 95% 1.02-6.39) y prevalencia de SAF (28.8% vs. 13.3%,  $p=0.027$ ). Además los pacientes de etnia gitana tenían una mayor prevalencia de abortos (23.5% vs. 10.2%,  $P=0.047$ ). En relación a otros criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido, los pacientes lúpicos de etnia gitana tuvieron una mayor prevalencia de muertes fetales (14.3% vs. 5.1%,  $P = 0.106$ ) y eventos trombóticos (21.1% vs. 12.2%,  $P = 0.160$ ) aunque no alcanzaron la significación estadística. Por otro lado, los pacientes gitanos presentaron

mayor prevalencia de analfabetismo (42.3% vs. 5.2%,  $p < 0.001$ ), menor adherencia al tratamiento (56.9% vs. 80.2%,  $p = 0.003$ ), mayor número de embarazos ( $2.44 \pm 3.04$  vs.  $1.23 \pm 1.39$ ,  $p = 0.012$ ) y mayor prevalencia de obesidad (31.9% vs. 13.8%,  $p = 0.011$ ) y de diabetes tipo 2 (11.8% vs. 2.1%,  $P = 0.013$ ). En relación a las características clínicas del LES, entre los pacientes lúpicos de etnia gitana, se detectaron, de manera estadísticamente significativa, mayores prevalencias de artritis (75% vs. 57.1%,  $P = 0.034$ ), depresión (26.9% vs. 12.2%,  $P = 0.040$ ) y linfopenia (55.8% vs. 28.6%,  $P = 0.002$ ) y, de manera no significativa, mayor prevalencia de serositis (44.2% vs. 29.6%,  $P = 0.104$ ), lesiones discoides (11.5% vs. 5.1%,  $P = 0.191$ ), úlceras orales (46.1% vs. 34.7%,  $P = 0.218$ ) y lívido reticularis (21.1% vs. 15.3%,  $P = 0.374$ ). Al comparar ambos grupos étnicos, no se hallaron diferencias significativas en los índices Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) ni Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC).

Finalmente, podemos concluir que los pacientes lúpicos de etnia gitana presentaron mayor prevalencia y riesgo de SAF que los pacientes caucásicos. Además, los pacientes gitanos con LES tenían mayor prevalencia de depresión y menor adherencia al tratamiento, aunque esto no implicó mayor daño orgánico, probablemente debido a la edad de los pacientes y el tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad. También encontramos mayor prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad en los pacientes lúpicos de etnia gitana, que unido a la arterioesclerosis

subclínica relacionada propiamente con el LES, podrían ser responsables del mayor riesgo vascular en dichos pacientes.



## II. INTRODUCCIÓN

### II. 1. ETIOPATOGENIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica del tejido conectivo de origen autoinmune que puede afectar a múltiples órganos, lo que explica sus múltiples presentaciones clínicas (1, 2).

La aparición del LES tiene su máxima incidencia entre el final de la adolescencia y el inicio de la década de los 40 años con una ratio entre mujeres/hombres de 9:1 (1). En cuanto a las diferencias étnicas, la enfermedad tiende a afectar con más frecuencia a personas de raza no caucásica, siendo 3-4 veces más prevalente en afroamericanos (3) y en la raza asiática donde además puede ser más grave que en pacientes caucásicos (1). Por otra parte, una revisión de 32 estudios concluyó que hay una gran variabilidad en la prevalencia mundial del lupus siendo en Italia, España, Martinica y la población Afro-Caribeña de Reino Unido donde se han descrito las mayores prevalencias (4).

La patogenia del lupus es desconocida aunque el concepto de apoptosis ayuda a explicar cómo el sistema inmune reconocería como extraños algunos antígenos intracelulares propios liberados por las células

necróticas. Se han descrito defectos en la eliminación de las células apoptóticas, lo cual podría conducir a una captación anómala por macrófagos que presentarían dichos antígenos a las células B y T iniciando el proceso autoinmune (5). En otros estudios, además de la hipótesis previamente reseñada, se han detectado deficiencias en el sistema del complemento, en la función de los macrófagos y presentación de estos antígenos al sistema inmune. Otras teorías han descrito alteraciones en la expresión de citoquinas como la alta expresión del interferón I (6), la alteración de la translocación del factor nuclear  $\kappa$ B p65 o la disminución de la producción de la IL-2 (7), que pueden contribuir a la respuesta autoinmune que se presenta en el LES.

Aunque todavía no se ha logrado identificar una causa concreta que explique el inicio y el desarrollo del LES, como se ha reseñado anteriormente, sí se conocen varios factores predisponentes (ambientales, infecciosos y hormonales) que actuarían sobre una compleja base genética.

La susceptibilidad genética a padecer LES se hereda como un rasgo complejo en el que varios genes parecen ser importantes. El brazo largo del cromosoma 1 (1q23-24 o locus pentraxin) se asocia a LES en muchas poblaciones (1). También se han asociado determinados polimorfismos del gen de muerte celular programada tipo 1 con el desarrollo del LES en poblaciones europeas y mejicanas (8). En nuestro país, se describieron diferencias en la expresión genética del LES al comparar la población

caucásica y la gitana, comprobándose que, en la población gitana, el LES se asociaba al haplotipo HLA DR5 mientras que en caucásicos se asociaba al DRB1\*1303-DQB1\*0301 (9). En este mismo estudio, también se analizaron las diferencias en la expresión clínica del LES en ambos grupos de pacientes y se observó que, en la población gitana, la enfermedad se iniciaba a edades más tempranas, la actividad era menor y había mayor frecuencia de trombosis y SAF secundario que en la población caucásica.

Los factores que en la literatura se han descrito como predisponente y que pueden contribuir al inicio y desarrollo del LES son los siguientes:

1. *Factores ambientales*: la exposición solar es el factor que puede exacerbar la enfermedad de manera más evidente. Además, se han descrito más de 100 fármacos (principalmente procainamida, hidralacina, isoniacida, metil-dopa, quinidina, clorpromacina...) asociados con la aparición del lupus. Otros factores relacionados con el LES incluyen el uso de tintes para el cabello (10), la exposición ocupacional al sílice cristalino, sobre todo en el sur de EE.UU. (11), o al mercurio (12).

Por otra parte, existen varios estudios que han relacionado el estrés crónico con la aparición y agravamiento de brotes del LES (13-15).

2. *Infecciones*: entre los agentes infecciosos, virales y bacterianos, que se han relacionado con el LES, el virus de Epstein-Barr (VEB) es el que más se ha postulado como posible factor en el desarrollo del LES. Para explicar esta relación, se ha propuesto la teoría del “mimetismo molecular”

que consiste en la similitud en los determinantes antigénicos de dos moléculas concretas, lo que provocaría que los anticuerpos producidos contra el VEB reaccionaran con determinadas moléculas del hospedador (autoantígenos), originándole una enfermedad autoinmune (16). Otros mecanismos propuestos para explicar la relación del VEB con el LES, son la inhibición de la apoptosis, actividad IL-10 y su linfotrofismo (17).

3. *Factores hormonales*: el LES afecta principalmente a mujeres en edad fértil y se han descrito casos de aparición o agravamiento del lupus en pacientes que recibían estrógenos exógenos. De esta manera, las mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales orales (AHOs) presentaron un mayor riesgo de LES respecto a aquellas que no los consumieron (18). Sin embargo, el uso de AHOs con baja dosis de estrógenos no ha demostrado que aumente el riesgo de brote de LES (19, 20) como tampoco se ha demostrado un aumento de dicho riesgo con el uso de AHOs combinados con estrógenos y progestágenos (21). La terapia hormonal sustitutiva (THS) en pacientes menopáusicas con LES ha sido analizada en un estudio randomizado (22) que concluyó que las mujeres con THS presentaron más exacerbaciones leves-moderadas y eventos trombóticos que las tratadas con placebo.

En resumen, en la patogenia del LES, los factores externos reseñados actuarían en sujetos genéticamente predispuestos como inductores de un trastorno de la inmunidad, tanto humoral como celular,

evidenciándose una hiperactividad de los linfocitos B y una alteración de la regulación de los linfocitos T y macrófagos que se traduciría en una producción excesiva de autoanticuerpos y la imposibilidad para el control de dicha respuesta policlonal.

## II. 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

Una vez desencadenado, el LES puede presentarse clínicamente de manera muy variable. Las manifestaciones clínicas generales incluyen síntomas inespecíficos como astenia, anorexia, fiebre, pérdida ponderal y malestar general que son frecuentes al comienzo y durante el curso clínico de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas específicas del LES pueden aparecer por la afectación de la mayoría de órganos y sistemas. Los síntomas osteomusculares son los más frecuentes y aparecen en forma de artromialgias, hasta en el 90% de los pacientes (23), o en forma de artritis poliarticular, simétrica, no erosiva y en pequeñas-medianas articulaciones, hasta en el 95% de los pacientes (24). La afectación cutánea aparece en hasta el 80% de los pacientes (23), tanto en forma inespecífica

(fotosensibilidad, alopecia, urticaria, púrpura) como en formas específicas del LES (eritema malar, lupus cutáneo subagudo y crónico). Desde el punto de vista cardiorrespiratorio, el LES se manifiesta en forma de pleuritis y pericarditis principalmente, con una prevalencia variable entre el 12%-56% según las series (25). Entre un 33-55% de los pacientes puede presentar afectación renal en forma de nefritis lúpica, siendo ésta una de las principales causas de morbilidad en el LES (26). Los síntomas neuropsiquiátricos aparecen en el 45-90% de los pacientes según las series (27, 28). Se distinguen manifestaciones en sistema nervioso central (meningitis aséptica, cefaleas, alteraciones cognitivas, etc.) y en sistema nervioso periférico (mono o polineuropatías, disfunción autonómica, etc.). Entre las manifestaciones psiquiátricas destacan la ansiedad, trastornos del estado de ánimo y la psicosis. Cuando la afectación es ocular, se ha descrito en forma de conjuntivitis, epiescleritis, uveítis y síndrome seco asociados al LES (29). Las manifestaciones hematológicas son comunes (30-32); la anemia es la citopenia más frecuente (hasta un 90%), siendo la anemia normocítica crónica la más prevalente (46%). También se han descrito anemia hemolítica autoinmune (10%), leucopenia (42%), linfopenia (20-75%) y trombopenia (10-40%).

## II. 3. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO ASOCIADO AL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Al observar la asociación de fenómenos trombóticos y abortos con el lupus, Hughes describió por primera vez, en 1983, el síndrome antifosfolípido (SAF) como una trombofilia inducida por autoanticuerpos relacionada con el LES (33, 34). También se informó posteriormente que el 10% de los pacientes con LES presentaba SAF (35) pero, años más tarde, se comprobó que el lupus no era una condición necesaria para su aparición (33) dado que, en una muestra de 70 pacientes con SAF, éstos no cumplían los criterios diagnósticos de LES por lo que se acuñó en ese momento el término de SAF “primario” (36) en contraposición al asociado a LES o “secundario”. Por otro lado, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se ha observado hasta en un tercio de los pacientes con LES (37), lo que predispone a fenómenos trombóticos y abortos.

El SAF se caracteriza clínicamente por los fenómenos trombóticos y complicaciones obstétricas que produce. La trombosis venosa es la complicación más frecuente mientras que la trombopenia, muerte fetal, aborto, livedo reticularis y manifestaciones del SNC (migrañas e ictus) son manifestaciones comunes de la enfermedad (38, 39). En relación al pronóstico, en un estudio multicéntrico europeo se informó que la

supervivencia a 10 años en los pacientes con SAF era del 90.7% pero, cuando el SAF se asocia al LES, la supervivencia disminuye (40). Ruiz-Irastorza et al (41) encontraron una reducción significativa en la tasa de supervivencia a 15 años en pacientes españoles con LES y SAF con respecto a los lúpicos que no presentaban SAF asociado (65% vs. 90% respectivamente,  $P=0.03$ ).

En la patogenia del SAF, se ha comprobado que uno de los principales factores protrombóticos lo constituye el aumento del estrés oxidativo; ésto induce la neoformación de puentes disulfuro en la  $\beta$ 2-glicoproteína I (GPI), lo cual modifica su conformación, aumentando su exposición a las células B implicadas en el proceso de autoinmunidad. También se ha informado que las proteínas antioxidantes, como la paroxonasa, están disminuidas en pacientes con SAF aumentando los marcadores de estrés oxidativo (42, 43). Aparte de lo anterior, en el SAF se han comprobado otras alteraciones que favorecen la trombosis (disminución de la actividad de la sintetasa de óxido nítrico endotelial, aumento de la expresión del factor tisular, liberación plaquetaria del tromboxano A2 mediada por anticuerpos antifosfolípidos) y que los anticuerpos contra la GPI activan multitud de receptores protrombóticos (38, 42).

La prevalencia de SAF asociado a LES varía según la etnia estudiada, como se muestra en la **tabla 1** (9, 41, 44-57). Un estudio realizado en el sur de China concluyó que la prevalencia de SAF en

pacientes chinos con LES es menor que la encontrada en pacientes caucásicos aunque aquellos presentaban mayor prevalencia de trombosis arterial (44). Otro estudio realizado en Malasia (53) que comparó las diferencias étnicas de expresión clínica del LES sobre población lúpica multirracial (indios, malayos y chinos) también concluyó que el SAF era menos frecuente en chinos. En un estudio griego, la prevalencia encontrada de SAF secundario a LES fue del 33% (58). En nuestro país, se observaron diferencias al comparar pacientes lúpicos de raza gitana y caucásica (9), encontrando una mayor prevalencia de trombosis y SAF asociado a LES en gitanos con respecto a los caucásicos.

Con los datos anteriormente expuestos, parece evidente que tanto la expresión clínica del LES como su asociación al SAF puede variar en función de la etnia.

**Tabla 1.** Datos de la literatura publicada a nivel mundial con respecto a la prevalencia de SAF en pacientes con LES de diferentes razas.

| <b><i>Autor</i></b>            | <b><i>Año</i></b> | <b><i>País</i></b> | <b><i>Raza</i></b>                   | <b><i>Prevalencia de SAF en<br/>pacientes con LES</i></b> |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Ramal LM <sup>9</sup>          | 2004              | España             | Caucásicos<br>Gitanos                | 4.93%<br>36%                                              |
| Ruiz-Irastorza G <sup>41</sup> | 2004              | España             | Caucásicos                           | 13.86%                                                    |
| Mok CC <sup>44</sup>           | 2013              | China              | Chinos                               | 6.48%                                                     |
| Singh NK <sup>45</sup>         | 2013              | India              | Indios                               | 25.38%                                                    |
| Al-Jarallah K <sup>46</sup>    | 1998              | Kuwait             | Árabes                               | 21%                                                       |
| Carmona Cruz II <sup>47</sup>  | 2000              | Puerto Rico        | Latinoamericanos                     | 12.9%                                                     |
| Houman MH <sup>48</sup>        | 2004              | Túnez              | Árabes                               | 11%                                                       |
| McMahon <sup>49</sup>          | 2006              | Irlanda            | Caucásicos                           | 24%                                                       |
| Gould T <sup>50</sup>          | 2006              | Suráfrica          | Negros africanos                     | 19%                                                       |
| Adelowo OO <sup>51</sup>       | 2009              | Nigeria            | Negros africanos                     | 7.57%                                                     |
| Basiri Z <sup>52</sup>         | 2013              | Irán               | Árabes                               | 23.0%                                                     |
| Jasmin R <sup>53</sup>         | 2013              | Malasia            | Chinos<br>Malayos<br>Indios          | 11.8%<br>21.1%<br>27.8%                                   |
| Franco JS <sup>54</sup>        | 2014              | Colombia           | Latinoamericanos                     | 9.3%                                                      |
| Deák M <sup>55</sup>           | 2014              | Hungría            | Caucásicos                           | 23.21%                                                    |
| Skare T <sup>56</sup>          | 2015              | Brasil             | Latinoamericanos                     | 7.5%                                                      |
| Teh CL <sup>57</sup>           | 2015              | Malasia            | Chinos<br>Malayos<br>Iban<br>Bidayuh | 12.0%<br>6.1%<br>2.9%<br>3.9%                             |

### **III. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

#### **III. 1. JUSTIFICACIÓN**

Como anteriormente se ha descrito en la introducción, es evidente que existen diferencias étnicas en la prevalencia de SAF asociado al LES y en las manifestaciones clínicas del mismo. Además, la población gitana es el segundo grupo étnico más numeroso en España, incluyendo a unas 970.000 personas (59), que residen principalmente en Andalucía. Con estos datos y a la luz de los resultados del estudio anteriormente citado (9) que encontró una mayor prevalencia de SAF entre pacientes de etnia gitana con LES cuando se comparó con una muestra de pacientes caucásicos, nos planteamos confirmar los hallazgos descritos aumentando el tamaño muestral y comparar las características de pacientes de ambos grupos étnicos.

La justificación de nuestro trabajo se basa en la ausencia de estudios específicos, a excepción del antes reseñado (9), que hayan analizado las posibles diferencias étnicas en la prevalencia de SAF en paciente lúpicos gitanos comparados con caucásicos, tras haber revisado la

bibliografía (Medline e Índice Médico Español) incluyendo las bases de datos de tesis doctorales del Ministerio de Educación (TESEO).

## III. 2. HIPÓTESIS

El síndrome antifosfolípido es más frecuente en pacientes con lupus eritematoso sistémico de etnia gitana que en pacientes lúpicos caucásicos.

## III. 3. OBJETIVOS

### Objetivo principal

Determinar si los pacientes lúpicos de raza gitana presentan una mayor prevalencia de SAF en comparación con los pacientes lúpicos de raza caucásica.

Objetivos secundarios

- Analizar las posibles diferencias en la presentación clínica del SAF asociado al lupus entre los dos grupos de pacientes.
- Evaluar las posibles diferencias en el perfil de autoinmunidad de la enfermedad lúpica y en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos entre ambos grupos étnicos.
- Comparar las características socio-demográficas, factores de riesgo vascular, adherencia al tratamiento y la presentación clínica y analítica del lupus entre los pacientes de ambos grupos étnicos.
- Determinar si hay diferencias en los parámetros de actividad y daño acumulado de dicha enfermedad autoinmune entre grupos étnicos.



## **IV. PACIENTES Y MÉTODOS**

### *IV. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y CENTROS DE REALIZACIÓN*

Se realizó un estudio observacional transversal multicéntrico en el que se incluyeron pacientes procedentes de seis hospitales de España:

- Complejo Hospitalario Universitario de Granada que engloba a los Hospitales Clínico San Cecilio y Universitario Virgen de las Nieves.
- Complejo Hospitalario de Jaén.
- Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.
- Hospital Universitario La Paz de Madrid.
- Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.
- Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga.

## *IV. 2. PACIENTES*

### *Criterios de inclusión*

Se incluyeron pacientes de raza gitana y caucásica diagnosticados de LES, que cumplieran 4 ó más criterios de la ACR (60), mayores de 18 años y con un seguimiento clínico de al menos un año en la consulta específica de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) de los diferentes hospitales participantes en el estudio. Todos los pacientes tuvieron que dar su consentimiento informado para participar en el estudio.

Por cada paciente lúpico de etnia gitana atendido en consulta y reclutado en el estudio, se incluyeron dos pacientes lúpicos de raza caucásica atendidos en el mismo centro y que fueran del mismo sexo, edad y que tuvieran el mismo tiempo de evolución desde el diagnóstico de LES (con una diferencia menos de 3 años).

### *Criterios de exclusión*

Se excluyeron los pacientes que no estuvieran en plena posesión de sus facultades mentales, pacientes que no dieran su consentimiento informado o pacientes con menos de un año de seguimiento en la correspondiente consulta específica de EAS.

### IV. 3. RECOGIDA DE DATOS

Entre el 2 Septiembre de 2013 y el 31 de Octubre de 2014 se recogieron los datos del estudio. Se incluyeron los pacientes de etnia gitana con diagnóstico de LES registrados en las bases de datos de cada hospital participante y que cumplían adecuadamente los criterios de inclusión previamente descritos. Asimismo, los pacientes de raza caucásica que se seleccionaron fueron aquellos que primero se encontraron en las respectivas bases de datos hospitalarias, que fueran del mismo sexo, edad y que tuvieran el mismo tiempo de evolución desde el diagnóstico de LES (con una diferencia menos de 3 años).

Los datos de cada paciente se recogieron en un protocolo dividido en apartados y diseñado *ad hoc* (ver modelo de recogida de datos en las Figuras 1 a 4). Cada paciente se identificó por su número de historia clínica, asignándole un número de orden a cada uno para preservar el anonimato y confidencialidad de los datos según la legislación española vigente (LOPD 15/1999).

Posteriormente, los datos recogidos se transfirieron a una base de datos para su tratamiento estadístico.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Iniciales del paciente:

NºHª:

Fecha de nacimiento:        /        /

Hombre / Mujer

Caso (etnia gitana) ☐ Control<sup>#</sup> ☐

Nº de embarazos:

Grad. Escolar ☐ Bachillerato ☐ FP/Diplomado ☐ Licenciado ☐

Doctorado ☐

Sin estudios ☐

Factores de Riesgo Vascular

IMC            Kg/m<sup>2</sup>            HTA<sup>‡</sup>    Sí ☐    No ☐            Tabaquismo    Sí ☐  
No ☐

Diabetes<sup>■</sup>    Sí ☐    No ☐            Dislipemia<sup>Ω</sup>    Sí ☐    No ☐

Año del diagnóstico de LES

Adherencia al tratamiento<sup>ε</sup>

- ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?            Sí  
☐ No ☐

- ¿Toma los fármacos a la hora indicada?            Sí  
☐ No ☐

- Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?            Sí  
☐ No ☐

- Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?            Sí  
☐ No ☐

**Figura 1.** Página 1 del modelo de recogida de datos.

Diagnóstico de SAF      Sí ☐      No ☐

Año del diagnóstico de SAF

\* AL      ACA Ig G      ACA Ig M      Beta2 Ig G  
Beta 2 Ig M

Datos clínicos<sup>\*</sup>:

Abortos<sup>a</sup>      Sí ☐      No ☐      Muerte fetal<sup>b</sup>      Sí ☐      No ☐

Trombosis venosa<sup>c</sup>      Sí ☐      No ☐      Trombosis arterial<sup>c</sup>      Sí ☐  
No ☐

Artralgias      Sí ☐      No ☐      Artritis      Sí ☐      No ☐

Rash malar      Sí ☐      No ☐      Fotosensibilidad      Sí ☐  
No ☐

Aftas      Sí ☐      No ☐      Raynaud      Sí ☐      No ☐

Fiebre      Sí ☐      No ☐      Livedo      Sí ☐      No ☐

Alopecia      Sí ☐      No ☐      LCSA      Sí ☐      No ☐

L. discoide      Sí ☐      No ☐      Serositis      Sí ☐      No ☐

Valvulopatía<sup>d</sup>      Sí ☐      No ☐      IAM      Sí ☐      No ☐

Ecocardiografía no realizada ☐

HTPulmonar      Sí ☐      No ☐      Depresión      Sí ☐      No ☐

Psicosis      Sí ☐      No ☐      Migraña      Sí ☐      No ☐

Convulsiones      Sí ☐      No ☐      Mielitis      Sí ☐      No ☐

Déficit cognitivo      Sí ☐      No ☐      Nefritis<sup>e</sup>      Sí ☐      No ☐

**Figura 2.** Página 2 del modelo de recogida de datos.

Datos analíticos:

ANA      Positivo ☐      Negativo ☐  
Negativo ☐

Anti- DNA      Positivo ☐

Sm      Positivo ☐      Negativo ☐

Anemia      Si ☐      No ☐  
No ☐

A. hemolítica      Si ☐

Leucopenia      Si ☐      No ☐  
No ☐

Linfopenia      Si ☐

Trombopenia      Si ☐      No ☐  
No ☐

Hematuria      Si ☐

Proteinuria<sup>f</sup>      Si ☐      No ☐  
No ☐

Cilindros      Si ☐

SLICC

SLEDAI<sup>g</sup>

Complicaciones:

ACV      Si ☐      No ☐

AIT      Si ☐      No ☐

TEP      Si ☐      No ☐

Otras patologías relacionadas:

Artropatía de Jaccoud      Si ☐      No ☐  
☐

Rotura tendinosa      Si ☐      No ☐

Osteonecrosis aséptica      Si ☐      No ☐

Observaciones:

**Figura 3.** Página 3 del modelo de recogida de datos.

## ANEXO I

#: Los pacientes que se incluyan en el grupo control deben ser los primeros que se encuentren en las bases de datos y que cumplan los siguientes criterios: diagnosticado de LES del mismo sexo, edad (diferencia menor a 3 años), igual nivel cultural, tiempo de evolución de la enfermedad y no distantes > 7 años aproximadamente en el tiempo.

£: Test de Morisky-Green: Para considerar una buena adherencia, la respuesta de todas las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no, no).

‡: diagnóstico de HTA o en tratamiento con antihipertensivos.

■: diagnóstico de diabetes o en tratamiento antidiabético.

Ω: diagnóstico de dislipemia o en tratamiento hipolipemiente.

♣: Valores cuantitativos. Por favor, indicar rango de normalidad para cada tipo de anticoagulante.

\*: Datos clínicos en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.

a:  $\geq 3$  abortos antes de las 10 semanas excluidas otras causas. Si fuesen más de 3, indicar número de abortos.

b:  $\geq 1$  muerte fetal a partir de las 10 semanas de gestación, con una morfología fetal normal confirmada por ecografía o por un examen directo del feto.

c: trombosis venosa o arterial en cualquier territorio. Especificar número y los territorios afectados.

d: diagnosticada por ecocardiograma. Si no se ha realizado el ecocardiograma señalar con una X.

e: confirmación con biopsia renal. Especificar clase de Nefritis.

f: > 500 mg de proteínas en 24 horas.

g: SLEDAI acumulado de toda la evolución; calcularlo como la media de la suma de los valores de los SLEDAI determinados/número de determinaciones.

**Figura 4.** Página 4 del modelo de recogida de datos.

## *IV. 4. VARIABLES DEL ESTUDIO*

### *IV. 4. 1. Variables socio-demográficas*

- Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA) y edad calculada.
- Sexo: Mujer/Hombre.
- Nivel educativo categorizado en:
  - » Sin estudios.
  - » Graduado escolar.
  - » Bachillerato.
  - » Formación Profesional (FP)/Diplomado.
  - » Licenciado.
- Número de embarazos en el momento de inclusión en el estudio.
- Adherencia al tratamiento evaluada según el test de Morisky-Green (61). Dicho test consta de 4 preguntas:
  - ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?
  - ¿Toma los fármacos a la hora indicada?
  - Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?

- Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?

Para considerarse una buena adherencia terapéutica, la respuesta de todas las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no y no, respectivamente).

#### IV. 4. 2. Variables de factores de riesgo vascular

- Índice de masa corporal (IMC): definido como el cociente entre el peso (kg) dividido entre el cuadrado de la altura (m).  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 (\text{m}^2)$ .
- Obesidad: definida como  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .
- Hipertensión arterial (HTA): los paciente fueron definidos como hipertensos cuando tenían diagnóstico de HTA previo entre sus antecedentes personales y/o recibían algún tipo de tratamiento antihipertensivo previamente o presentaban cifras tensionales  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  en dos o más ocasiones a lo largo de su seguimiento en consulta.
- Tabaquismo: definido como tabaquismo activo o habían pasado menos de 12 meses desde que dejó de fumar.

- Diabetes mellitus: los pacientes fueron definidos como diabéticos cuando tenían diagnóstico previo de diabetes tipo 1 o tipo 2 entre sus antecedentes personales y/o recibían algún tratamiento diabetológico en el momento de la inclusión en el estudio.
- Hiperlipemia: definida como diagnóstico previo de hipercolesterolemia o dislipemia mixta y/o recibían tratamiento hipolipemiante con estatina o fibrato.

#### IV. 4. 3. Variables clínicas referentes al LES

- Criterios clínicos de LES de la ACR: se recogió la presencia de manifestaciones clínicas del LES previas o actuales que afectasen a diferentes órganos o sistemas definidas según el glosario de la ACR (60): artralgias; artritis, eritema malar, fotosensibilidad, aftas orales, fenómeno de Raynaud, fiebre, livedo reticular, alopecia, lupus cutáneo subagudo, lesiones discoides, serositis, cualquier tipo de valvulopatía (incluyendo la de Liebman-Sach), síndrome depresivo, psicosis, migraña, convulsiones, mielitis transversa, alteración cognitiva y nefritis.
- Año de diagnóstico del LES y tiempo de evolución en años.

- Actividad de la enfermedad lúpica: se valoró mediante el índice denominado “Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index”/SLEDAI (62, 63) que se muestra en la **tabla 2**. Dicho índice tiene en cuenta la presencia de diversas alteraciones clínicas y analíticas que van puntuando hasta obtenerse un valor entre 0 y 105 siendo dicha cifra directamente proporcional al grado de actividad del LES. Se calculó el SLEDAI medio acumulado durante toda la evolución de la enfermedad como el cociente entre la suma total de los valores de los SLEDAI determinados durante el seguimiento del paciente entre el número de determinaciones de dicho valor.

**Tabla 2.** Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico/SLEDAI (62, 63).

| <b>Puntuación</b> | <b>Descriptor</b>               | <b>Definición</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8                 | Convulsiones                    | De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 8                 | Psicosis                        | Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir insuficiencia renal y fármacos                                                                                                                                                                                                                |
| 8                 | Síndrome orgánico cerebral      | Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos. |
| 8                 | Alteraciones visuales           | Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 8                 | Alteraciones de pares craneales | Nuevo inicio de neuropatía motora o sensorial que afecte a nervios craneales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|   |                     |                                                                                                                                                       |
|---|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8 | Cefalea lúpica      | Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos                                                                     |
| 8 | ACV                 | Ictus de reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.                                                                                                 |
| 8 | Vasculitis          | Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis. |
| 4 | Miositis            | Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.                                  |
| 4 | Artritis            | Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios                                                                                        |
| 4 | Cilindros urinarios | Cilindros hemáticos o granulados                                                                                                                      |
| 4 | Hematuria           | >5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas                                                                                             |
| 4 | Proteinuria         | > 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h                                                         |
| 4 | Piuria              | > 5 leucocitos/c. Excluir infección                                                                                                                   |
| 2 | Exantema            | Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.                                                                                                |
| 2 | Alopecia            | De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.                                                                                        |
| 2 | Úlceras en mucosas  | De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.                                                                                         |
| 2 | Pleuritis           | Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.                                                                                         |

|                  |                  |                                                                                                                                     |
|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2                | Pericarditis     | Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica. |
| 2                | Complemento bajo | Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.                                                            |
| 2                | Anti-DNA         | > 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.                                                             |
| 1                | Fiebre           | > 38°C. Excluir infección                                                                                                           |
| 1                | Trombopenia      | < 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> .                                                                                               |
| 1                | Leucopenia       | < 3.000 células/mm <sup>3</sup> . Excluir fármacos.                                                                                 |
| Puntuación Total |                  | Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes                              |

▪ Daño corporal acumulado por la enfermedad lúpica: se obtuvo tras la aplicación del índice “Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Damage Index/SDI (64, 65) en el momento de la recogida de datos, como se muestra en la **tabla 3**. El daño se define, según el índice SLICC Damage Index/SDI, como aquel cambio irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, ocurrido desde el diagnóstico de LES, verificado por la valoración clínica y presente al menos durante 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso. Los episodios repetidos deben ocurrir con, al menos, 6 meses de intervalo para puntuar 2. La misma lesión no puede ser puntuada 2 veces.

**Tabla 3.** Índice “Systemic Lupus International Collaborating Clinics” (SLICC) Damage Index/SDI (64, 65).

| <b>Ítem</b>                                                                                                                                                                                               | <b>Valor</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Ocular</b> (ambos ojos, por evaluación clínica)                                                                                                                                                        |              |
| Cataratas                                                                                                                                                                                                 | 1            |
| Cambios en retina o atrofia óptica                                                                                                                                                                        | 1            |
| <b>Neuropsiquiátrico</b>                                                                                                                                                                                  |              |
| Afectación cognitiva (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor | 1            |
| Convulsiones que requiriesen tratamiento durante 6 meses                                                                                                                                                  | 1            |
| ACV/ictus (puntuía 2 si más de 1 episodio)                                                                                                                                                                | 1 (2)        |
| Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica)                                                                                                                                               | 1            |
| Mielitis transversa                                                                                                                                                                                       | 1            |
| <b>Renal</b>                                                                                                                                                                                              |              |
| Filtrado glomerular medido o calculado <50%                                                                                                                                                               | 1            |
| Proteinuria >3,5 grs/24 horas                                                                                                                                                                             | 1            |
| Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)                                                                                                                                   | 3            |
| <b>Pulmonar</b>                                                                                                                                                                                           |              |
| Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)                                                                                                                                                  | 1            |
| Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)                                                                                                                                                           | 1            |
| Reducción pulmonar o “pulmón encogido”                                                                                                                                                                    | 1            |
| Fibrosis pleural                                                                                                                                                                                          | 1            |
| Infarto pulmonar                                                                                                                                                                                          | 1            |
| Resección por causa distinta de neoplasia                                                                                                                                                                 | 1            |
| <b>Cardiovascular</b>                                                                                                                                                                                     |              |
| Angina o bypass coronarios                                                                                                                                                                                | 1            |
| Infarto de miocardio (puntuar 2 si >1)                                                                                                                                                                    | 1 (2)        |
| Miocardiopatía (disfunción ventricular)                                                                                                                                                                   | 1            |
| Enfermedad valvular (soplo >3/6)                                                                                                                                                                          | 1            |

|                                                                                                                                     |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía                                                                                     | 1     |
| <b>Sistema vascular periférico</b>                                                                                                  |       |
| Claudicación durante 6 meses                                                                                                        | 1     |
| Ulceración con pérdida de partes blandas                                                                                            | 1     |
| Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Puntuar 2 si más de 1 localización          | 1 (2) |
| Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o estasis venoso                                                                       | 1     |
| <b>Gastrointestinal</b>                                                                                                             |       |
| Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Puntuar 2 si aparece más de una vez. | 1 (2) |
| Insuficiencia mesentérica                                                                                                           | 1     |
| Peritonitis crónica                                                                                                                 | 1     |
| Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior                                                                            | 1     |
| <b>Musculoesquelético</b>                                                                                                           |       |
| Atrofia muscular o debilidad                                                                                                        | 1     |
| Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)                                | 1     |
| Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)                                                 | 1     |
| Osteomielitis (clínica y cultivos)                                                                                                  | 1     |
| Necrosis avascular (por imagen). Puntuar 2 si más de 1.                                                                             | 1 (2) |
| <b>Cutáneo</b>                                                                                                                      |       |
| Alopecia crónica cicatricial                                                                                                        | 1     |
| Cicatrices extensas fuera de cuero cabelludo y pulpejos                                                                             | 1     |
| Úlceras cutáneas (excluyendo trombosis) durante > 6 meses                                                                           | 1     |
| <b>Fallo gonadal prematuro</b> (amenorrea secundaria antes de los 40 años)                                                          | 1     |
| <b>Diabetes</b> (que precise tratamiento)                                                                                           | 1     |
| <b>Cáncer</b> (excluyendo displasia). Puntuar 2 si en más de una localización                                                       | 1 (2) |

#### IV. 4. 4. Variables clínicas referentes al SAF

▪ Diagnóstico de SAF: los pacientes se consideraron diagnosticados de SAF si cumplían los criterios de Sapporo de SAF revisados en 2006 (66). Dichos criterios determinan la presencia de SAF cuando están presentes, al menos, uno de los criterios clínicos y uno de los criterios analíticos que se muestran a continuación:

##### *Criterios clínicos:*

1. Trombosis vascular definida como uno o más episodios clínicos de trombosis, arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse con criterios objetivos validados (por ej. hallazgos inequívocos en estudios de imagen apropiados o histopatológicos). Para la confirmación histopatológica, la trombosis debería estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared vascular.

2. Morbilidad en el embarazo definida como:

a) Una o más muertes inexplicadas de un feto de 10 o más semanas de gestación morfológicamente normal documentado por ecografía o examen directo del mismo o

b) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la 34ª semana de gestación a causa de:

- ◆ Eclampsia o preeclampsia grave definidas según las definiciones estándar o
- ◆ Características reconocibles de insuficiencia placentaria

c) Tres o más abortos consecutivos inexplicable antes de la 10ª semana de gestación excluyéndose anomalías anatómicas u hormonales maternas o causas cromosómicas parentales.

*Criterios analíticos:*

1. Anticoagulante lúpico (AL) presente en plasma, en dos o más ocasiones al menos separadas 12 semanas, detectadas según las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

2. Anticuerpos anticardiolipina (aCL) de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, presente en concentraciones medias o altas en dos o más ocasiones separadas 12 semanas y medidas por ELISA estandarizado.

3. Anticuerpos anti-β2 glicoproteína I de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, presente en concentraciones altas en dos o más

ocasiones separadas 12 semanas y medidas por ELISA estandarizado de acuerdo a los procedimientos recomendados.

- Criterios clínicos de SAF: se incluyeron en el estudio las manifestaciones clínicas de SAF que hubiera presentado el paciente a lo largo de su enfermedad. Dichas manifestaciones incluyeron abortos (definidos como más de 3 pérdidas fetales antes de la 10ª semana de gestación), muerte fetal (definida como pérdida fetal a partir de la 10ª semana de gestación) y/o trombosis venosa o arterial, especificando el territorio afectado.
- Año de diagnóstico del SAF y tiempo de evolución en años.

#### IV. 4. 5. Datos de laboratorio

- En relación a los parámetros del hemograma, se recogió si los pacientes presentaban o habían presentado anemia, anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia o trombopenia. Se establecieron como puntos de corte para definir las variables anemia, leucopenia, linfopenia y trombopenia los establecidos por cada uno de los laboratorios de los hospitales incluidos. Los niveles de hemoglobina

(Hb, gr/dl), recuento leucocitario ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), recuento linfocitario ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) y plaquetario ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) se determinaron en el Complejo Hospitalario Universitario de Granada mediante un autoanalizador Hitachi 917 ® con reactivos suministrados por Roche Diagnostics ® de acuerdo a los procedimientos de rutina de dicho centro. Las determinaciones de laboratorio realizadas en los restantes hospitales se realizaron según los procedimientos de rutina en dichos centros.

- Análisis de orina incluyendo presencia de hematuria (definida como  $> 5$  hematíes/campo), proteinuria (definida como excreción de  $> 500$  mg albúmina/24h) y cilindros urinarios (definida como la presencia de cilindros en orina).

- Autoanticuerpos asociados al LES: Se realizó un cribado inicial para detectar anticuerpos antinucleares (ANAs) y antígenos nucleares extraíbles (ENAs). Dependiendo de los resultados, se midieron los ANAs mediante inmunofluorescencia indirecta en sustrato de células Hep-2 para determinar su título y patrón. Se determinó la presencia o no de los autoanticuerpos anti-doble cadena de ADN (anti-dsDNA) y anti-Smith (anti-Sm) contra el núcleo proteico de las snRNP mediante técnicas de inmunoensayo unido a enzimas/ELISA (Pharmacia, Uppsala, Suecia).

- Niveles de complemento: Se midieron los niveles de complemento (fracciones C3 y C4) mediante un método

nefelométrico (Beckman, Brea, CA, USA). Se consideraron como inferiores a la normalidad los niveles de C3 < 0.86 g/L y C4 < 0.20 g/L.

- Autoanticuerpos asociados al SAF: El anticoagulante lúpico (AL) se detectó mediante una combinación de los siguientes test: tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), tiempo de coagulación con caolín (KCT) y tiempo del veneno de la víbora de Russell con reactivos comerciales disponibles. Se consideró que el AL era positivo cuando uno de los tests reseñados era patológico, al menos 2 veces en un intervalo mínimo de 12 semanas. También se titularon los anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG e IgM mediante técnica de ELISA (IMMCO Diagnostics Inc., Buffalo, NY, USA) determinándose como positivos según los valores sugeridos por el fabricante de los reactivos. Los anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína I (anti-  $\beta$ 2GPI) IgG e IgM se determinaron también mediante ELISA (AESKU Diagnostics GMBH, Wendelsheim, Germany), considerándose positivos según los puntos de corte del fabricante. Tanto los aCL como los anti- $\beta$ 2GPI debían ser positivos en dos ocasiones que se hubieran realizado separadas, al menos 3 meses.

IV. 4. 6. Estudio ecocardiográfico

- Se recogió en el estudio la realización o no de una ecocardiografía durante el seguimiento y si aparecían en ella signos de hipertensión pulmonar (HTP) o alteraciones segmentarias de la contractilidad atribuibles a cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio/IAM) previa.



## *IV. 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS RECOGIDOS*

Con objeto de alcanzar los objetivos de esta tesis, se llevó a cabo un análisis estadístico en varias fases:

1. Estadística descriptiva basándose en las distribuciones de frecuencias expresadas como número absoluto de pacientes (n) y porcentaje relativo sobre el grupo étnico en cuestión (%) para las variables categóricas y mediana (rango) para las variables cuantitativas.

2. Test de comparación de medias con muestras independientes para comparar las variables cuantitativas entre los pacientes gitanos y caucásicos. Cuando las varianzas poblacionales fueron iguales se empleó el test de la t-Student para muestras independientes y cuando las varianzas fueron distintas se empleó la corrección de Welch. En caso de variable de distribución no normal se empleó el test no paramétrico de Mann-Whitney.

3. Test de asociación entre cada una de las variables cualitativas y la raza del paciente empleando el test Chi-cuadrado de Pearson con el test exacto de Fisher cuando fue preciso.

4. Usando un modelo de regresión logística, se ajustó un modelo bruto entre la presencia de SAF y las diferentes variables del estudio. Posteriormente, se calculó un modelo de regresión multivariante para medir el efecto de la etnia sobre la presencia de SAF, controlando por las variables que fueron significativas en el modelo bruto.

5. El paquete estadístico empleado para este fin fue STATA 13.0 (StataCorp., College Station, TX, USA). En todos los casos se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p \leq 0.05$ .

## V. RESULTADOS

### V. 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA GLOBAL

#### V. 1. 1. Datos demográficos

Se incluyeron en el estudio un total de 150 pacientes con diagnóstico de LES. Los resultados del análisis descriptivo de las variables demográficas se muestran en la **tabla 4**. La mediana de edad de los hombres fue de 44.8 años (27-72) frente a los 35.8 años (21-70) de las mujeres ( $p=0.033$ ).

En relación al nivel educativo de los 150 pacientes incluidos, 27 pacientes (18%) no tenían estudios, 48 (32%) tenían el Graduado Escolar, 21 (14%) habían completado el Bachillerato, 38 (25.3%) tenían Formación Profesional/Diplomado y 13 (8.7%) eran Licenciados. En tres casos no estaba disponible el nivel de estudios.

Entre los 150 pacientes incluidos, 41 (27.3%) no presentaban adherencia al tratamiento, 106 (70.7%) sí eran adherentes y no se pudo recabar dicha información en 3 pacientes. Aunque los pacientes que tenían estudios de Bachillerato, FP/diplomado y licenciados tenían mayor adherencia al tratamiento (75%, 78.9% y

84.6% respectivamente) que los pacientes sin estudios o Graduado Escolar (66.7% y 64.6% respectivamente), no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el nivel de estudios y la adherencia al tratamiento ( $p=0.307$ ).

**Tabla 4.** Características demográficas de la muestra global.

| Características                                | Muestra total (n=150) |
|------------------------------------------------|-----------------------|
| Hombres, n (%)                                 | 16 (10.7)             |
| Mujeres, n (%)                                 | 134 (89.3)            |
| Edad, mediana (rango)                          |                       |
| Global                                         | 36.5 (21-72)          |
| Hombres                                        | 44.8 (27-72)          |
| Mujeres                                        | 35.8 (21-70)          |
| Nivel educacional, n (%)                       |                       |
| Sin estudios                                   | 27 (18)               |
| Graduado Escolar                               | 48 (32)               |
| Bachillerato                                   | 21 (14)               |
| FP/diplomado                                   | 38 (25.3)             |
| Licenciatura                                   | 13 (8.7)              |
| Número de embarazos por mujer, mediana (rango) | 1 (0-17)              |
| Pacientes NO adherentes al tratamiento, n (%)  | 41 (27.3)             |

FP, formación profesional.

### V. 1. 2. Factores de riesgo vascular

En la **tabla 5** se muestran los datos referentes a los factores de riesgo vascular en la muestra global. Desde el punto de vista antropométrico, los pacientes incluidos en la muestra total tenían una mediana de IMC de 25.7 (15.8-46.4) con un 80.2% de los mismos en el rango de normopeso y el 19.8% en rango de obesidad. Diferenciando según sexo, el 66.6% de los hombres tenían un peso normal y el 33.3% eran obesos mientras que el 81.7% de las mujeres estaban en rango de normopeso y el 18.3% en obesidad. No se disponía de información sobre el IMC en 9 pacientes.

**Tabla 5.** Factores de riesgo vascular en la muestra global.

| <b>Características</b>                    | <b>Muestra total (n=150)</b> |
|-------------------------------------------|------------------------------|
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (rango) | 25.7 (15.8-46.4)             |
| Obesidad, n (%)                           | 28 (19.8)                    |
| Hombres, n (%)                            | 5 (33.3)                     |
| Mujeres, n (%)                            | 23 (18.3)                    |
| Hipertensión arterial, n (%)              | 49 (33.1)                    |
| Tabaquismo activo, n (%)                  | 46 (31.1)                    |
| Diabetes, n (%)                           | 8 (5.4)                      |
| Hiperlipemia, n (%)                       | 44 (29.7)                    |

IMC: Índice de masa corporal.

### V. 1. 3. Datos referentes al LES

En la muestra total, el tiempo de evolución desde el diagnóstico del LES fue de 12 años (2-34). En cuanto a las características clínicas del LES, en la **tabla 6** se muestran los resultados del análisis descriptivo de los 150 pacientes.

En relación a los parámetros de actividad de la enfermedad lúpica, la mediana de los valores de SLEDAI fue 4 (0-40). La mediana del daño corporal acumulado determinado por SDI fue 0 (0-10).

**Tabla 6.** Características clínicas del LES en la muestra global.

| Características            | Muestra total (n=150) |
|----------------------------|-----------------------|
| Artralgias, n (%)          | 128 (85.3)            |
| Artritis, n (%)            | 95 (63.3)             |
| Eritema malar, n (%)       | 99 (66)               |
| Fotosensibilidad, n (%)    | 79 (52.7)             |
| Aftas orales, n (%)        | 58 (38.7)             |
| Fenómeno de Raynaud, n (%) | 51 (34)               |
| Fiebre, n (%)              | 54 (36)               |
| Lívido reticular, n (%)    | 26 (17.3)             |

|                                                     |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| Alopecia, n (%)                                     | 41 (27.3) |
| Lupus cutáneo subagudo, n (%)                       | 21 (14)   |
| Lupus discoide, n (%)                               | 11 (7.3)  |
| Serositis, n (%)                                    | 52 (34.7) |
| Valvulopatía , n (%)                                | 11 (7.3)  |
| Síndrome depresivo, n (%)                           | 26 (17.3) |
| Psicosis, n (%)                                     | 8 (5.3)   |
| Migraña, n (%)                                      | 28 (18.7) |
| Convulsiones, n (%)                                 | 10 (6.7)  |
| Mielitis transversa, n (%)                          | 2 (1.3)   |
| Déficit cognitivo, n (%)                            | 5 (3.3)   |
| Nefritis, n (%)                                     | 64 (42.7) |
| Tiempo evolución del LES<br>(años), mediana (rango) | 12 (2-34) |
| SLEDAI, mediana (rango)                             | 4 (0-40)  |
| SDI, mediana (rango)                                | 0 (0-10)  |

LES: Lupus eritematoso sistémico. SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. SDI: SLICC Damage Index

#### V. 1. 4. Datos referentes al SAF

En la muestra total, 28 pacientes (18.7%) tenían diagnosticado un SAF según los criterios revisados de Sapporo con un tiempo de evolución de dicha patología de 10.5 años (4-31).

En relación a los diferentes criterios clínicos de SAF en la muestra total (**tabla 7**), 22 pacientes (14.7%) habían presentado abortos; 12 pacientes (8%) alguna muerte fetal y 23 pacientes (15.3%) algún evento trombotico. De los 23 pacientes con eventos tromboticos detectados, 5 pacientes (3.3%) presentaron trombosis arterial y 19 pacientes (12.7%) venosa (teniendo en cuenta que uno de los pacientes había presentado trombosis arterial y venosa).

**Tabla 7.** Características clínicas del SAF en la muestra total

| <b>Características</b>                            | <b>Muestra total (n=150)</b> |
|---------------------------------------------------|------------------------------|
| Diagnóstico de SAF, n (%)                         | 28 (18.7)                    |
| Abortos, n (%)                                    | 22 (14.7)                    |
| Muerte fetal, n (%)                               | 12 (8)                       |
| Eventos tromboticos arteriales y/o venosos, n (%) | 23 (15.3)                    |
| Trombosis arterial, n (%)                         | 5 (3.3)                      |
| Trombosis venosa, n (%)                           | 19 (12.6)                    |

Al analizar las características clínicas de los 28 pacientes con diagnóstico de SAF (**tabla 8**), encontramos que 7 pacientes (25%) habían presentado abortos, 7 pacientes (25%) muerte fetal y 23 pacientes (82.1%) algún evento trombotico (arterial y/o venoso) de los que 19 (67.9%) habían presentado trombosis venosa y 5 (17.9%) trombosis arterial (uno de los pacientes había presentado trombosis arterial y venosa).

**Tabla 8.** Características clínicas del SAF en la muestra total de pacientes lúpicos con diagnóstico de SAF

| Características                                  | Muestra total (n=28) |
|--------------------------------------------------|----------------------|
| Abortos, n (%)                                   | 7 (25)               |
| Muerte fetal, n (%)                              | 7 (25)               |
| Eventos tromboticos, n (%)                       | 23 (82.1)            |
| Trombosis arterial, n (%)                        | 5 (17.8)             |
| Trombosis venosa, n (%)                          | 19 (67.8)            |
| Tiempo evolución del SAF (años), mediana (rango) | 10.5 (4-31)          |

SAF: síndrome antifosfolípido

V. 1. 5. Datos de laboratorio

En la muestra total, 82 pacientes (54.7%) presentaban o habían presentado anemia y 20 pacientes (13.3%) anemia hemolítica (**tabla 9**). En relación a la serie blanca, 59 pacientes (39.3%) habían presentado leucopenia y 57 (38%) linfopenia. En cuanto al recuento plaquetario, 29 pacientes (19.3%) habían presentado trombopenia en algún momento de su evolución. En relación a las determinaciones en orina, 54 pacientes (36%) habían presentado hematuria en algún momento, 78 pacientes (52%) proteinuria y 6 (4%) cilindros en orina.

En cuanto a los anticuerpos asociados al LES, 142 pacientes (94.7%) presentaban ANA positivos, 98 pacientes (65.3%) anti-dsDNA positivos y 37 pacientes (24.7%) anti-Sm positivos.

Cuando analizamos los anticuerpos asociados al SAF, 57 pacientes (38%) de la muestra total presentaba algún anticuerpo antifosfolípido positivo: 35 pacientes (23.3%) presentaba anticoagulante lúpico positivo, 27 pacientes (18%) aCL IgG positivo; 15 pacientes (10%) aCL IgM positivo; 23 pacientes (15.3%) anti- $\beta$ 2GPI IgG positivo y 14 pacientes (9.3%) anti- $\beta$ 2GPI IgM positivo.

**Tabla 9.** Datos de laboratorio en la muestra total.

| <b>Características</b>                 | <b>Muestra total (n=150)</b> |
|----------------------------------------|------------------------------|
| Anemia, n (%)                          | 82 (54.7)                    |
| Anemia hemolítica, n (%)               | 20 (13.3)                    |
| Leucopenia, n (%)                      | 59 (39.3)                    |
| Linfopenia, n (%)                      | 57 (38.0)                    |
| Trombocitopenia, n (%)                 | 29 (19.3)                    |
| Hematuria, n (%)                       | 54 (36.0)                    |
| Proteinuria, n (%)                     | 78 (52.0)                    |
| Cilindros urinarios, n (%)             | 6 (4.0)                      |
| ANAs positivos, n (%)                  | 142 (94.6)                   |
| Anti-dsDNA positivo, n (%)             | 98 (65.3)                    |
| Anti-Sm positivo, n (%)                | 37 (24.7)                    |
| AL, n (%)                              | 35 (23.3)                    |
| aCL IgG positivo, n (%)                | 27 (18.0)                    |
| aCL IgM positivo, n (%)                | 15 (10.0)                    |
| Anti $\beta$ 2-GPI IgM positivo, n (%) | 14 (9.3)                     |
| Anti $\beta$ 2-GPI IgG positivo, n (%) | 23 (15.3)                    |

AL: Anticoagulante lúpico. aCL: Anticuerpos anticardiolipina.  $\beta$ 2-GPI:  $\beta$ 2-glicoproteína I.

### V. 1. 6. Estudio ecocardiográfico

Durante la evolución de la enfermedad lúpica se realizó alguna ecocardiografía a 111 pacientes (74%) de la muestra total. Se apreciaron alteraciones segmentarias de la contractilidad atribuibles a IAM previo en un paciente (0.7%) y signos de HTP en 3 pacientes (2%).

## V. 2. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES LÚPICOS GITANOS Y CAUCÁSICOS

### V. 2. 1. Diferencias demográficas entre pacientes gitanos y caucásicos

a) Los pacientes con lupus de raza gitana (tabla 10) incluidos en el estudio fueron un total de 52 individuos (34.7% de la muestra total), de los cuales 47 fueron mujeres (90.4%) y 5 (9.6%) hombres. La mediana de edad de dicho grupo fue de 35.9 años (21-69) siendo 35.5 años (21-69) en mujeres y 45.0 años (34-57) en hombres ( $p=0.289$ ). La mediana de edad al diagnóstico del LES fue 24.5 años (3-56). La mediana de embarazos por mujer fue de 2 (0-17).

En relación al nivel educacional, 22 pacientes (43.1%) no tenían estudios, 23 (45.1%) tenían Graduado Escolar, 4 (7.8%) Bachillerato, 2 (3.9%) FP/diplomado y ninguno Licenciado. En uno de los pacientes no pudimos obtener información sobre el nivel educacional.

En cuanto a la adherencia al tratamiento, 29 pacientes (56.9%) eran adherentes y 22 (43.1%) no presentaban adherencia al

tratamiento. En uno de los pacientes no pudimos obtener la información sobre la adherencia al tratamiento.

b) Los pacientes con lupus de raza caucásica (**tabla 10**) incluidos en el estudio fueron un total de 98 individuos (65.3% de la muestra total), de los cuales 87 fueron mujeres (88.8%) y 11 (11.2%) hombres. La mediana de edad de dicho grupo fue de 37.0 años (21-72) siendo 36.1 años (21-70) en mujeres y 44.7 años (27-72) en hombres ( $p=0.067$ ). La mediana de edad al diagnóstico del LES fue de 24.0 años (10-68). La mediana de embarazos por mujer fue de 1 (0-9).

En relación al nivel educacional, 5 pacientes (5.2%) no tenían estudios, 25 (26%) tenían Graduado Escolar, 17 (17.7%) Bachillerato, 36 (37.5%) FP/diplomado y 13 (13.5%) eran Licenciados.

En cuanto a la adherencia al tratamiento, 79 pacientes (80.6%) eran adherentes y 19 pacientes (19.4%) no presentaban adherencia al tratamiento.

c) Al comparar los pacientes lúpicos de raza gitana y caucásica (**tabla 10**), se comprobó que no existían diferencias en la

edad ( $p=0.768$ ) y el sexo ( $p=0.761$ ). Tampoco encontramos diferencias en la edad al diagnóstico del LES ( $p=0.609$ ). El número de embarazos por mujer fue mayor entre los pacientes de raza gitana ( $p=0.002$ ).

La población lúpica de raza caucásica tenía un mayor nivel educacional que la población de etnia gitana ( $p<0.001$ ); así los pacientes lúpicos de etnia gitana tenían una mayor prevalencia de analfabetismo (43.1% vs. 5.2%) y estudios primarios (45.1% vs. 26%), mientras que los pacientes caucásicos con LES tenían mayor prevalencia de estudios secundarios (55.2% vs. 11.8%) y universitarios (13.5% vs. 0%).

Los pacientes con LES de etnia gitana presentaban menor adherencia al tratamiento ( $p=0.004$ ) que los pacientes de raza caucásica.

**Tabla 10.** Características socio-demográficas de en pacientes caucásicos y de etnia gitana con LES.

| <b><i>Características</i></b>                  | <b><i>Gitanos<br/>(n=52)</i></b> | <b><i>Caucásicos<br/>(n=98)</i></b> | <b><i>Valor p</i></b> |
|------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Hombres, n (%)                                 | 5 (9.6)                          | 11 (11.2)                           | 0.761                 |
| Mujeres, n (%)                                 | 47 (90.4)                        | 87 (88.8)                           |                       |
| Edad, mediana (rango)                          |                                  |                                     |                       |
| Hombres                                        | 45.0 (34-57)                     | 44.7 (27-72)                        | 0.786                 |
| Mujeres                                        | 35.5 (21-69)                     | 36.1 (21-70)                        | 0.864                 |
| Nivel educacional, n (%)                       |                                  |                                     |                       |
| Sin estudios                                   | 22 (42.3)                        | 5 (5.1)                             | 0.001*                |
| Graduado Escolar                               | 23 (44.2)                        | 25 (25.5)                           |                       |
| Bachillerato                                   | 4 (7.7)                          | 17 (17.3)                           |                       |
| FP/diplomado                                   | 2 (3.8)                          | 36 (36.7)                           |                       |
| Licenciatura                                   | 0 (0)                            | 13 (13.3)                           |                       |
| Número de embarazos por mujer, mediana (rango) | 2 (0-17)                         | 1 (0-9)                             | 0.002*                |
| Pacientes NO adherentes al tratamiento, n (%)  | 22 (42.3)                        | 19 (19.4)                           | 0.004*                |

\*  $p \leq 0.05$ . FP: Formación profesional.

V. 2. 2. Diferencias en los factores de riesgo vascular entre pacientes gitanos y caucásicos.

a) Los pacientes con lupus de raza gitana (tabla 11) incluidos en el estudio presentaban un IMC de  $27.2 \text{ kg/m}^2$  (17.2-46.4) y 15 de ellos (31.9%) tenían criterios de obesidad.

En relación a los restantes factores de riesgo vascular, 18 de los pacientes gitanos (35.3%) presentaban HTA; 20 pacientes (39.2%) tabaquismo; 6 pacientes (11.8%) eran diabéticos y 16 (31.4%) presentaban hiperlipemia.

b) Los pacientes con lupus de raza caucásica (tabla 11) incluidos en el estudio presentaban un IMC de  $24.4 \text{ kg/m}^2$  (15.8-39.0) y 13 de ellos (13.8%) tenían criterios de obesidad.

En cuanto al resto de factores de riesgo vascular, 31 pacientes caucásicos (32.0%) presentaban HTA; 26 pacientes (26.8%) tabaquismo; 2 pacientes (2.1%) padecían diabetes y 28 (28.9%) hiperlipemia.

c) Al comparar los pacientes lúpicos de raza gitana y caucásica (**tabla 11**), se observó que los pacientes de etnia gitana tenían un mayor IMC ( $p=0.002$ ) y una mayor prevalencia de obesidad ( $p=0.014$ ) y diabetes ( $p=0.020$ ) que los pacientes caucásicos, pero no existían diferencias en la prevalencia de HTA ( $p=0.716$ ), tabaquismo ( $p=0.137$ ) e hiperlipemia ( $p=0.850$ ).

**Tabla 11.** Factores de riesgo vascular en pacientes con LES caucásicos y de etnia gitana.

| <b>Características</b>                   | <b>Gitanos<br/>(n=52)</b> | <b>Caucásicos<br/>(n=98)</b> | <b>Valor p</b> |
|------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------|
| IMC ( $\text{kg/m}^2$ ), mediana (rango) | 27.2 (17.2-46.4)          | 24.4 (15.8-39.0)             | 0.002*         |
| Obesidad, n (%)                          | 15 (31.9)                 | 13 (13.8)                    | 0.014*         |
| Hipertensión arterial, n (%)             | 18 (35.3)                 | 31 (32.0)                    | 0.716          |
| Tabaquismo activo, n (%)                 | 20 (39.2)                 | 26 (26.8)                    | 0.137          |
| Diabetes, n (%)                          | 6 (11.8)                  | 2 (2.1)                      | 0.020*         |
| Hiperlipemia, n (%)                      | 16 (31.4)                 | 28 (28.9)                    | 0.850          |

\*  $p \leq 0.05$ . IMC: índice de masa corporal.

---

V. 2. 3. Diferencias de las manifestaciones clínicas del LES entre pacientes gitanos y caucásicos

a) Entre los pacientes con lupus de raza gitana incluidos en el estudio, el tiempo de evolución del LES desde el diagnóstico fue de 13 años (3-33). En la **tabla 12** se describen las características clínicas del LES en dicho grupo étnico.

En relación a la actividad del lupus, el SLEDAI de los pacientes de etnia gitana fue 4 (0-40) y en cuanto al daño acumulado relacionado con la enfermedad lúpica, el SDI fue 1 (0-10).

b) Entre los pacientes con lupus de raza caucásica incluidos en el estudio, el tiempo de evolución del LES desde el diagnóstico fue 12 años (2-34). Las manifestaciones clínicas del LES de dicho grupo se describen en la **tabla 12**.

En relación a la actividad del lupus, el SLEDAI de los pacientes caucásicos fue 4 (0-22). En relación al daño acumulado relacionado con la enfermedad lúpica, el SDI fue 0 (0-7).

c) Al comparar los pacientes lúpicos de raza gitana y caucásica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de evolución desde el diagnóstico del LES ( $p=0.859$ ). En cuanto a las características clínicas, se observó que los pacientes de etnia gitana presentaron una mayor prevalencia de artritis ( $p=0.034$ ) y depresión ( $p=0.040$ ) que los pacientes caucásicos. Como se muestra en la **tabla 12**, en el resto de manifestaciones clínicas del LES no existieron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tanto el SLEDAI ( $p=0.243$ ) como el SDI ( $p=0.135$ ) fueron similares en ambos grupos étnicos.

**Tabla 12.** Características clínicas del LES en los diferentes grupos étnicos.

| <b>Características</b>     | <b>Gitanos<br/>(n=52)</b> | <b>Caucásicos<br/>(n=98)</b> | <b>Valor p</b> |
|----------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------|
| Artralgias, n (%)          | 44 (84.6)                 | 84 (85.7)                    | 1.000          |
| Artritis, n (%)            | 39 (75)                   | 56 (57.1)                    | 0.034*         |
| Eritema malar, n (%)       | 34 (65.4)                 | 65 (66.3)                    | 1.000          |
| Fotosensibilidad, n (%)    | 28 (53.8)                 | 51 (52.0)                    | 0.865          |
| Aftas orales, n (%)        | 24 (46.2)                 | 34 (34.7)                    | 0.218          |
| Fenómeno de Raynaud, n (%) | 18 (34.6)                 | 33 (33.7)                    | 1.000          |

|                                                                  |           |           |        |
|------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------|
| Fiebre, n (%)                                                    | 23 (44.2) | 31 (31.6) | 0.153  |
| Lívido reticular, n (%)                                          | 11 (21.1) | 15 (15.3) | 0.374  |
| Alopecia, n (%)                                                  | 18 (34.6) | 23 (23.5) | 0.178  |
| Lupus cutáneo subagudo, n (%)                                    | 8 (15.4)  | 13 (13.3) | 0.806  |
| Lupus discoide, n (%)                                            | 6 (11.5)  | 5 (5.1)   | 0.191  |
| Serositis, n (%)                                                 | 23 (44.2) | 29 (29.6) | 0.104  |
| Valvulopatía, n (%)                                              | 5 (9.6)   | 6 (6.1)   | 0.515  |
| Síndrome depresivo, n (%)                                        | 14 (26.9) | 12 (12.2) | 0.040* |
| Psicosis, n (%)                                                  | 5 (9.6)   | 3 (3.1)   | 0.126  |
| Migraña, n (%)                                                   | 11 (21.1) | 17 (17.3) | 0.661  |
| Convulsiones, n (%)                                              | 5 (9.6)   | 5 (5.1)   | 0.317  |
| Mielitis transversa, n (%)                                       | 2 (3.8)   | 0 (0.0)   | 0.119  |
| Déficit cognitivo, n (%)                                         | 2 (3.8)   | 3 (3.1)   | 1.000  |
| Nefritis, n (%)                                                  | 23 (44.2) | 41 (41.8) | 0.863  |
| Tiempo evolución del LES <sup>b</sup><br>(años), mediana (rango) | 13 (3-33) | 12 (2-34) | 0.859  |
| SLEDAI, mediana (rango)                                          | 4 (0-40)  | 4 (0-22)  | 0.243  |
| SDI, mediana (rango)                                             | 1 (0-10)  | 0 (0-7)   | 0.110  |

\*  $p \leq 0.05$ . SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.  
SDI: SLICC Damage Index.

V. 2. 4. Diferencias de los datos de laboratorio asociados al LES entre pacientes gitanos y caucásicos

a) Entre los pacientes lúpicos de raza gitana (**tabla 13**), 32 pacientes (61.5%) presentaban o habían presentado anemia y 7 pacientes (13.5%) anemia hemolítica. En relación a la serie blanca, 25 pacientes (48.1%) habían presentado leucopenia y 29 (55.8%) linfopenia. En cuanto al recuento plaquetario, 8 pacientes (15.4%) habían presentado en algún momento de su evolución trombopenia.

Con respecto a las determinaciones en orina, 22 pacientes (42.3%) habían presentado hematuria en algún momento, 30 pacientes (57.7%) proteinuria y 5 (9.6%) cilindros en orina.

Al analizar los anticuerpos asociados al LES, 48 pacientes (94.1%) presentaban ANA positivos, 31 pacientes (60.8%) anti-dsDNA positivos y 12 pacientes (23.5%) anti-Sm positivos.

b) Entre los pacientes lúpicos de raza caucásica, (**tabla 13**) 50 pacientes (51.0%) presentaban o habían presentado anemia y 13 pacientes (13.3%) anemia hemolítica. En relación a la serie blanca, 34 pacientes (34.7%) habían presentado leucopenia y 28 (28.6%)

linfopenia y en cuanto al recuento plaquetario, 21 pacientes (21.4%) habían presentado en algún momento de su evolución trombopenia.

Con respecto a las determinaciones en orina, 32 pacientes (32.7%) habían presentado hematuria en algún momento, 48 pacientes (49.0%) proteinuria y 1 (1.0%) cilindros en orina.

Al estudiar los anticuerpos asociados al LES, 94 pacientes (95.6%) presentaban ANA positivos, 67 (68.4%) anti-dsDNA positivos y 25 (25.5%) anti-Sm positivos.

c) Al comparar los pacientes lúpicos de raza gitana con respecto a los pacientes lúpicos de raza caucásica (**tabla 13**), encontramos mayor prevalencia de linfopenia ( $p=0.001$ ) y cilindruria ( $p=0.019$ ) en los pacientes de etnia gitana. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de anemia ( $p=0.233$ ), anemia hemolítica ( $p=1.000$ ), leucopenia ( $p=0.118$ ), trombocitopenia ( $p=0.515$ ), hematuria ( $p=0.285$ ) y proteinuria ( $p=0.391$ ). Tampoco se encontraron diferencias en la determinación de ANAs positivos ( $p=0.691$ ), anti-dsDNA positivo ( $p=0.369$ ) y anti-Sm positivo ( $p=0.844$ ).

**Tabla 13.** Datos de laboratorio asociados al LES de los pacientes lúpicos de etnia gitana y caucásica.

| <b>Características</b>          | <b>Gitanos<br/>(n=52)</b> | <b>Caucásicos<br/>(n=98)</b> | <b>Valor p</b> |
|---------------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------|
| ANAs positivos, n (%)           | 48 (94.1)                 | 94 (95.9)                    | 0.691          |
| Anti-dsDNA positivo, n (%)      | 31 (60.8)                 | 67 (68.4)                    | 0.369          |
| Anti-Sm positivo, n (%)         | 12 (23.5)                 | 25 (25.5)                    | 0.844          |
| Anemia, n (%)                   | 32 (61.5)                 | 50 (51.0)                    | 0.233          |
| Anemia hemolítica, n (%)        | 7 (13.5)                  | 13 (13.3)                    | 1.000          |
| Leucopenia, n (%)               | 25 (48.1)                 | 34 (34.7)                    | 0.118          |
| Linfopenia, n (%)               | 29 (55.8)                 | 28 (28.6)                    | 0.001*         |
| Trombocitopenia, n (%)          | 8 (15.4)                  | 21 (21.4)                    | 0.515          |
| Hematuria, n (%)                | 22 (42.3)                 | 32 (32.7)                    | 0.285          |
| Proteinuria > 0.5 gr/día, n (%) | 30 (57.7)                 | 48 (49.0)                    | 0.391          |
| Cilindros urinarios, n (%)      | 5 (9.6)                   | 1 (1.0)                      | 0.019*         |

\*  $p \leq 0.05$ . ANAs, autoanticuerpos antinucleares, Anti-dsDNA, autoanticuerpos anti-doble cadena de ADN, Anti-Sm, autoanticuerpos anti-Smith.

V. 2. 5. Diferencias de los datos ecocardiográficos entre pacientes gitanos y caucásicos

a) Entre los pacientes lúpicos de raza gitana, se realizó al menos una ecocardiografía a 38 pacientes (74.5%) durante la evolución de su enfermedad lúpica. No se apreciaron alteraciones segmentarias de la contractilidad atribuibles a IAM previo en ningún paciente (0.0%) aunque se encontraron signos de HTP en 1 caso (1.9%).

b) Entre los pacientes lúpicos de raza caucásica, durante la evolución de su enfermedad, se realizó al menos una ecocardiografía a 73 pacientes (75.3%), detectándose alteraciones segmentarias de la contractilidad atribuibles a IAM previo en 1 paciente (1.0%) y signos de HTP en 2 casos (2.0%).

c) Al comparar los pacientes lúpicos de raza gitana y caucásicos, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes a los que se le realizaron ecocardiografía ( $p=1.000$ ), en la prevalencia de alteraciones

segmentarias de la contractilidad atribuibles a cardiopatía isquémica ( $p=1.000$ ) o en la de signos de hipertensión pulmonar ( $p=1.000$ ).

V. 2. 6. Diferencias de las manifestaciones clínicas del SAF entre pacientes gitanos y caucásicos

a) Entre los pacientes lúpicos de raza gitana, (**tabla 14**) 15 pacientes (28.8%) tenían diagnosticado un SAF con un tiempo de evolución de dicha patología de 14.5 años (4-31).

En relación a los diferentes criterios clínicos de SAF entre los pacientes lúpicos de etnia gitana, 12 pacientes (23.5%) habían presentado abortos, 7 pacientes (14.3%) muerte fetal y 11 pacientes (21.1%) algún evento trombótico. De los 11 pacientes con eventos trombóticos detectados, 1 paciente (1.9%) presentó trombosis arterial y 10 pacientes (19.2%) trombosis venosa.

De los 15 pacientes lúpicos de raza gitana diagnosticados de SAF (**tabla 15**), 4 pacientes (26.6%) habían presentado abortos, 4 pacientes (26.6%) muerte fetal y 11 pacientes (73.3%) eventos trombóticos de los que en 1 caso se trató de una trombosis arterial (6.6%) y en 10 casos de trombosis venosa (66.6%). En la **tabla 15** se especifican los territorios afectados en los eventos trombóticos.

b) Entre los pacientes lúpicos de raza caucásica, (**tabla 14**) 13 pacientes (13.3%) tenían diagnosticado un SAF con un tiempo de evolución de 10.5 años (4-24).

En cuanto a los diferentes criterios clínicos de SAF entre los pacientes lúpicos caucásicos, 10 pacientes (10.2%) habían presentado abortos, 5 pacientes (5.2%) muerte fetal y 12 pacientes (12.2%) algún evento trombotico. De los 12 pacientes con eventos tromboticos detectados, 4 pacientes (25%) presentaron trombosis arterial, 8 pacientes (66.6%) presentaron trombosis venosa y 1 paciente (8.3%) presentó trombosis arterial y venosa.

De los 13 pacientes lúpicos de raza caucásica diagnosticados de SAF (**tabla 15**), 3 pacientes (23.0%) habían presentado abortos, 3 pacientes (23.0%) muerte fetal y 12 pacientes (92.3%) eventos tromboticos de los que en 4 casos se trató de una trombosis arterial (30.7%) y en 9 casos de trombosis venosa (69.2%); uno de los pacientes había presentado una trombosis arterial y venosa.

c) Al comparar los pacientes de ambos grupos étnicos (**tabla 14**), se observó que los pacientes lúpicos de etnia gitana presentaban una mayor prevalencia de SAF que los pacientes lúpicos caucásicos ( $p=0.027$ ) aunque sin diferencias en el tiempo de evolución desde su diagnóstico ( $p=0.291$ ). Además, los pacientes

lúpicos de raza gitana presentaban mayor prevalencia de abortos ( $p=0.049$ ) aunque no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las muertes fetales ( $p=0.106$ ) y los eventos trombóticos ( $p=0.160$ ) entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias al comparar la prevalencia de trombosis arterial ( $p=0.658$ ) o venosa ( $p=0.119$ ) entre ambos grupos étnicos.

Al comparar los 15 pacientes lúpicos de raza gitana diagnosticados de SAF con respecto a los 13 pacientes lúpicos de raza caucásica con SAF (**tabla 15**), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de los eventos trombóticos ( $p=0.333$ ), las trombosis arteriales ( $p=0.139$ ), las trombosis venosas ( $p=1.000$ ), los abortos ( $p=1.000$ ) o las muertes fetales ( $p=1.000$ ).

**Tabla 14.** Características clínicas del SAF en los diferentes grupos étnicos comparados.

| <b>Características</b>                            | <b>Gitanos<br/>(n=52)</b> | <b>Caucásicos<br/>(n=98)</b> | <b>Valor p</b> |
|---------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------|
| Años de evolución del SAF, mediana (rango)        | 14.5 (4-31)               | 10.5 (4-24)                  | 0.291          |
| Diagnóstico de SAF, n (%)                         | 15 (28.8)                 | 13 (13.3)                    | 0.027*         |
| Abortos, n (%)                                    | 12 (23.5)                 | 10 (10.2)                    | 0.049*         |
| Muerte fetal, n (%)                               | 7 (14.3)                  | 5 (5.2)                      | 0.106          |
| Eventos trombóticos arteriales y/o venosos, n (%) | 11 (21.2)                 | 12 (12.2)                    | 0.160          |
| Trombosis arterial, n (%)                         | 1 (1.9)                   | 4 (4.1)                      | 0.658          |
| Trombosis venosa, n (%)                           | 10 (19.2)                 | 9 (9.2)                      | 0.119          |

\*  $p \leq 0.05$ . SAF: síndrome antifosfolípido.

**Tabla 15.** Características clínicas del SAF en los pacientes lúpicos de ambos grupos étnicos con diagnóstico de SAF.

| <b>Características</b>         | <b>Gitanos con SAF (n=15)</b> | <b>Caucásicos con SAF (n=13)</b> | <b>Valor p</b> |
|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Abortos, n (%)                 | 4 (26.6)                      | 3 (23.1)                         | 1.000          |
| Muertes fetales, n (%)         | 4 (26.6)                      | 3 (23.1)                         | 1.000          |
| Eventos trombóticos, n (%)     | 11 (73.3)                     | 12 (92.3)                        | 0.333          |
| Trombosis venosa, n (%)        | 10 (66.6)                     | 9 (69.2)                         | 1.000          |
| Miembros inferiores, n (%)     | 6 (40)                        | 4 (30.7)                         |                |
| Miembros superiores, n (%)     | 0 (0)                         | 2 (15.4)                         |                |
| Cerebral, n (%)                | 1 (6.6)                       | 2 (15.4)                         |                |
| Pulmonar, n (%)                | 0 (0)                         | 1 (7.7)                          |                |
| Dos territorios venosos, n (%) | 3 (20)                        | 0 (0)                            |                |
| Trombosis arterial, n (%)      | 1 (6.6)                       | 4 (30.7)                         | 0.139          |
| Cerebral, n (%)                | 1 (6.6)                       | 4 (30.7)                         |                |

SAF: síndrome antifosfolípido.

V. 2. 7. Diferencias de los datos de laboratorio asociados al SAF entre pacientes gitanos y caucásicos

a) Entre los pacientes lúpicos de raza gitana, cuando analizamos los anticuerpos asociados al SAF (**tabla 16**), 24 (46.2%) de ellos habían presentado algún anticuerpo antifosfolípido positivo a lo largo de la evolución de su enfermedad lúpica: 16 pacientes (30.8%) habían presentado anticoagulante lúpico positivo; 12 pacientes (23.1%) aCL IgG positivo; 7 pacientes (13.5%) aCL IgM positivo; 10 pacientes (19.2%) anti- $\beta$ 2GPI IgG positivo y 7 pacientes (13.5%) anti- $\beta$ 2GPI IgM positivo.

b) Entre los pacientes lúpicos de raza caucásica (**tabla 16**), 33 (33.7%) de ellos habían presentado algún anticuerpo antifosfolípido positivo a lo largo de la evolución de su enfermedad lúpica: 19 pacientes (19.6%) habían presentado anticoagulante lúpico positivo; 15 pacientes (15.5%) aCL IgG positivo; 8 pacientes (8.2%) aCL IgM positivo; 13 pacientes (13.4%) anti- $\beta$ 2GPI IgG positivo y 7 pacientes (7.2%) anti- $\beta$ 2GPI IgM positivo.

c) Al comparar los pacientes lúpicos de etnia gitana y raza caucásica, (**tabla 16**) no se encontraron diferencias en la determinación de ninguno de los anticuerpos relacionados con el SAF: AL ( $p=0.125$ ), aCL IgG positivo ( $p=0.250$ ), aCL IgM positivo ( $p=0.313$ ), anti $\beta$ 2-GPI IgG positivo ( $p=0.348$ ) y anti $\beta$ 2-GPI IgM positivo ( $p=0.245$ ).

**Tabla 16.** Datos de laboratorio relacionados con el SAF en pacientes lúpicos de etnia gitana y caucásica.

| <b>Características</b>                 | <b>Gitanos<br/>(n=52)</b> | <b>Caucásicos<br/>(n=98)</b> | <b>Valor p</b> |
|----------------------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------|
| AL, n (%)                              | 16 (30.8)                 | 19 (19.6)                    | 0.156          |
| aCL IgG positivo, n (%)                | 12 (23.1)                 | 15 (15.5)                    | 0.270          |
| aCL IgM positivo, n (%)                | 7 (13.5)                  | 8 (8.2)                      | 0.393          |
| Anti $\beta$ 2-GPI IgG positivo, n (%) | 10 (19.2)                 | 13 (13.4)                    | 0.352          |
| Anti $\beta$ 2-GPI IgM positivo, n (%) | 7 (13.5)                  | 7 (7.2)                      | 0.245          |

SAF: síndrome antifosfolípido. AL: Anticoagulante lúpico. aCL: Anticuerpos anticardiolipina.  $\beta$ 2-GPI:  $\beta$ 2-glicoproteína I.

### V. 3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis bivalente, observamos mayor riesgo de SAF en pacientes lúpicos de etnia gitana (OR 2.68; IC 95% 1.15-6.12,  $p=0.027$ ) y en pacientes fumadores (OR 2.48; IC 95% 1.05-5.82,  $p=0.034$ ) mientras que el sexo femenino (OR 0.33; IC 95% 0.11-0.99,  $p=0.041$ ) y la adherencia al tratamiento (OR 0.40; IC 95% 0.17-0.95,  $p=0.034$ ) eran factores protectores frente al mismo (**tabla 17**).

Posteriormente, se realizó un análisis por regresión logística multivariante con el objetivo de medir el efecto de la etnia sobre la presencia de SAF controlando por edad, sexo, tabaquismo y adherencia al tratamiento (**tabla 17**). Finalmente, el análisis multivariante mostró que la etnia fue el único factor de riesgo independiente de SAF (OR 2.56; IC 95% 1.02-6.39,  $p=0.044$ ), desapareciendo la significación estadística en el caso de las variables sexo femenino (OR 0.34; IC 95% 0.10-1.15,  $p=0.085$ ), adherencia al tratamiento (OR 0.47; IC 95% 0.18-1.21,  $p=0.119$ ) y tabaquismo (OR 1.75; IC 95% 0.69-4.40,  $p=0.233$ ).

**Tabla 17.** Análisis de regresión logística de los factores de riesgo asociados al SAF.

| <i>Variable</i>           | <i>Modelo no ajustado<br/>Odds ratio (IC 95%)</i> | <i>Modelo ajustado<br/>Odds ratio (IC 95%)</i> |
|---------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Grupo étnico<br>Gitanos   | 2.68 (1.15-6.12)                                  | 2.56 (1.02-6.39)                               |
| Edad                      | 1.02 (0.99-1.06)                                  | 1.02 (0.98-1.05)                               |
| Sexo<br>Femenino          | 0.33 (0.11-0.99)                                  | 0.34 (0.10-1.15)                               |
| Hipertensión              | 1.24 (0.52-2.95)                                  | NP                                             |
| Diabetes                  | 1.53 (0.29-8.05)                                  | NP                                             |
| Obesidad                  | 2.26 (0.86-5.95)                                  | NP                                             |
| Hiperlipemia              | 0.99 (0.40-2.48)                                  | NP                                             |
| Tabaquismo                | 2.48 (1.05-5.82)                                  | 1.75 (0.69-4.40)                               |
| Adherencia al tratamiento | 0.40 (0.17-0.95)                                  | 0.47 (0.18-1.21)                               |
| SLEDAI                    | 1.04 (0.98-1.10)                                  | NP                                             |

SAF: síndrome antifosfolípido. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. NP: No procede.

## VI. DISCUSIÓN

En este estudio hemos comparado la prevalencia y características clínicas del SAF asociado al LES de una muestra de pacientes lúpicos de raza gitana con respecto a una muestra similar de pacientes de raza caucásica.

Tras revisar la literatura sobre este tema, tanto en la base de datos PubMed de la Biblioteca Nacional de Estados Unidos como en la base Teseo del Ministerio de Educación, sólo encontramos un estudio similar publicado por nuestro grupo de investigación (Grupo Lupus Virgen de las Nieves) en 2004 (9), aunque el número de pacientes lúpicos de raza gitana incluido en ese caso ( $n=25$ ) era significativamente menor que el de nuestra muestra ( $n=52$ ). Además, el citado estudio únicamente incluyó pacientes gitanos procedentes de un hospital de Andalucía mientras que nuestro trabajo incluyó pacientes de seis hospitales de toda España lo que aumenta su validez externa.

En nuestro estudio, la selección de los pacientes fue cuidadosamente realizada y como resultado de dicha selección, tanto la edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad lúpica fueron similares en ambos grupos étnicos como se refleja en el apartado de Resultados. Además, la similitud entre las características de las muestras de ambos

grupos permitió reducir el riesgo de sesgos y aumentar la fiabilidad y consistencia de los resultados.

En nuestro trabajo hemos encontrado que los pacientes de raza gitana presentaban mayor número de embarazos y un menor nivel educacional que los pacientes de raza caucásica lo que coincide con lo publicado anteriormente (59, 67).

Entre los pacientes lúpicos de etnia gitana también se ha encontrado menor adherencia al tratamiento que en los pacientes de raza caucásica. En este sentido, no hemos encontrado ningún artículo sobre adherencia al tratamiento entre pacientes gitanos. Sin embargo, un artículo publicado (68) sobre las diferencias étnicas en la aceptación y deseo de continuar tratamiento específico (ciclofosfamida en el caso del estudio citado) mostró que los pacientes de raza Afro-Americana con lupus eran más reacios a recibir dicho tratamiento si su enfermedad empeoraba. En dicho trabajo, se mostraba que la raza, la confianza en el médico y la percepción de efectividad del tratamiento fueron los determinantes más significativos en la aceptación del tratamiento. En este sentido, creemos que serían interesantes ulteriores estudios para profundizar en este aspecto.

Por otra parte, la depresión podría ser una causa importante de problemas en la adherencia al tratamiento en pacientes con lupus, como se informó en un estudio norteamericano (69) sobre adherencia a la medicación y depresión publicado en 2009. En dicho estudio, la adherencia

al tratamiento global, medida según los olvidos de la misma a través del “Cognitive Symptoms Inventory” (70), alcanzó al 94.3% de los pacientes incluidos (69) mientras que la adherencia global en nuestra muestra, determinada por el test de Morisky-Green, más validado y difundido para dicho fin, llegó al 72.7% (oscilando entre el 80.6% en pacientes caucásicos y el 57.7% en pacientes gitanos). En nuestro estudio, los pacientes gitanos presentaban, además de una menor adherencia al tratamiento, una mayor prevalencia de depresión lo que iría a favor de las observaciones publicadas previamente (69) y que podrían ser un tema susceptible de estudios posteriores. De acuerdo a lo anterior, creemos que podría resultar interesante descartar la depresión en los casos de no adherencia al tratamiento en los pacientes lúpicos de raza gitana o incluso en los pacientes caucásicos. La falta de adherencia al tratamiento en los pacientes gitanos, paradójicamente, no implicó un aumento significativo de la actividad de la enfermedad lúpica o de su daño acumulado, medidos a través del SLEDAI y SDI respectivamente.

En cuanto a los factores de riesgo vascular, en nuestro trabajo, encontramos una prevalencia significativamente mayor de obesidad y diabetes tipo 2 entre los pacientes lúpicos gitanos con respecto a los caucásicos. Este hallazgo coincide con el descrito previamente en una revisión sobre los factores de riesgo vascular en población gitana del centro y este de Europa (71) y en un estudio español basado en una encuesta nacional de salud (59). Además, el LES “per se” se ha asociado con

aterosclerosis precoz subclínica en varios estudios realizados por nuestro grupo (72, 73) y, por tanto, con un aumento del riesgo vascular en probable relación a la situación de inflamación crónica (74) y disfunción endotelial (75) que asocia. Debido a la mayor prevalencia de obesidad y diabetes entre los pacientes lúpicos gitanos junto al mayor riesgo vascular que implica el propio LES y la escasa adherencia terapéutica de este grupo étnico, creemos que sería necesario un control estricto de los factores de riesgo vascular e intentar mejorar la adherencia al tratamiento en este tipo de pacientes.

Cuando analizamos las características clínicas del LES, encontramos un aumento estadísticamente significativo en las prevalencias de artritis y depresión en el grupo de pacientes lúpicos de raza gitana. Estos hallazgos no habían sido descritos en el estudio citado previamente (9) probablemente debido al menor tamaño muestral de dicho trabajo. En ese estudio, sólo se informaron diferencias en la prevalencia de artralgias, anemia y lívido reticular que no encontramos en nuestro análisis. Con respecto a la actividad de la enfermedad lúpica (SLEDAI) y el daño acumulado (SDI), en nuestro trabajo fueron similares en ambos grupos raciales lo que coincide con un estudio que comparó el daño relacionado con el LES en tres grupos étnicos (caucásicos, afro-caribeños y asiáticos) sin encontrar asociación estadística entre la raza y el daño o actividad del lupus (76).

Al analizar los datos de laboratorio del LES, únicamente encontramos mayor prevalencia de linfopenia y cilindros urinarios en los pacientes de etnia gitana, sin otras diferencias al comparar los restantes parámetros analíticos, incluyendo perfil de autoinmunidad.

En cuanto al síndrome antifosfolípido, en estudios anteriores se han encontrado diferencias en la prevalencia de SAF asociado a LES dependiendo de la raza, variando entre el 2.9% en pacientes Iban del este de Malasia (57) y el 25.38% en pacientes lúpicos de raza india (45). A la vista de nuestros resultados y del estudio realizado previamente por nuestro grupo (9), podemos confirmar que la prevalencia de SAF en los pacientes con LES de etnia gitana es significativamente mayor que en los pacientes de raza caucásica; sin embargo, en nuestro trabajo, la prevalencia de SAF en los pacientes de etnia gitana resultó ser menor (28.8%) que la descrita en dicho estudio (36%). Por todo lo anterior, creemos que, ante la aparición de un evento trombótico o morbilidad en el embarazo en pacientes lúpicos gitanos, sería preciso descartar el SAF en este tipo de pacientes.

Por otro lado, en nuestro trabajo encontramos que la prevalencia de SAF en pacientes lúpicos caucásicos (13.3%) fue similar a la informada en un estudio español que mostró que el 13.8% de los pacientes lúpicos tenían un SAF asociado (41), lo que corrobora la validez externa de nuestros resultados.

En nuestro estudio, el aumento del riesgo y prevalencia de SAF en la población lúpica de etnia gitana se relacionó principalmente con la mayor prevalencia de abortos, aunque también detectamos en este grupo étnico una prevalencia más alta de muertes fetales, eventos trombóticos y anticuerpos antifosfolípidos, que no fueron estadísticamente significativos, probablemente por el tamaño muestral. El hecho de encontrar una prevalencia significativamente mayor de SAF en pacientes lúpicos de etnia gitana sin haber hallado diferencias estadísticas en los principales criterios diagnósticos (muertes fetales, eventos trombóticos y anticuerpos antifosfolípidos), salvo en los abortos, podría explicarse porque el diagnóstico de SAF incluye criterios clínicos y serológicos que, individualmente analizados no llegaban a alcanzar la significación estadística, pero globalmente considerados fueron estadísticamente significativos.

Por otra parte, el aumento en la prevalencia de abortos, muertes fetales y eventos trombóticos en los pacientes de etnia gitana podría estar relacionado con la prevalencia significativamente mayor de obesidad y diabetes, y no significativa en el caso del consumo de tabaco, en este grupo étnico. Sin embargo, el análisis multivariante confirmó que la etnia fue el único factor de riesgo independiente para SAF una vez ajustado por los factores de riesgo vascular antes reseñados.

La principal limitación de nuestro estudio radica en el tamaño muestral que, aunque es más numeroso que el único realizado hasta la fecha en pacientes gitanos con LES, continúa siendo relativamente bajo comparado con los que han evaluado a otros grupos étnicos. La dificultad a la hora de poder reclutar pacientes de etnia gitana podría explicarse por su reticencia al uso de los servicios sanitarios, como se ha encontrado en otro estudio (59).



## VII. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con LES de etnia gitana presentaron una prevalencia significativamente mayor de SAF que los pacientes lúpicos de raza caucásica.
2. En relación al SAF, los pacientes lúpicos de raza gitana presentaron un mayor número de abortos que los pacientes caucásicos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en las muertes fetales, eventos trombóticos y anticuerpos antifosfolípidos.
3. No se encontraron diferencias significativas en el perfil de autoinmunidad relacionado con el LES ni en los anticuerpos antifosfolípidos al comparar los pacientes de ambos grupos étnicos.
4. Los pacientes con LES de etnia gitana tuvieron mayor número de embarazos, una menor adherencia al tratamiento, un menor nivel educacional y mayores prevalencias de obesidad y de diabetes que los pacientes lúpicos caucásicos. No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas al comparar la mayoría de las manifestaciones clínicas del LES entre ambos grupos étnicos aunque los pacientes lúpicos de etnia gitana presentaron una mayor prevalencia de artritis y depresión. Entre la población gitana con LES fue más frecuente la presencia de linfopenia y la presencia de cilindros urinarios.

5. Tanto los parámetros de actividad (SLEDAI) como el daño acumulado del LES (SDI) fueron similares en ambos grupos étnicos.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007; 369: 587-96.
2. Jimenez-Alonso et al. Manual de enfermedades sistémicas. Editorial Ergon. ISBNN 978-84-8473-546-5.
3. Vina ER, Masi CM, Green SL, Utset TO. A study of racial/ethnic differences in treatment preferences among lupus patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51, 1697–706.
4. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15: 308–18.
5. Muñoz LE, Gaipl US, Franz S et al. SLE-a disease of clearance deficiency? *Rheumatology* 2005; 44: 1101–07.
6. Hau J, Kirou K, Lee C, Crow MK. Functional assay of type I interferon in systemic lupus erythematosus plasma and association with anti-RNA binding protein autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1906–16.

7. Fujii Y, Fujii K, Tanaka Y. Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 143–44.
8. Prokunina L, Castillejo-Lopez C, Oberg F, et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet* 2002; 32: 666–69.
9. Ramal LM, López-Nevot MA, Sabio JM et al. Systemic lupus erythematosus in southern Spain: a comparative clinical and genetic study between Caucasian and Gypsy patients. *Lupus*. 2004; 13: 934-40.
10. Jiménez-Alonso J, Sabio JM, Pérez-Álvarez F et al. Hair dye treatment use and clinical course in patients with systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus. *Lupus* 2002;11:430-434
11. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1840–50.
12. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL et al. Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 31: 1928–33.

13. Peralta-Ramírez MI, Jiménez-Alonso J, Godoy-García JF et al. The effects of daily stress and stressful life events on the clinical symptomatology of patients with lupus erythematosus. *Psychosom Med* 2004;66:788-794.
14. Peralta-Ramírez MI, Coín-Mejías MA, Jiménez-Alonso J, Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Caracuel-Romero A et al. Stress as a predictor of cognitive functioning in lupus. *Lupus* 2006;15:858-864.
15. Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramires MI, Sabio-Sánchez JM, Coín MA, Robles-Ortega H, Hidalgo-Tenorio C et al. Efficacy of cognitive behavioural erythematosus: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2010;79:107-115.
16. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Laccarino L et al. Environment and systemic lupus erythematosus: an overview. *Autoimmunity*. 2005 Nov;38(7):465-72.
17. Peter Hanlon, Alison Avenell, Lorna Aucott et al. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 6;16(1):R3.
18. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH et al. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 804–08.

19. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al, OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2550–58.
20. Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J. Contraception in systemic lupus erythematosus. *Med Clin* 2008;19;130:15-16
21. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2539–49.
22. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 953–62.
23. Islam MN<sup>1</sup>, Hossain M, Haq SA et al. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2012 Feb;15(1):62-8.
24. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Aug;23(4):495-506.
25. Zhao J, Bai W, Zhu P et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry VII: prevalence and clinical significance

- of serositis in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 May;25(6):652-7.
26. Herath N, Ratnatunga N, Weerakoon K et al. Clinicopathological findings, treatment response and predictors of long-term outcome in a cohort of lupus nephritis patients managed according to the Euro-lupus regime: a retrospective analysis in Sri Lanka. *BMC Res Notes*. 2017 Feb 2;10(1):80.
27. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J et al. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001; 57: 496-500.
28. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214-20.
29. Jiménez-Alonso J, Martín-Armada M, Toribio M, Herranz-Marín MT, Rivera- Cívico F, Pérez-Álvarez F. Incidence of systemic lupus erythematosus among 255 patients with uveitis of unknown origin. *Ann Rheum Dis* 2002;61:471
30. Beyan E, Beyan C, Turan M et al. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. *Hematology* 2007 Jun;12(3):257-61.

31. Carli L, Tani C, Vagnani S et al. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact—A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2);190-4.
32. Jung JH, Soh MS, Ahn YH et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis in 230 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(6):e2818.
33. Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341–344.
34. Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J. Rheumatol* 1986; 13: 486–489.
35. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum* 1992; 21: 275–286.
36. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. The 'primary' antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366–374.

37. Tektonidou MG<sup>1</sup>, Laskari K, Panagiotakos DB et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009 Jan 15;61(1):29-36.
38. Matta BN et al. The current standing of diagnosis of antiphospholipid syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2013; 9: 659–668.
39. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376, 1498–509.
40. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1011-8.
41. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 77-82.
42. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1033–1044.

43. Charakida M, Besler C, Batuca JR et al. Vascular abnormalities, paraoxonase activity, and dysfunctional HDL in primary antiphospholipid syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1210–1217.
44. Mok CC, Chan PT, Ho LY et al. Prevalence of the antiphospholipid syndrome and its effect on survival in 679 Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 217-22.
45. Singh NK, Agrawal A, Singh MN et al. Prevalence and pattern of antiphospholipid antibody syndrome in a hospital based longitudinal study of 193 patients of systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India* 2013;61: 623-6.
46. Al-Jarallah K, Al-Awadi A, Siddiqui H et al. Systemic lupus erythematosus in Kuwait--hospital based study. *Lupus* 1998;7: 434-8.
47. Carmona Cruz II, González-Parés E. Prevalence of antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus at the University Hospital of Puerto Rico. *P R Health Sci J* 2000;19: 341-4.
48. Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ben Ghorbell I, Miled M. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus* 2004;13: 204-11.

- 
49. McMahon MA, Keogan M, O'Connell P, Kearns G. The prevalence of antiphospholipid antibody syndrome among systemic lupus erythematosus patients. *Ir Med J* 2006;99: 296-8.
50. Gould T, Tikly M, Asherson R, Loizou S, Singh S. Prevalence and clinical correlates of anti-phospholipid antibodies in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2006;35: 29-34.
51. Adelowo OO, Oguntona S. Anti-phospholipid syndrome in Nigeria: report of five cases. *East Afr Med J* 2009;86: 94-6.
52. Basiri Z, Gholyaf M, Faridnia M, Nadi E, Bairanvand M. The prevalence of anticardiolipin antibody in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical manifestations. *Acta Med Iran* 2013;51: 35-40.
53. Jasmin R, Sockalingam S, Cheah TE, Goh KJ. Systemic lupus erythematosus in the multiethnic Malaysian population: disease expression and ethnic differences revisited. *Lupus* 2013;22: 967-71.
54. Franco JS, Molano-González N, Rodríguez-Jiménez M et al. The coexistence of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in Colombians. *PLoS One* 2014;9: e110242. DOI: 10.1371/journal.pone.0110242.

55. Deák M, Bocskai M, Burcsár S. Non-thromboembolic risk in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014;23: 913-8.
56. Skare T, Damin R, Hofius R. Prevalence of the American College of Rheumatology hematological classification criteria and associations with serological and clinical variables in 460 systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37:115-9.
57. Teh CL, Ling GR, Aishah WS. The Sarawak lupus cohort: clinical features and disease patterns of 633 SLE patients in a single tertiary centre from East Malaysia. *Rheumatol Int* 2015;35:153-7.
58. Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E et al. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2012; 39: 516-23.
59. Carrasco-Garrido P, Lopez de Andres A, Hernandez Barrera et al. Health status of Roma women in Spain. *Eur J Public Health* 2011;21: 793–8.
60. American Rheumatism Association Glossary Committee. Signs and symptoms. *Dictionary Rheum Dis* 1982; 1-80.

61. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
62. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.
63. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 685-708.
64. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 809-13.
65. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30:1955-9.
66. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.

67. Cabedo García VR, Ortells i Ros E, Baquero Toledo L et al. Cómo son y de qué padecen los gitanos. *Aten Primaria* 2000; 26: 21-25.
68. Vina ER, Masi CM, Green SL, Utset TO. A study of racial/ethnic differences in treatment preferences among lupus patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1697-706.
69. Julian LJ, Yelin E, Yazdany J et al. Depression, medication adherence, and service utilization in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 240-6.
70. Pincus T. A self-report cognitive symptoms inventory to assess patients with rheumatic diseases: results in eosinophilamyalgia syndrome (EMS), fibromyalgia, rheumatoid arthritis (RA), and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (Suppl 9):S261.
71. Dobranici M, Buzea A, Popescu R. The cardiovascular risk factors of the Roma (gypsies) people in Central-Eastern Europe: a review of the published literature. *J Med Life* 2012; 5: 382-9.
72. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M et al. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36: 2204-11.

73. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Mediavilla JD et al. Correlation of asymptomatic hyperuricaemia and serum uric acid levels with arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus without clinically evident atherosclerotic cardiovascular disease. *Lupus* 2010;19: 591-8.
74. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J* 2015; 36: 482-9.
75. Colombo BM, Cacciapaglia F, Puntoni M et al. Traditional and non traditional risk factors in accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of vascular endothelial growth factor (VEGATS Study). *Autoimmun Rev* 2009; 8: 309-15.
76. Yee CS, Hussein H, Skan J et al. Association of damage with autoantibody profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 276–279.