

**Intervalo QTc como marcador de aterosclerosis
subclínica en pacientes con Lupus eritematoso sistémico**



Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Ricardo Francisco Rivera López

Granada 2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ricardo Francisco Rivera López
ISBN: 978-84-9163-280-1
URI: <http://hdl.handle.net/10481/47189>

Intervalo QTc como marcador de aterosclerosis subclínica en pacientes con Lupus eritematoso sistémico

**Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por el Ldo. Ricardo Francisco
Rivera López**

Prof.Dr. D. Juan Jiménez Alonso, Jefe del Servicio de Medicina Interna del Complejo
hospitalario Universitario de Granada y catedrático de Medicina de la Universidad de Granada,

CERTIFICA:

Que Don RICARDO FRANCISCO RIVERA LOPEZ, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado
bajo mi dirección el trabajo presentado, titulado "**Intervalo QTc como marcador de
aterosclerosis subclínica en pacientes con Lupus eritematoso sistémico**", que constituye la
memoria para optar al Grado de Doctor en Medicina.

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

Fdo. Prof .Dr. D. Juan Jiménez Alonso

En Granada, a de de 2017

Intervalo QTc como marcador de aterosclerosis subclínica en pacientes con Lupus eritematoso sistémico

Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por el

Ldo. Ricardo Francisco Rivera López

Dr. D. Juan Jiménez Jáimez, Facultativo Especialista de Área del Servicio de cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Granada y Doctor en Medicina por la Universidad de Granada,

CERTIFICA:

Que Don RICARDO FRANCISCO RIVERA LOPEZ, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo presentado, titulado "**Intervalo QTc como marcador de aterosclerosis subclínica en pacientes con Lupus eritematoso sistémico**", que constituye la memoria para optar al Grado de Doctora en Medicina.

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

Fdo. Dr. D. Juan Jiménez Jáimez

En Granada, a de de 2017

DIRECTORES:

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.

Dr. D. Juan Jiménez Jáimez

Facultativo Especialista de Área de Cardiología del Complejo hospitalario Universitario de Granada.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco su apoyo incondicional a mi familia. A mi padre por inculcarme el amor por la ciencia, a mi madre por su esfuerzo inmenso por educarme en todos los valores que hoy me son importantes. A mis hermanos pequeños por enseñarme cada día la importancia de las cosas.

Agradezco a mis compañeros de residencia por arrancarme una sonrisa en cualquier momento, a Manolo y a Miriam que cuento casi entre mi familia junto con un grupo maravilloso que me ha hecho sentir como en casa y del que todo lo que diga se queda corto.

A mis adjuntos que han dedicado su tiempo y entusiasmo en formarme como profesional y persona.

A Laura por aguantarme todas mis divagaciones, por escucharme siempre con una sonrisa y especialmente por darle sentido a todo lo que hago.

A mis directores, sin los que nada de esto hubiera sido posible, por guiarme en estos mundos, por una generosidad incuestionable, por hacer que lo difícil parezca fácil, por la confianza depositada

GRACIAS.

ÍNDICE

	Página
CAPÍTULO 1: Introducción	9
-Introducción	9
-Etiopatogenia	10
-Manifestaciones clínicas	13
-Datos de laboratorio	17
-Diagnóstico	19
-Tratamiento	30
CAPÍTULO 2: Lupus eritematoso sistémico y aterosclerosis precoz	32
-Introducción	32
-Características epidemiológicas de enfermedad cardiovascular en lupus eritematoso sistémico	35
-Causas de aterosclerosis precoz: Etiopatogenia	37
-Diagnóstico de enfermedad aterosclerótica precoz	48
-Tratamiento de la enfermedad aterosclerótica	54
CAPÍTULO 3 Justificación del proyecto	56
Hipótesis y objetivos	57
CAPÍTULO 4:Material y métodos	58
-Participantes	58

-Protocolo y diseño	60
-Definiciones	63
-Pruebas de laboratorio	67
-Medición del intervalo QTc	68
-Análisis estadístico	69
CAPÍTULO 5: Resultados	70
-Características basales	70
-Diferencias entre el intervalo QTc en LES y controles	72
-Correlación entre el intervalo QTc y la aterosclerosis en pacientes con LES	73
-Estudio de la concordancia inter observadores	74
-Análisis multivariante	75
CAPÍTULO 6: Discusión	76
-Discusión	76
-Conclusiones	83
Bibliografía	

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.1INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica e inflamatoria. Se caracteriza principalmente por la producción anómala de autoanticuerpos. Está implicado fundamentalmente el tejido conectivo, siendo los órganos más frecuentemente afectados la piel, articulaciones, riñones y membranas serosas (*MANUAL DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS. Juan Jiménez-Alonso et al. Editorial Ergon. ISBN 978-84-8473-546-5*). La incidencia del LES es difícil de determinar, lo que puede deberse a las diferentes características del LES según la región de estudio, el género, el medio ambiente o la raza de los pacientes (1. McCarthy DJ et al. *Arthritis Rheum* 1995 2. Nossent JC. *Ann Rheum Dis* 1992. 3. Molokhia et al. *Lancet* 2001).

La enfermedad es más propia de mujeres, sobre todo en edad fértil (*Urowitz MB et al. J Rheumatol* 1997), siendo la prevalencia más alta en el rango de edad comprendido entre la segunda y la tercera década de la vida. (*Siegel M, Lee SL. Arthritis Rheum. 1973*) si bien se puede presentar en varones, ancianos y niños. La incidencia de esta enfermedad varía según la población analizada, estando descrita una prevalencia mayor en mujeres afroamericanas (*McCarthyDJ et al. Arthritis Rheum* 1995). Así como en otros grupos étnicos como hispanos y asiáticos.

La prevalencia reportada en nuestro país es de 91 casos por 100000 personas, siendo las cifras variables según el área geográfica analizada.

1.2. ETIOPATOGENIA

En los pacientes con LES existe inicialmente una susceptibilidad genética a diversos factores externos que tendrá como resultado una producción anómala de autoanticuerpos. (Arbuckle MR et al. N Engl J Med. 2003)

Los agentes etiológicos concretos se desconocen (Borchers AT et al. AutoimmunRev 2010), si bien se han podido identificar diversos factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad (Cervera R et al. Lupus 2009)

1. Factores genéticos:

El LES es más frecuente en familiares de individuos afectados con respecto a la población general, siendo la prevalencia alrededor del 10% en los familiares de individuos con LES, triplicándose esta prevalencia en el caso de gemelos (Deapen D et al. ArthritisRheum 1992). No obstante el que la mayoría de los casos de LES no presenten antecedentes familiares remarca la importancia de otros factores no genéticos.

La mayoría de los genes susceptibles implicados en el desarrollo del LES se desconocen, si bien son varios los que se han relacionados con esta patología (Crampton SP ET AL. Dis Models Mech 2014, Harley JB et al. Curr Opin Immunol 1998)

Existe una relación entre el sistema HLA y el LES. Así determinados haplotipos del sistema HLA (DR2, DR3 y B8) son más frecuentes entre los pacientes con LES. Existiendo diferencias étnicas en los pacientes con LES. Por ejemplo, el DR3 aparece más en caucásicos, mientras que el DR8 es más frecuente en hispanoamericanos y el DR2 en afroamericanos, chinos y japoneses (Reveille JD et al. Arthritis Rheum 1998, Teruel M, et al. Hum immunol. 2012 Díaz-Gallo LM et al. Ann Rheum Dis. 2012)

2. Factores socio-económicos y ambientales.

Son varios los agentes infecciosos que se ha intentado relacionar con la etiopatogenia de la enfermedad, siendo el virus de Epstein-Barr el que

parece tener un papel más importante en la misma (1. James JA et al. *Arthritis Rheum* 2001. 2. Shoenfeld JG. *Lupus* 1995)

Tanto el tabaco como los tintes se han tratado de relacionar con el desarrollo de la enfermedad, no siendo los datos totalmente concluyentes en este aspecto. (1. Hardy CI et al. *Ann Rheum Dis* 1998. 2. Jiménez-Alonso J et al. *Lupus* 2002)

Se ha propuesto el acceso a la sanidad como uno de los factores más importantes que pudiera contribuir al menos en parte a la mayor prevalencia de esta enfermedad en la población afroamericana en estados Unidos (Reveille JD et al. *Arthritis Rheum* 1998).

Por su parte la radiación ultravioleta, especialmente la B se ha relacionado de manera importante con la aparición de la enfermedad, y explicando parte de las diferencias entre latitudes.

En cuanto al estrés, en un trabajo realizado por Dobkin y cols con pacientes lúpicos se llegó a la conclusión de que existía un mayor nivel de estrés, peor apoyo social y mayores niveles de angustia en aquellas pacientes con peor evolución física y psíquica (Dobkin PL et al. *Arthritis Care Res* 1998). Por su parte son varios los autores que han relacionado el estrés crónico con la aparición y agravamiento de brotes de la enfermedad. (1. Peralta-Ramírez MI et al. *Lupus* 2006. 2. Peralta-Ramírez MI et al. *Psychosom Med* 2004. 3. Navarrete-Navarrete N et al. *Psychother Psychosom* 2010)

3. Factores hormonales.

Se considera que los estrógenos predisponen a la aparición de la enfermedad. En diversos estudios con modelos animales se ha demostrado que los estrógenos exacerban la enfermedad (Gilbert EL. *Clin Ther.* 2014. Kanda N et al. *Arthritis Rheum* 1998), si bien cada vez hay más evidencia de que se pueden administrar sin mayores riesgos a enfermos lúpicos.

Maselli et al sugieren la alteración en los receptores de estrógenos de las células T podrían jugar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad

La prolactina por su efecto inmunomodulador parece tener un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad. Se han relacionado los

niveles de prolactina en pacientes con LES con la actividad clínica y serológica de la enfermedad (1. Jacobi AM et al. *Lupus* 2001. 2. Leanos-Miranda A et al. *J Rheumatol* 2001)

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

4. Factores inmunológicos.

Son una parte fundamental en desarrollo de la enfermedad. La producción excesiva por parte de los linfocitos B de autoanticuerpos que actuarían contra determinados antígenos (como los anticuerpos anti fosfolípido por ejemplo) o formarían inmunocomplejos.

El déficit de algunos factores de complemento también tienen un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. (Walport MJ. *N Engl J Med* 2001). El déficit del factor de complemento C4 por ejemplo ha demostrado ser un ún factor de riesgo de padecer LES (Welch TR et al. *J Clin Immunol* 1998) y el déficit de C1q, C1r, C1s y C4 se ha asociado con formas clínicas más graves del LES (1. Walport MJ et al. *Inmunobiol* 1998. 2. Walport MJ. *N Engl J Med* 2001. 3. Molina H. *Curr Opin Rheumatol* 2002).

Por su parte niveles elevados de IL10 se relacionan también con una mayor actividad de la enfermedad (Lauwerys BR, Houssiau FA. *Lupus* 1998)

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Lo normal en el LES es que se manifieste en brotes (Petri M et al. *J Rheumatol* 2009), intercalando periodos de remisión con otros de importante actividad inflamatoria. Son muchos los factores que se han descrito como desencadenantes, estrés físico y mental, estrógenos, infecciones, radiación ultravioleta y fármacos. (1. Cervera R et al. *Medicine (Baltimore)* 1993. 2. Peralta-Ramírez MI et al. *Psychosom Med* 2004)

1. *Síntomas generales*: los más frecuentes son la fiebre, anorexia, pérdida de peso y astenia. La fiebre puede llegar a aparecer en un 90% de los pacientes y en muchas ocasiones obliga a plantear un diagnóstico diferencial con enfermedades de origen infeccioso. El perfil de la fiebre puede variar desde febrícula intermitente hasta fiebre elevada. (1. Mills JA. *N Engl J Med* 1994. 2. Sabio JM, Hidalgo-Tenorio C et al. *Diagnóstico diferencial. En: Lupus Eritematoso Sistémico*, 2009)

2. *Manifestaciones cutáneo-mucosas*: junto con las manifestaciones del aparato locomotor, son las más frecuentes, apareciendo hasta en un 70-80% de los pacientes. (Frances C. *Rev Prat* 1998). Las lesiones cutáneas específicas pueden ser la única manifestación de la enfermedad y se clasifican en lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC), lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA) y lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA). A lo largo de la evolución del LES pueden aparecer una gran variedad de lesiones cutáneas como fotosensibilidad, úlceras orales, exantema maculopapular, teleangiectasias, livedo reticularis, urticaria, púrpura vasculítica, nódulos subcutáneos, eritema piliforme, etc.

3. *Afectación renal*: la mayoría de los pacientes con LES presentan depósitos de inmunoglobulinas en los glomérulos, pero sólo entre un 30 y un 50% presentan nefritis clínica con proteinuria. La afectación renal condiciona un peor pronóstico en los enfermos con LES, ya que supone una causa mayor tanto de morbilidad como de mortalidad. (Tasnim F et al. *ClinExpNephrol* 2016; Cervera R et al. *Medicine (Baltimore)* 2003). Es imprescindible la biopsia renal, para clasificar las

distintas formas anatomopatológicas de afectación, según la OMS.

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

4. *Aparato locomotor*: su afectación es la forma de presentación más frecuente, hasta en un 95% de los pacientes, fundamentalmente las artralgias, sobre todo en pequeñas articulaciones, de forma simétrica y con carácter transitorio. (Font J et al. *Semin Arthritis Rheum* 2004) A diferencia de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso excepcionalmente produce destrucción ósea, sin embargo, las deformidades causadas por la enfermedad pueden llegar a ser irreversibles en al menos el 20% de los pacientes, pudiendo observarse deformidades en cuello de cisne y desviación cubital de las metacarpo falángicas de modo parecido a la artritis reumatoide (Fernández et al. *Clin Rheumatol*, 2004). Las erosiones son raras y en menos del 10% se pueden observar nódulos subcutáneos, similares a los de la artritis reumatoide.

5. *Afectación hematológica*: en la mayoría de los pacientes con LES activo está presente la anemia de trastornos crónicos o hemolítica. La leucopenia, sobre todo linfopenia, y la plaquetopenia también son frecuentes, aunque no suelen condicionar situaciones de gravedad. Las manifestaciones clínicas propias de la presencia de anticoagulante lúpico (AL) o anticuerpos anticardiolipina (aCL) son la trombopenia, trombosis venosas o arteriales recidivantes, abortos de repetición y valvulopatías. Aproximadamente un 30% de los enfermos con LES tienen anticuerpos antifosfolipídicos (AL y aCL) y de éstos, un 30% o 40% desarrollan algunos de los síntomas previamente comentados, lo que se conoce como síndrome antifosfolipídico (SAF)

6. *Afectación ocular*: puede afectar a cualquier estructura (Silpa-archa S, et al. Br J Ophthalmol 2016). El *síndrome seco* se debe en ocasiones a la coexistencia de un síndrome de Sjögren asociado. La *vasculitis retiniana* es la manifestación más grave, pudiendo evolucionar a ceguera en un corto periodo de tiempo, por lo que requiere de un tratamiento inmunosupresor agresivo y precoz. (Jiménez-Alonso J et al. Ann Rheum Dis 2002)

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

La *trombosis* puede afectar a vasos de cualquier calibre. La *vasculitis* puede ser la responsable de fenómenos vasculares en algunas ocasiones, pero cada vez está más demostrado que la presencia de aCL y AL son los responsables más importantes. (Amigo MC et al. Baillieres Clin Rheumatol 1998), por otro lado algunos estudio sugieren que la medicación administrada a los pacientes con LES pudiera jugar un papel en este aumento de trombosis (Silvestri E et al, SeminThrombHemost 2016).

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

8. *Afectación gastrointestinal*: son menos conocidas, debido a su baja

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

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

1.4. DATOS DE LABORATORIO

Si bien la presencia de anticuerpos antinucleares (ANAs) en pacientes con manifestaciones clínicas sugerentes de LES, confirma prácticamente el diagnóstico, (*Evans J. Clin Chest Med 1998*), la positividad de los ANAs no es específico para él LES, ya que pueden existir ANAs, aunque en título bajo, hasta en un 5% de individuos sanos, aumentando la frecuencia con la edad. También pueden existir ANAs positivos en otras enfermedades autoinmunes, enfermedades virales agudas, procesos inflamatorios crónicos, procesos neoplásicos y con la toma de diversos fármacos. Por tanto, unos ANAs positivos apoyan el diagnóstico de LES, pero no son específicos. En cambio, su negatividad hace que el diagnóstico sea improbable.

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

Los anticuerpos extraíbles del núcleo (anti-ENAs) son muy frecuentes en las enfermedades autoinmunes. Están dirigidos frente a antígenos nucleares y citoplasmáticos solubles, que corresponden a proteínas no histonas y complejos ARN-proteína (RNP). Dentro de este grupo se incluyen varias estructuras antigénicas diferentes (Sm, RNP, Ro, La). Aparecen entre un 10% y un 40% de los pacientes con LES. Los anti-SM son más específicos del LES, pero se detectan solamente en un 30% de los pacientes. Los anti-Ro se relacionan con lupus eritematoso cutáneo subagudo y lupus neonatal. Los anti-histona se relacionan con el lupus inducido por fármacos.

Entre otros datos menos específicos que nos pueden aportar las pruebas de laboratorio están el factor reumatoide (FR) que puede ser positivo hasta en un 30% de pacientes y la velocidad de sedimentación (VSG), que se

eleva en las fases de actividad. La proteína C reactiva (PCR) puede aumentar a veces en las fases de actividad y en pacientes con artropatía de Jaccoud y serositis, pero si son elevados debe hacernos sospechar infecciones bacterianas (*Mirzayan MJ et al. Rheumatology 2000*). También puede aparecer anemia, leucopenia, linfopenia, hipergammaglobulinemia policlonal y elevación de la β -2-microglobulina. En el sedimento de orina podemos encontrar diferentes alteraciones (hematuria, proteinuria...) en el caso de nefritis o infecciones de orina.

1.5. DIAGNÓSTICO

En 1971 se establecieron los primeros criterios clasificadores de LES por parte de un grupo de expertos de la “American Rheumatism Association” (ARA) -actualmente “American College of Rheumatology” (ACR)- modificados en 1982, en los que se incluyen criterios clínicos e inmunológicos. Posteriormente, en 1997, el “Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the ACR” con la aprobación del “Council on Research and the Board of Directors” revisó estos criterios (Hochberg MC. *ArthritisRheum* 1997. Recientemente en 2012 fueron publicados unos nuevos criterios (Petri et al *ArthritisRheum* 2012) mejorando la sensibilidad y especificidad de los previos si bien los criterios clásicos aún se mantienen vigentes en numerosos grupos)

Es importante remarcar que se trata de criterios útiles básicamente para la clasificación de los enfermos con la finalidad de incluirlos en estudios científicos, pero que no deben reemplazar el proceso diagnóstico y terapéutico en la actividad clínica diaria. Los pacientes que presentan algunas manifestaciones habituales del LES, pero que no reúnen 4 criterios de la ACR para la clasificación de esta enfermedad, sin que por ello el proceso que padecen deje de ser un LES, se han definido como LES probable o LES-like. (Asherson RA et al. *J Rheumatol* 1991).

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

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
Eritema malar (eritema fijo, plano o elevado sobre los pómulos)
Lupus discoide (placas elevadas de eritema con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular, a veces se observan cicatrices atróficas)
Fotosensibilidad (eritema provocado por la exposición a la luz)

ultravioleta)

Úlceras orales (deben ser observadas por un médico)

Artritis (no erosiva, con afectación de 2 o más articulaciones periféricas)

Serositis (pleuritis o pericarditis confirmada con ECG, roce o signos de derrame pleural o pericárdico)

Enfermedad renal (proteinuria >0.5 g/24 horas o 3 o más cilindros celulares o hemáticos)

Alteraciones neurológicas (psicosis o convulsiones sin ninguna otra causa que las justifique)

Alteraciones hematológicas [anemia hemolítica o leucopenia (< 4000 er dos o más ocasiones) o linfopenia (< 1500 en dos o más ocasiones) o trombopenia ($< 100000/\text{mm}^3$), después de descartar daño iatrógeno por medicamentos]

Alteraciones inmunológicas [presencia de anti-DNAcs, anti-Sm/c anticuerpos antifosfolípidos (AL y ACA)].

Anticuerpos antinucleares (ANAs) positivos a título elevado por inmunofluorescencia directa u otro método, no debido a fármacos

TABLA 2: Criterios Les 2012:

Se identifican 17 criterios.

Deben cumplirse al menos 4 criterios (al menos uno clínico y otro inmunológico) ó nefritis lúpica como único criterio en presencia de ANAS ó anti DNA de doble cadena.

Las ventajas de los nuevos criterios es que permiten mejor clasificación que los previos (los de la American College Rheumatology), alcanzando mayor sensibilidad (94% frente a 86% de los anteriores criterios) y especificidad similar (92% vs 93%).

Criterios clínicos.

Piel. Cualquiera de los siguientes se requiere para cumplir 1 criterio. Rash malar y fotosensibilidad; lupus cutáneo agudo y sub-agudo; úlceras orales y

alopecia que no deje cicatriz.

Lupus cutáneo agudo.

* Se incluye al rash malar (no cuenta si es malar discoide), lupus ampolloso, necrólisis epidérmica tóxica (variante lúpica), rash maculopapular lúpico, rash fotosensible asociado a LES. Todos los anteriores, en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas y/o lesiones anulares policíclicas que resuelven sin cicatriz (ocasionalmente presentan despigmentación postinflamatoria o telangiectasias).

Lupus cutáneo crónico: incluye

- * Rash discoide clásico localizado (por encima del cuello) ó generalizado (por encima y debajo del cuello)
- * Lupus hipertrófico (verrucoso)
- * Paniculitis lúpica (lupus profundus)
- * Lupus “mucoso”
- * Lupus eritematoso “tumidus”
- * Lupus “chillblains”
- * Lupus discoide/líquén plano “overlap”

Úlceras orales: paladar – bucales – lengua ó úlceras nasales (éste criterio se cumple en ausencia de otras causas como vasculitis, Behcet, infección por herpes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y alimentos ácidos)

Alopecia “sin cicatriz” (non scarring): adelgazamiento difuso ó fragilidad con evidencia de cabellos quebrados visibles (este criterio se cumple en ausencia de otras causas como alopecia areata, medicamentos, deficiencia de hierro y alopecia androgenética).

Sinovitis: que comprometa dos ó más articulaciones y que se caracterice por edema ó derrame o dolor en 2 ó más articulaciones y 30 minutos de rigidez matinal. Debe especificarse claramente que el dolor sí sea

articular (pues la fibromialgia también ocasiona dolor generalizado).

Serositis:

- * Pleuritis típica por más de un día o derrame pleural o frote pleural
- * Dolor pericárdico típico (dolor con el decúbito que mejore sentándose hacia adelante) por más de un día o derrame pericárdico o frote pericárdico o pericarditis por electrocardiograma.
- * *Las características anteriores no deben relacionarse con infección, uremia y pericarditis de Dressler.*

Renal. Relación proteinuria/creatinuria (ó proteínas en orina de 24 horas) que representen 500 mg de proteínas/24 horas ó cilindros hemáticos.

- * *La relación proteinuria/creatinuria es suficiente para definir el criterio sin requerirse estudio renal en 24 horas. La estimación de la proteinuria desde “cintilla” es insuficiente para el juicio clínico y es una medida poco confiable. Aún así, es claro que el “goldstandard” es la relación proteinuria/creatinuria en orina de 24 horas.*

Neurológico:

- * Convulsiones – sicosis ó mononeuritis multiplex (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria)
- * Mielitis – Neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus)
- * Estado confusional agudo (en ausencia de otras causas conocidas, incluyendo causas tóxico-metabólicas, uremia, medicamentos)

Anemia hemolítica ócoombs directo positivo.

l. Leucopenia (<4000/mm³ al menos una vez)

- * *En ausencia de otras causas conocidas como S Felty, medicamentos e hipertensión portal*

O linfopenia (<1000/mm³ al menos una vez)

- * *En ausencia de otras causas conocidas como uso de corticosteroides, medicamentos e infección*

. Trombocitopenia (<100 mil/mm³ al menos una vez)

** En ausencia de otras causas conocidas como medicamentos, hipertensión portal y púrpura trombótica trombocitopénica.*

* Resultado de biopsia renal compatible con nefritis lúpica.

* Leucopenia/linfopenia

* Trombocitopenia

Criterios Inmunológicos

ANA por encima del rango de referencia.

AntiDNA de doble cadena por encima del rango de referencia, excepto el que sea tomado por el método ELISA: dos veces por encima del rango de referencia del laboratorio.

Anti Sm

Anticuerpos anti fosfolípido: cualquiera de los siguientes.

Anticoagulante lúpico

VDRL falsamente positivo

Anticardiolipinas a títulos intermedios o altos (IgA, IgG o IgM)

Anti B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)

Hipocomplementemia (C3/C4 ó CH50 bajos)

Coombs Directo Positivo en ausencia de anemia hemolítica.

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

TABLA 3. Índice de actividad del LES (SLEDAI)

PESO	DESCRIPTOR	DEFINICIÓN
8	Epilepsia	Inicio reciente. Excluir causas metabólicas, por

		infecciones o por consumo de medicamentos.
8	Psicosis	Capacidad alterada para la actividad normal debido a problemas en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, pensamiento ilógico, comportamiento catatónico, desorganizado. Excluir uremia o consumo de fármacos como causa.
8	Síndrome Cerebral Orgánico	Funciones mentales alteradas (orientación, memoria u otras funciones intelectuales). De inicio rápido y rasgos clínicos fluctuantes. Incluye problemas de consciencia, capacidad reducida de concentración y de atención mantenida, más al menos dos de los siguientes hechos: habla incoherente, insomnio o somnolencia de día, actividad psicomotriz aumentada o disminuida. Excluir causas metabólicas, por infecciones o por consumo de medicamentos.
8	Alteraciones Visuales	Cambios en la retina, cuerpos citoides, hemorragias en la retina, exudado seroso o hemorragias en lacoroides o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o consumo de fármacos.
8	Afectación del nervio craneal	Nuevo inicio de neuropatía sensorial o motora que implique nervios craneales.
8	Cefalea Lúpica	Severa y persistente; puede ser migrañosa, pero no debe responder a analgésicos narcóticos.
8	ACV	Nuevo hecho de accidente cerebrovascular. Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Úlcera, gangrena, nódulos de los dedos blandos, infarto periungueal, hemorragias, biopsia o angiograma de vasculitis.

4	Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación
4	Miositis	Debilidad/dolor de músculos proximales, asociado con valores elevados de creatina fosfoquinasa/aldolasa o cambios del electromiograma o biopsia que lo demuestre.
4	Cilindros Urinarios	Hemo-granulares o cilindros de eritrocitos
4	Hematuria	> 5 eritrocitos por campo. Excluir nefrolitiasis, infección u otras causas.
4	Proteinuria	> 0.5 mg/24 horas. Nuevo inicio o aumento reciente de más de 0.5 mg/24 horas.
4	Piuria	> 5 leucocitos por campo. Excluir infección.
2	Rash	De nuevo inicio o recurrencia (tipo inflamatorio)
2	Alopecia	De nuevo inicio o recurrencia, pérdida de pelo difusa, por zonas o anormal.
2	Úlceras Mucosas	De nuevo inicio o recurrencia de aftas orales o nasales.
2	Pleuresía	Dolor pleurítico con efusión pleural o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes hechos: roce, efusión o confirmación por electrocardiograma.
2	Complemento Bajo	Descenso de CH50, C3 ó C4 por debajo de los límites normales.
2	Aumento de unión a ADN	> 25% de unión mediante el ensayo de Farr o rango anormal en las pruebas de laboratorio.
1	Fiebre	> 38 ° C. Excluir infecciones.

1	Trombopenia	< 100000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	< 3000 leucocitos/mm ³ . Excluir el consumo de fármacos como causa.

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

TABLA 4. Índice de daño corporal de la ACR para el LES

ÍTEM	PUNTUACIÓN
OCULAR:	
Cataratas	1
Cambios retinales o atrofia óptica	1
NEUROPSIQUIÁTRICO:	
Alteraciones cognitivas (déficit de memoria, dificultad con el cálculo o concentración, dificultad para hablar o escribir) o psicosis mayor.	1
Epilepsia que requiere terapia durante 6 meses.	
Accidente cerebrovascular (puntuar 2 si aparece más de una vez).	1 1 (2)
Neuropatía craneal o periférica (excluir óptica)	
Mielitis transversa	1

	1
RENAL:	
Tasa de filtración glomerular < 50 %	1
Proteinuria > 3.5 g/24 h	1
Enfermedad renal de estado final (diálisis, trasplante)	3
PULMONAR:	
Hipertensión pulmonar	1
Fibrosis pulmonar	1
Reducción pulmonar	1
Fibrosis pleural	1
Infarto pulmonar	1
	1
CARDIOVASCULAR:	
Angina o bypass coronario	1
Infarto de miocardio (puntuar 2 si aparece más de 1 vez)	1 (2)
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	
Enfermedad valvular	1
Pericarditis de más de 6 meses o pericardiectomía	1
	1
VASCULAR PERIFÉRICO:	
Claudicación de más de 6 meses	1
Pérdida de tejidos menores (ej: pulpejos de los dedos)	1
Pérdida de tejidos mayores (ej: dedos, miembros) (Puntuar 2 si aparece más de una vez)	1 (2)
Trombosis venosa con edema, úlcera o estasis venosa	1

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

1.6. TRATAMIENTO

El objetivo principal en el tratamiento del LES lo constituye el control de la enfermedad, de las secuelas de la misma y el manejo con los tratamientos utilizados, así como el control de los efectos secundarios de dichos tratamientos. Los corticoides, los antipalúdicos y los inmunosupresores son la base del tratamiento y gracias a los cuales se está mejorando el pronóstico de la enfermedad (Benedek T. *Lancet* 1998)

Por un lado la amplia variabilidad de presentación de esta patología, así como la escasez de estudios controlados con un número importante de pacientes hacen difícil el manejo de esta patología. Así, las recomendaciones terapéuticas se basan en estudios abiertos no controlados, con escaso número de pacientes y en la experiencia de los propios clínicos que se ocupan de estas patologías. (1. Bevrá HH. *Tratamiento del Lupus eritematoso sistémico. En: Kelley Tratado de Reumatología 2005.* 2. Font J et al. *En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas 2006*)

Debido a que se trata de una enfermedad crónica con requerimientos prolongados de corticoides, encontrar la dosis mínima de corticoides que nos permita controlar los síntomas es fundamental (dosis mínima eficaz).

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

- Correcta y completa información a los pacientes
- Recomendar en los brotes clínicos, reposo, las horas de sueño adecuadas o evitar cualquier situación de cansancio físico o psíquico.
- Evitar la exposición a los rayos UVA: uso de cremas de protección solar durante todo el año.
- Ejercicio aeróbico moderado
- Evitar sobrepeso. Seguir una dieta equilibrada, rica en frutas y verduras frescas, pescados y evitar las grasas saturadas.
- Prohibición del consumo de tabaco. Permitido consumo ligero de

bebidas alcohólicas.

-Prevención o tratamiento de la osteoporosis: Vitamina D + Calcio ± bifosfonatos, cuando proceda.

-El tratamiento hormonal sustitutivo y el uso de anticonceptivos orales debe hacerse con precaución.

-Vacunas adecuadas

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

AINES: para tratar síntomas tales como las artralgias, artritis, mialgias, fiebre, astenia, serositis... Debiendo emplearse con cautela y siendo conscientes de sus efectos adversos.

ANTIPALÚDICOS: la hidroxiclороquina está indicada para el tratamiento de manifestaciones cutáneas, artritis y astenia. Son la base del tratamiento de los enfermos con LES mejorando además el riesgo vascular de los enfermos (*Shinjo SK, et al. Arthritis Rheum* 2010). Por todo esto, la práctica totalidad de los pacientes con LES deberían tomar antipalúdicos, salvo los que presenten indicios de retinopatía o los que no los toleren. El efecto secundario más temido es la toxicidad retiniana, si bien existen otros menores como intolerancia digestiva, prurito, etc. (1. Jiménez-Alonso J et al. *Arthritis Rheum* 1998. 2. Jiménez-Alonso J et al. *Rev Clin Esp* 2004).

CORTICOIDES: Empleados para controlar las manifestaciones más graves de la enfermedad, siendo fundamental encontrar la dosis mínima necesaria para controlar los síntomas y así evitar los múltiples efectos indeseables.

INMUNOSUPRESORES: para pacientes con afectación grave o que requieran aproximadamente más de 7.5 mg/día de prednisona. El más

utilizado es la ciclofosfamida en la glomerulonefritis proliferativa difusa y el metotrexato se emplea sobre todo en la afectación articular persistente y en la cutánea y en aquellos pacientes con curso clínico moderadamente agresivo, excluyendo afectación del sistema nervioso central o renal.

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

DIÁLISIS O TRASPLANTE RENAL: en las fases avanzadas de la afectación renal y en el caso del trasplante renal siempre que sean lesiones no recuperables.

Otros tratamientos empleados en el LES: Por ejemplo la *Dehidroepiandrosterona (DHEA)* los *Anticuerpos anti-TNF α* , el *rituximab* o el *LJP 394* o el *Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas* si bien a día de hoy no constituyen la primera línea de tratamiento del esta enfermedad.

2. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ATEROSCLEROSIS PRECOZ

2.1 INTRODUCCIÓN

Las evidencias más recientes parecen indicar que el lupus eritematoso sistémico es por sí mismo un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Por un lado parece existir un aumento de la prevalencia de los factores de riesgo clásicos. Las manifestaciones del LES sobre los grandes vasos van a producir alteraciones en la estructura de los mismos que ocasionarán un aumento en las cifras de tensión arterial, (1Magder et al. *Am J Epidemiol* 2012. 2. Manzi S et al. *Am J Epidemiol.* 1997. 3. Petri M et al. *Am J Med* 1992. 4. Coronon-Huntly J et al. *Arch Intern Med* 1989), una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (1Turano L et al. *J Cardiovasc Nurs Jan-Feb* 2013. 2 Manzi S et al. *Am J Epidemiol.* 1997. 3. Ward MM. *Arthritis Rheum* 1999) y de enfermedad cerebrovascular (Ward MM. *Arthritis Rheum* 1999). Diversos estudios han demostrado una asociación entre LES y aterosclerosis precoz (Avalos I. *Clin Exp Rheumatol* 2008) y establecen que los pacientes con LES tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular (1.Symmons MP et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2011.2. Asanuma Y et al. *N Engl J Med* 2003. 3. Roman MJ et al. *N Engl J Med* 2003.). Incluso se han comunicado resultados peores en los pacientes con LES sometidos a intervencionismo coronario (Lai et al *Ann RheumDis* 2015).

La explicación del incremento del riesgo cardiovascular es probablemente multifactorial (Skragsgs et al. *Nat Rev Rheumatol* 2012), y podría ser diferente para los eventos coronarios y los cerebrovasculares (Rheew EY et al *Transl Res* 2009; 153(2):51-59). Interacciones entre inflamación, uso de corticoides, incremento de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (Petri M. *Lupus* 2000) y enfermedad renal con resultado de HTA, podrían iniciar y promover cambios en la vasculatura, que se vería afectada por rigidez vascular y, por tanto, aterosclerosis (1.Selzer F et al. *Hypertension* 2001,2Agarwal S, *Curr Rheumatol Rep.* 2009) La enfermedad cardiovascular, se ha convertido, por tanto, en una de las principales causas de morbi-mortalidad en los pacientes con LES tras el desarrollo de tratamientos más efectivos para el control de las manifestaciones que tradicionalmente eran la causa de muerte en esta enfermedad (César E. *Curr Rheumatol Rep* 2016) De manera opuesta a las infecciones y las propias manifestaciones de la enfermedad, que han disminuido como causa de mortalidad en los últimos años, la mortalidad por enfermedad

cardiovascular no parece disminuir.^{(1 Yurkovich et al. . Arthritis Care Res 2014. 2 Bjornadal L et al. J Rheumatol. 2004; 31(4):713–9)} Es evidente que la enfermedad por sí sola (fundamentalmente la afectación renal) y su tratamiento pueden originar el desarrollo de diferentes factores de riesgo tradicionales pero, además, el estado inflamatorio crónico que genera la enfermedad parece que es un factor fundamental en la aparición de aterosclerosis en estos *pacientes* ^{(1. Jiménez S et al. Med Clin (Barc) 2002. 2. Sabio JM et al. Lupus 2001).} Por ello es necesario un control estricto tanto de los factores de riesgo tradicionales como de la actividad de la enfermedad ^(Shang Q et al. Lupus 2008)

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

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

Los efectos beneficiosos de la hidroxicloroquina son especialmente significativos en los pacientes que toman dosis moderadas-altas de corticoides ^(1. Petri M. Lupus 1996. 2. Rahman P et al. J Rheumatol 1999. 3. Wallace DJ et al. Am J Med 1990. 4. Hodis HN et al. J Rheumatol 1993), si bien, en ausencia de tratamiento corticoideo este efecto parece menos significativo y transitorio ^{(1. Rahman P et al. J Rheumatol 1999. 2. Hodis HN et al. J Rheumatol 1993).}

2.2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Urowitz y cols (*Urowitz MB et al. Am J Med 1976*) fueron los primeros en destacar la importancia de la enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, angina, enfermedad cerebro-vascular y enfermedad vascular periférica) en la evolución a largo plazo de los pacientes con LES. Describieron un patrón bimodal de mortalidad para la enfermedad, basándose en el análisis de una serie de muertes en su cohorte de Toronto. Por un lado la mortalidad precoz, fundamentalmente se debía a la propia actividad de la enfermedad, encontrándose un segundo pico más tardía, secundario a enfermedad cardiovascular.

Estudios más recientes, sugieren que la enfermedad aterosclerótica pudiera estar aumentando de manera dramática y situándose como una de las primeras causas de mortalidad, especialmente en países como Francia (*Thomas G et al. Arthritis Rheumatol 2014; 66:2503–2511*), este fenómeno podría al menos estar parcialmente explicado por el envejecimiento de esta población debido a una mejoría en la atención a los pacientes con lupus en una fase más temprana de la enfermedad (*Urowitz MB et al. J Rheumatol 2008; 35:215–228*.)

2.2.1. PREVALENCIA

Varios estudios han analizado la prevalencia de acontecimientos cardiovasculares en LES (*1.Urowitz MB et al. Am J Med 1976. 2.Petri M et al. Medicine (Baltimore) 1992. 3. Badul E et al. Angiology 1985. 4. Rahman P et al. J Reumatol 1999. 5. Sultan H et al. Actas Northeast Region American College of Rheumatology Meeting; junio 1994; New York. 6. Jonsson H et al. Medicine (Baltimore) 1989. 7. Shome GP et al. Japan J Med 1989. 8. Heart-Holmes M et al. J Rheumatol 1995. 9. Sähl-Hallegren C et al. J Reumatol 2000. 11. Symmons et al. Nat Rev Rheumatol. 2011*) situándola entre el 2 y el 20%. En algunos de ellos (*1.Rahman P et al. J Reumatol 1999. 2. Petri M et al. Lancet 1996,*) El

tratamiento previo con glucocorticoides no se relacionó con la aparición de acontecimientos cardiovasculares, si bien son múltiples los trabajos que sugieren que esta asociación puede ser cierta (Magder LS et al, *Am J Epidemiol* 2012) el uso de estos fármacos con una enfermedad más activa que podría actuar como confusor. Sin embargo, la existencia de factores de riesgo tradicionales sí se relacionó de forma significativa con la aparición de los mismos. Algunos estudios, como el de Rahman et al (Rahman P et al. *J Rheumatol* 1999) encontraron relación entre manifestaciones propias del LES y la enfermedad cardiovascular.

Las enfermedades cerebrovasculares aparecen en el LES con una frecuencia que oscila entre el 2.6% y el 20% (1Tektonidou M et al. *Arthritis Rheum* 2016.2.Jonsson H et al. *Medicine (Baltimore)* 1989. 3. Roldan CA et al. *N Engl J Med* 1996. 4. Futrell N, Millikan C *Stroke* 1989), tienen una alta recurrencia (1. Futrell N, Millikan C. *Stroke* 1989. 2. Nencini P et al. *Lupus* 1994) e implican una mayor mortalidad con respecto a personas de sexo y edad similar sin LES (1.Crozier IG et al. *Am J Cardiol* 1990? 2. Leung WH et al. *Am Heart J* 1990. 3. Leung WH et al. *Int J Cardiol* 1990). El infarto agudo de miocardio puede verse incrementado hasta 9 veces en pacientes con LES, siendo aún más acusado en las pacientes lúpicas de entre 35-44 años. (Manzi S et al. *Am J Epidemiol* 1997). De la misma manera la enfermedad arterial periférica es bastante más frecuente también en pacientes con LES, habiéndose publicado series con una afectación subclínica de enfermedad arterial periférica en torno al 25% en estos pacientes. (Hassan AA et al. *Int J Rheum Dis* 2013)

2.2.2. MORTALIDAD

Desde que Urowitz y cols describieron las primeras muertes en LES debidas a causas cardiovasculares, se han publicado varios estudios más de muerte por enfermedad cardiovascular en LES. En las décadas siguientes a los años 70 la mortalidad atribuible a enfermedad cardiovascular se situó en torno al 20%, incrementándose más recientemente hasta el 50% en algunas

cohortes *(Thomas G et al. Arthritis Rheumatol 2014)* Recientes publicaciones como la de Fors Nieves et al sitúan la enfermedad cardiovascular como la primera causa de mortalidad tardía en lupus, haciendo hincapié de nuevo en la magnitud de este problema en nuestros pacientes.

2.3. CAUSAS DE ATEROSCLEROSIS PRECOZ: ETIOPATOGENIA

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

Desde el punto de vista etiopatogénico, los mecanismos exactos para el desarrollo de aterosclerosis acelerada en LES son controvertidos (Boffa JJ et al. *Nephro Ther* 2009), debido a que los factores de riesgo tradicionales no parecen explicar de forma satisfactoria y completamente la aterosclerosis precoz de todos los pacientes con LES, ya que aunque estos factores de riesgo se controlen, persiste un incremento del riesgo cardiovascular (1. Manzi S et al. *Am J Epidemiol* 1997. 2. Esdaille JM et al. *Arthritis Rheum* 2001). Además recientes estudios (Wu et al. *Autoimmun Rev* 2016) sugieren que el LES es, por sí mismo, aterogénico debido a la activación crónica del sistema inmune. Esta inflamación crónica vascular podría contribuir al desarrollo de endurecimiento vascular. Asimismo, los complejos inmunes podrían participar en el curso del daño arterial, actuando en moléculas de adhesión específicas y en el reclutamiento de monocitos, macrófagos y linfocitos T (Losada C et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995). La respuesta de fase aguda podría incrementar el riesgo de enfermedad vascular, sugiriendo que una exposición prologada a niveles bajos de reactantes de fase aguda podría provocar daño vascular (Ridker PM et al. *N Engl J Med* 1997). Por tanto una combinación de estos factores de riesgo tradicionales junto a otros nuevos podría estar implicada (1. Asanuma Y et al. *N Engl J Med* 2003. 2. Roman MJ et al. *N Engl J Med* 2003. 3. Esdaille JM et al. *Arthritis Rheum* 2001. 4. Doria A et al. *Ann Rheum Dis* 2003. 5. Selzer F et al. *Arthritis Rheum* 2004. 6. Toloza SM et al. *Arthritis Rheum* 2004. 7. Nikpour M et al. *Curr Rheumatol Rep* 2009. 8. Zeller CB et al. *Curr Cardiol Rev.* 2008 .9. Wu et al. *Autoimmun Rev* 2016). Esto hace que tengamos, por tanto, que

distinguir entre:

2.3.1. FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

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

- Igual que en la población general influyen factores como la hipercolesterolemia, diabetes, hábito tabáquico, obesidad, sedentarismo e hipertensión (1. Manzi S et al. *Am J Epidemiol* 1997. 2. Manzi S et al. *Arthritis Rheum* 1999, Wu Gc et al. *Autoimmun Rev* 2016)

- *La afectación renal* puede asociarse a hipertensión arterial (HTA) y síndrome nefrótico, lo cual da lugar a la aparición de dislipemia. Por otro lado recientes publicaciones sugieren que la proteinuria podría por sí misma causar una pérdida de la elasticidad arterial en los pacientes con LES (*IannuzziMr et al. Journal of clinical ultrasound* 2016) También se ha comunicado que los pacientes con afectación renal tienen mayor prevalencia de positividad para anticuerpos antifosfolipídicos (1. García-Carrasco M et al. *Arthritis Rheum* 1999. 2. Font J et al. *QJ Med* 2001)

- *La artritis* puede provocar disminución de la actividad física; también los corticoides pueden provocar alteraciones músculo-esqueléticas que disminuyan la actividad física (Petri M et al. *Medicine (Baltimore)* 1992). Esto unido a otros factores de riesgo como *tabaquismo, obesidad, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica* pueden contribuir al incremento de la enfermedad cardiovascular observada en LES (1. Petri M et al. *Lancet* 1996. 2. Petri M et al. *Am J Med* 1992)

- Los *Aines* producen retención de sodio y reducción de la tasa de filtrado glomerular, constituyendo además un factor de riesgo de fracaso renal agudo

en pacientes con nefritis lúpica (*Østensen M, Villiger PM. Lupus. 2001*). Además, su empleo se ha relacionado con la aparición de HTA en pacientes con LES (*Sabio JM et al. Lupus 2001*)

- *El tratamiento corticoideo* es otro factor importante. Así, Petri y cols (*Petri M et al. Am J Med 1994*) demostraron que los corticoides pueden acelerar indirectamente el desarrollo de la aterosclerosis al favorecer la aparición de los tres factores de riesgo cardiovasculares clásicos, que son la HTA, la hipercolesterolemia y la obesidad. El tratamiento con corticoides se asoció a un aumento del colesterol total, de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Dosis bajas de corticoides parecen ejercer un papel protector, disminuyendo la inflamación, por el contrario dosis más altas podrían aumentar el riesgo de enfermedad coronaria (*Wei L et al. Ann Intern Med 2004, Zonana-Nacach A et al. Arthritis Rheum 2000, 3 Katsuri et al. Rheumatic Disease Clinics of North America 2016*)

También se ha informado de la relación entre el incremento en la pérdida de masa ósea y la progresión de calcificación aterosclerótica (*Hak AE et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000*). De hecho, al comparar pacientes con LES con enfermedad aterosclerótica con aquellas pacientes con LES sin enfermedad aterosclerótica, la osteoporosis es más frecuente en el primer grupo de pacientes (*Svenungsson E et al. Circulation 2001*). Esto también podría estar relacionado con el tratamiento corticoideo o bien con otros mecanismos subyacentes.

- La *terapia inmunosupresora*: se ha sugerido que el uso de ciclofosfamida se asocia inversamente con la presencia de placas carotídeas, sugiriendo que un control más intensivo de la actividad lúpica podría prevenir el desarrollo de aterosclerosis. (*Roman MJ et al. N Engl J Med 2003*). Por otro lado, se ha sugerido que el micofenolato podría poseer propiedades antiaterogénicas (*Van leuven et al. Cardiovasc Res 2006*), otros trabajos recientes realizados con modelos animales refuerzan esta teoría (*Richez C et al. Plos one 2013*)

-Por el contrario el uso de azatioprina se vio que estaba asociado a la presencia de eventos cardiovasculares en un estudio trasversal y en la cohorte de LUMINA su empleo se relacionó con la aparición de eventos cardiovasculares si bien esta relación debiera ser estudiada en mayor

profundidad.

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

- La actividad de la enfermedad, medida por el índice SLEDAI, ha sido claramente relacionada con la presencia de enfermedad aterosclerótica como ya reportaba Rahman y cols (Rahman P et al. *J Rheumatol* 1999)

- *El estado post-premenopáusico*. Selzer y cols (Selzer F et al. *Hypertension* 2001) demostraron que en las mujeres pre menopáusicas las variables asociadas con LES e inflamación son el factor más importante asociado a rigidez aórtica, si bien el aumento de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales eclipsarían el potencial impacto de las variables directas del LES.

2.3.2. NUEVOS FACTORES DE RIESGO

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

Factores inmunológicos

La presencia de *anticuerpos antifosfolípidos (AAF)* se asocia con fenómenos trombóticos arteriales y venosos, enfermedad cerebro-vascular y abortos en pacientes con LES y en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF).

El papel de estos anticuerpos en la enfermedad cardiovascular es controvertido, por un lado en la cohorte LUMINA se encontró una asociación entre la presencia de estos anticuerpos, hallándose también en la cohorte de Hopkins una mayor tasa de IAM en los pacientes con síndrome antifosfolípido, si bien no era así para la aterosclerosis. Más recientemente Urowitz (*Urowitz MB et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010*) no encontró asociación. Por su parte la cohorte sueca si encontró asociación en los eventos cardiovasculares y los anticuerpos anticardiopina (*Bengtsson et al Lupus 2012*). Por su parte, la asociación con la aterosclerosis subclínica parece ser débil (*1McMahon M, et al.Arthritis Rheumatol 2014; 2 Mc Mahon M et al. Arthritis Rheum 2009; 3 Roman et al.N Engl J Med 2003*) y los trabajos que si la ven relacionada no la confirman en el análisis multivariable (Gallelli et al Clin Exp Rheumatol 2010). Por otro lado se han reportado peores resultados en los pacientes con SAF sometidos a ICP que en los controles (*Bundhun PK et al, Medicine 2016*)

Los niveles de C3 se han asociado con el SM, hipertrigliceridemia y sensibilidad a la insulina (*van Oostrom AJ et al. Atherosclerosis 2006*) y con enfermedad arterial coronaria (*Ajjan R et al. Thromb Haemost 2005*) en la población general. En pacientes con LES niveles bajos de complemento se han asociado a calcificación aórtica y al grosor de la íntima carotídea (*Parra S et al. Atherosclerosis 2012*) Por otro lado, también se ha demostrado la existencia de anticuerpos contra las células endoteliales que podrían activar la expresión de moléculas de adhesión (*Carvalho D et al. Arthritis Rheum 1999*) e inducir su apoptosis (*Margutti P et al. Blood 2008*). Los pacientes lúpicos tienen un mayor número de células endoteliales apoptóticas circulantes que los sujetos sanos, y éstas se han asociado a la disfunción endotelial. (*Rajagopalan S et al. Blood 2004*).

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

Factores genéticos

Son varios los trabajos que han analizado las variantes genéticas en lupus asociadas a enfermedad coronaria, recientemente Chung et al reportaron asociación entre lupus y calcificación coronaria en más de 20 genes distintos *(Chung et al Lupus 2014)*

Del mismo modo parece que ciertas variantes genéticas del factor 8 regulador del interferon se asocian a una mayor aterosclerosis en los pacientes con LES *(Leonard D Circ Cardiovasc Genet 2013)*

Otros hallazgos similares, por ejemplo mutaciones en la glicoproteína (GP) Ia/IIa y PIA2 de la GP IIb/IIIa de las plaquetas parece asociarse a la presencia de placa carotídea en pacientes con les *(Jiménez S et al. Ann Rheum Dis 2008)*

Por otro lado Ohlenschlaeger T et al reportó un mayor riesgo de trombosis arterial en los pacientes con LES y ciertas variantes alélicas hipofuncionantes de proteínas encargadas del aclaramiento de LDL oxidadas, “lecitina de unión a manosa”. *(Ohlenschlaeger T et al. N Engl J Med 2004)*.

Factores inflamatorios.

El Les es una enfermedad autoinmune con una expresión clínica muy variada, caracterizada por una respuesta aberrante de la inmunidad innata y adaptativa, así como múltiples trastornos derivados de la inflamación crónica.

Recientes descubrimientos implican a los neutrófilos como reguladores de

ambas respuestas inmunitarias, jugando estos un papel importante en el daño crónico producido en el LES. Habiendo reportado recientemente que la producción de moléculas aberrantes por parte de los neutrófilos, como la NET, puede tener un papel en el desarrollo de la enfermedad y de la aterosclerosis. (Smith CK et al *Curr Opin Rheumatol* 2015)

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda importante en el proceso de defensa, inflamación e infección, sus niveles elevados parecen correlacionarse con una mayor aterosclerosis en población general

(Albert HF et al. *Eur J Clin Invest* 2008, Ridker PM. *Circulation* 2001) Siendo la elevación mantenida de este parámetro lo que parece correlacionarse más con la aterosclerosis. (Rizzo M et al. *Intern Med J.* 2009)

Por su parte en los pacientes con LES los resultados son algo más controvertidos, habiéndose encontrado correlación entre la PCR y aterosclerosis (Manzi S et al. *Arthritis and Rheumatism* 1999), con los eventos cardiovasculares (Tolosa SM et al. *Arthritis Rheum* 2004), la mortalidad cardiovascular (Gustafsson JT et al. *Arthritis Res Ther* 2012), y el GIM (Selzer F et al. *Arthritis Rheum* 2004) y la rigidez arterial (Roman MJ et al. *Hypertension* 2005), sin embargo son muchos los autores que encontraron resultados no concordantes (1 Roman MJ et al. *New Engl J Med* 2003, 2 Doria A et al. *Ann Rheum Dis* 2003, 3 McMahon M. *Arthritis Rheumatol* 2014)

El ácido úrico parece tener también un papel fundamental en el SM (Onat A et al. *Am J Hypertension* 2006) Siendo un factor independientemente relacionado con la enfermedad cardiovascular tanto en población general como en pacientes con LES en los cuales se han correlacionado sus niveles con la rigidez arterial (1. Culleton BJ et al. *Arthritis Rheum* 2005. 2. Sabio JM et al. *Lupus* 2010, 3 Valero-Gonzalez S et al *Scand J Rheumatol* 2014).

La Interleuquina 6 es una citoquina con actividad inflamatoria y pro aterogénica estando relacionada con la sobreexpresión de moléculas de adhesión, la activación de células endoteliales así como en la liberación de mediadores inflamatorios.

Los niveles de esta IL parecen estar aumentados en pacientes con LES (Sabio et al. *J. Rheumatol* (2009). Habiendose correlacionado dicha IL6 con la rigidez arterial en pacientes con LES (Roman MJ et al. *Hypertension* 2005). Mientras que otros grupos correlacionaron sus niveles con la presencia de calcificación coronaria (Asanuma Y et al. *J Rheumatol* 2006).

La *interleuquina 10 (IL-10)* tiene una función antiinflamatoria en población general estando su función regulada por diversos polimorfismos. El alelo A-1087IL-10 se ha asociado con mayor enfermedad cardiovascular en pacientes con LES. (Fei GZ et al. *Atherosclerosis* 2004)

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

También los niveles de *dímero D (DD)* se han correlacionado con el desarrollo de aterosclerosis en la población general (Tzoulaki I et al. *Am J Epidemiol* 2006), hallándose valores aumentados en los pacientes con LES (Afeltra A et al. *Arthritis Rheum* 2005) y estando más aumentado en los pacientes con LES y síndrome metabólico (Sabio J M et al. *J. Rheumatol.* 2009)

La homocisteína, otro factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria en la población general, ha sido estudiada en pacientes

con LES, relacionándose con un riesgo aumentado de acontecimientos trombóticos arteriales (1. Fijnheer R et al. *J Rheumatol* 1998. 2. Petri M et al. *Lancet* 1996). Una posibilidad interesante es su asociación con el aumento de oxidación de las partículas LDL (Voutilainen S et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999). Del mismo modo niveles elevados de homocisteína parecen correlacionarse con cifras elevadas de hipertensión arterial en las pacientes con LES (Sabio J M et al *Arthritis Care Res* 2014) Refai y cols encontraron un riesgo tres veces mayor de sufrir un episodio trombótico en los pacientes lúpicos con hiperhomocisteinemia (Refai TM et al. *Clin Rheumatol* 2002) También se ha asociado este aumento de homocisteína a la progresión de la aterosclerosis en los pacientes lúpicos (Roman MJ et al. *Arthritis Rheum* 2007), así como con placas coronarias no calcificadas, (Kian AN et al *J Rheumatol* 2012) si bien hay publicados resultados no concordantes (Manger K et al. *Ann Rheum Dis* 2003; 2Asanuma Y.N *Engl J Med* 2003)

Factores metabólicos

La Resistencia a la insulina está relacionada con otros factores de riesgo cardiovasculares clásicos como la HTA, los trastornos del metabolismo hidrocarbonado, la dislipemia y el aumento del perímetro abdominal, es decir, se encuentra asociada al Síndrome Metabólico, el cual es más frecuente en LES que en la población general, estando asociado además a aterosclerosis subclínica (J M Sabio et al *J. Rheumatol* 2009). La resistencia insulínica es un factor de riesgo cardiovascular en población general (Abbasi F et al. *J Am Coll Cardiol* 2002). Varios estudios han demostrado también una mayor prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes lúpicos con respecto a la población general. (1. Posadas-Romero C et al. *Arthritis Rheum* 2004. 2. El Magadmi M et al. *J Rheumatol* 2006) Estando esta resistencia al menos parcialmente explicada por el tratamiento con corticoides (Shaharir et al *Int J RheumDis* 2015)

El metabolismo lipídico está alterado en los pacientes con LES. Por un lado parece que el propio tratamiento corticoideo pueda jugar un papel importante, si bien estudios ya clásicos habían reportado alteraciones

similares en pacientes sin tratamiento corticoideo (Ilowitz NT et al. *Arthritis Rheum* 1988).

Por otro lado, se ha reportado recientemente por Durcan L et al una asociación entre la actividad de la enfermedad y los niveles bajos de HDL y altos de LDL, al igual que una mejoría del perfil lipídico en los pacientes tratados con hidroxicloroquina (Durcan L et al *J. Rheumatol* 2016)

En los pacientes con LES y dislipemia, parece jugar un papel la lipoproteinlipasa y los anticuerpos contra esta proteína (M. Reichlin et al. *Arthritis Rheum* 2002), otros autoanticuerpos como IgG anti-oxLDL (M. Van Leeuwen et al *Auto immun Rev* 2009) y el propio anticoagulante lúpico también parece asociarse a la presencia de dislipemia en los pacientes con LES (S.A. Just et al *lupus* 2015)

Esta dislipemia se caracteriza por la *elevación de VLDL y disminución de HDL y de la apolipoproteína A1*. Algunos autores han encontrado *alteraciones en los quilomicrones* (1. Borba EF et al. *Arthritis Rheum* 1998. 2. Borba EF et al. *Arthritis Rheum* 2000),

Por otra parte el HDL si bien en situaciones basales suele tener un papel beneficioso en estados proinflamatorios, especialmente en el LES se ha visto que puede estar mermado en pacientes con enfermedades reumatológicas, siendo importante la oxidación del HDL y la *inflamación* (Van Lenten BJ et al. *J Clin Invest* 1995) Este tipo de HDL está aumentado en situaciones pro inflamatorias como las enfermedades autoinmunes, siendo esta relación más importante en los pacientes con LES que en otras enfermedades reumatológicas. Este tipo de HDL son varios los trabajos que lo correlacionan con el riesgo de enfermedad coronaria. (1McMahon M et al. *Arthritis Rheum* 2006, 2McMahon M. *Arthritis Rheumatol* 2014)

Se ha asociado niveles elevados de dimetilarginina, inhibidor del óxido nítrico sintetasa, con disfunción endotelial y un mayor riesgo de episodios coronarios agudos. (Fiser D. *Eur J ClinInvest* 2005). Estando esta elevada en los pacientes con LES, relacionada con la actividad de la enfermedad y con los eventos cardiovasculares. (Bultink IE et al. *Ann Rheum Dis* 2005)

Niveles elevados de *lipoproteína (a)*, al igual que en la población general, se vio asociado a un mayor riesgo de desarrollar infarto agudo de miocardio en pacientes con LES (Petri M et al. *Arthritis Rheum* 1995).

La leptina se ha asociado también en los pacientes con LES a aterosclerosis en estudios trasversales (Mc Mahon M. Arthritis Rheumatol 2014) y a la progresión de la misma en estudios longitudinales (McMahon M. Ann Rheum Dis 2011).

Dentro de los pacientes con LES y bajo riesgo cardiovascular, se ha demostrado que la obesidad es el factor que mas contribuye a la aterosclerosis dentro de los factores de riesgo clásicos (Sacre K et al medicine 2015)

2.4. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SUBCLÍNICA

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

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

Manzi y cols (Manzi S et al. Arthritis and Rheumatism 1999) estudiaron la prevalencia de aterosclerosis carotídea y su asociación con diversos factores de riesgo en mujeres con LES. Las variables que se relacionaron de forma independiente con la presencia de placas de ateroma fueron la edad avanzada, la elevación de la presión arterial sistólica, niveles de LDL elevados, tratamiento prolongado con prednisona y acontecimientos coronarios previos. Se relacionaron con una mayor gravedad de la placa la edad avanzada, la existencia de acontecimientos coronarios previos y la elevación de presión arterial sistólica. Los factores relacionados con un aumento del GIM fueron la edad avanzada, la elevación de presión arterial sistólica y una puntuación alta en el SLICC. Otros estudios obtienen otros resultados, así por ejemplo en un

estudio más reciente de Roman y cols (Roman MJ et al. *Am J Cardiology* 2001) se encontró una mayor prevalencia de placas de ateroma carotídeas en LES en comparación con un grupo control. La presencia de placas de ateroma se relacionó con la existencia de hipertensión arterial y fue más frecuente en aquellas pacientes que no habían recibido tratamiento citostático. En este estudio el GIM fue similar en pacientes y controles, lo que induciría a pensar que los pacientes con LES desarrollan primariamente placas de ateroma en lugar de un engrosamiento generalizado del complejo íntima-media.

2. *Tomografía computarizada por emisión de electrones (TCE)*. Permite evaluar la presencia de placas calcificadas en las arterias coronarias y detectar la progresión de las mismas (Agatston AS et al. *Mayo Clin Proc* 1999). En un estudio realizado en pacientes con LES a las que se le hizo TCE y se les comparó con un grupo control (Maheer JE et al. *Mayo Clin Proc* 1999), se comprobó que dos de los pacientes con LES presentaban puntuaciones de calcificación en el percentil 70 de mujeres con la misma edad sin enfermedad cardiovascular. Otro trabajo algo más reciente estudio a 65 pacientes con LES comparándolos con controles sanos, reportando una mayor aterosclerosis en este primer grupo (Asanuma et al. *N Engl J Med* 2013). Por su parte el Angio-Tc coronario no ha sido empleado en grandes cohortes de pacientes con LES, si bien la correlación anatómica y con los eventos en el seguimiento es muy precisa en población general, el empleo de cantidades moderadamente elevadas de contraste en pacientes en los que la afectación renal no es excepcional, así como la necesidad de radiación ionizante unido al elevado coste y la baja disponibilidad hacen de esta prueba poco útil para la evaluación subclínica de aterosclerosis en LES.

3. *Estudios de perfusión miocárdica*. Permite estimar el grado de aterosclerosis coronaria y del riesgo de acontecimientos cardiacos isquémicos. En un estudio del Servicio de Reumatología de la "Oregon Health Sciences University" (Bruce IN et al. *Arthritis Rheum* 1997) se les realizó a 26 pacientes con LES gammagrafía con galio y se observaron alteraciones segmentarias en

la perfusión en un 40% de los pacientes, no encontrándose correlación positiva entre los defectos de perfusión y duración de la enfermedad, tratamiento prologado con corticoides, afectación de órganos mayores o edad. El grupo canadiense empleando estudios de Spect reportó por su parte un porcentaje realmente elevado, en torno a un 35%, de alteraciones de la perfusión miocárdica en mujeres con LES asintomáticas (Bruce IN et al. *J Rheumatol* 2000)

4. *Índice tobillo-brazo (ITB)*. Es una medida de la presión arterial tobillo-brazo. Se toma la presión sistólica en la arteria braquial de ambos brazos y en las arterias tibiales posterior y dorsalis pedis de ambos tobillos. Se calcula el ITB para cada pierna como el cociente de la mayor presión registrada en la pierna con el promedio de las dos presiones de la arteria braquial de cada brazo. Un ITB < 0.90 en cualquiera de las dos piernas se considera como evidencia de enfermedad arterial periférica, tanto más avanzada cuanto menores son los valores, con una alta precisión diagnóstica. En estudios de población se ha observado que los individuos asintomáticos pero con un ITB < 0.90 tienen un alto riesgo cardiovascular global y de enfermedad coronaria en particular. El ITB está alterado en pacientes con LES con más frecuencia que en la población general (37% vs < 4%) (Theodoriu A et al. *Ann Rheum Dis* 2003). Artículos más recientes reportan una prevalencia similar en los pacientes con LES de ITB alterado, estado este asociado a la edad de manera independiente y una tendencia a la asociación con cualquier factor de riesgo (DM, hipercolesterolemia, fumador e hipertensión)(Erdozain JG et al. *J Rheumatol* 2014)

5. *Ecocardiografía ventrículo izquierdo*: es la técnica de elección para la valoración de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Conocer la existencia de HVI es importante debido a que su presencia se ha relacionado en pacientes hipertensos con una mayor morbilidad y mortalidad cardiaca independientemente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares. (Feinstein SB et al. *Am J Cardiol* 2002). En pacientes con LES se ha reportado un aumento de la masa del ventrículo izquierdo, estando asociado a la rigidez arterial (J. Pieretti et al. *Circulation* 2007)

6. *Angio-resonancia magnética coronaria*: visualiza la anatomía cardiaca en cualquier plano y facilita la valoración simultánea de diversos parámetros funcionales. En el estudio de Kim y cols pudo concluirse que tenía una alta sensibilidad y valor predictivo negativo en la detección de la enfermedad coronaria medida (Kim WY. *N Engl J Med* 2001). Pese a la elevada sensibilidad y especificidad de esta prueba, ambas siguen siendo menores a la del TC coronario, su disponibilidad es muy reducida siendo además complicada su interpretación en individuos asintomáticos. (Bisoendial RJ et al. *Curr Opin Lipidol* 2002)

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

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

Actualmente, se considera el método no invasivo *preferido* para la determinación de la rigidez arterial, habiendo sido empleado y validado en multitud de trabajos con pacientes con LES (Sacre K et al. *PLoS One* 2014; 2 Castejon R et al.

Rheumatology (Oxford), 2014; 3 Panoulas VF et al. Rheumatology (Oxford), 2014) Así mismo ha mostrado una correlación clara con la presentación de eventos en el seguimiento en la población general y con aterosclerosis coronaria asintomática (*1Blacher J et al. Hypertension 1999; 2Calvet D. Int J Stroke 2014*)

Si bien presenta limitaciones, como en las embarazadas y sujetos muy obesos, ya que la distancia medida en la superficie corporal entre los dos sensores no se corresponderá con la verdadera longitud recorrida por la onda de pulso a través de la pared de la aorta. Del mismo modo, no deja de tratarse de un parámetro subrogado de aterosclerosis, que tan solo nos da una idea indirecta de la rigidez de las arterias. No obstante, su reproducibilidad y su carácter no invasivo, así como su buena correlación con eventos en el seguimiento hacen que sea este el método preferido para evaluar la aterosclerosis en LES y el que se ha empleado en la mayoría de los artículos publicados hasta la fecha. Por otro lado al precisar de herramientas específicas para su medición y de cierto entrenamiento por parte del personal médico, no puede realizarse de manera rutinaria para evaluar la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular en nuestros pacientes.

8. Intervalo QTc: El intervalo QTc medido en ECG de superficie ha mostrado una correlación con la aterosclerosis subclínica en población general, así como en subgrupos específicos (*Soliman EZ. J Am Coll Cardiol 2012; 2Dekker JM. J Am Coll Cardiol 2004; 43:565–571.*) Del mismo modo se ha correlacionado con los eventos en el seguimiento (*Cox AJ. Diabetes Care 2014*) El grupo de Cardoso et al reportaron una prolongación del intervalo QTc en los pacientes con LES con respecto a los controles, si bien en los pacientes con LES su correlación con aterosclerosis subclínica no fue estudiada.

-Otras técnicas precisan de un estudio específico y validación en pacientes con LES, siendo por ejemplo el caso del estudio de la disfunción

endotelial que si bien sus usos potenciales serian múltiples actualmente no es una opción en nuestros pacientes con LES *(Kerekes G et al. Nat rev rheumatol 2012)*

2.5 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA

Tratamiento preventivo

-La estrategia más correcta en el tratamiento preventivo de los pacientes con LES continua siendo incierto.

Son múltiples los trabajos que han reportado sus resultados con diferentes cohortes y distintas estrategias si bien, al ser una enfermedad relativamente poco frecuente resulta complicado elaborar estudios con suficiente poder estadístico que ayuden a establecer recomendaciones claras.

- Antimaláricos: En general, los antimaláricos son probablemente vasculoprotectores, y de hecho, el uso de antipalúdico parece correlacionarse con una menor rigidez arterial (*Selzer F et al Hypertension 2001, d*, disminuyendo la placa carotídea (*Roman MJ et al N Engl J Med 2003*) y los niveles de LDL, siendo este efecto protector especialmente importante en los pacientes en tratamiento corticoideo (*Rahman et al J Rheumatol 1999*). Por otro lado, Jung et al reportaron que los antimaláricos fueron el único factor protector contra eventos trombovasculares, Siendo estos datos concordantes con los obtenidos en modelos murinos (*Edwards MH et al Circulation 1997*).

Por otro lado los antimaláricos parecen tener un efecto protector sobre los FRCV, disminuyendo la aparición de diabetes (*Chen YM Rheumatology 2015*) y de síndrome metabólico en paciente pre menopáusicas (*Muniz LF Arthritis Care Res (Hoboken) 2015*)

-Micofenolato de Mofetilo: En pacientes sin LES parece tener cierto efecto beneficioso sobre las placas carotídeas (*Van Leuven SI et al Atherosclerosis 2010*), así como un cierto efecto protector sobre la mortalidad cardiovascular en los pacientes trasplantados renal que presentaban diabetes previa al trasplante (*David KM et al ClinTransplant 2005*). Por otra parte, en modelos animales de lupus parece que este fármaco pudiera mejorar la aterosclerosis y la progresión de

la placa (*Van Leuven SI Ann Rheum Dis 2012*), con resultados similares en otros artículos publicados también en modelos animales (*Richez C et al Plos one 2013*). Sin embargo, en pacientes con LES estos datos no han sido completamente contrastados; por un lado, Kiani et al (*Kiani et al Rheumatol Int 2012*) publicaron recientemente un trabajo en el que no hubo una menor progresión de la aterosclerosis en los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo, si bien el número de pacientes en tratamiento con este fármaco era pequeño y la falta de potencia del trabajo podía explicar al menos parcialmente la ausencia de significación.

-Antiagregantes plaquetarios: El efecto de la ácido acetilsalicílico ha sido estudiado en pacientes con LES. Por un lado ha sido reportado una menor inhibición de la cicloxigenasa 1 en un 15% de los pacientes con LES, lo cual podría contribuir a los resultados subóptimos obtenidos en muchos de los trabajos publicados con aspirina (*Kawai VK et al Arthritis Care Res (Hoboken) 2014*). Recientemente ha sido publicado los resultados de un grupo italiano (*Iudici M et al Rheumatology 2016*) con una disminución de los eventos cardiovasculares en los pacientes en tratamiento profiláctico con aspirina.

-Estatinas: Estudios previos sobre el uso de estatinas en LES han sido en general de pequeño tamaño y No mostraron mejoría en los resultados, a pesar de mejorar el perfil lipídico (*Ye Y. Int J Cardiol 2013*).

Más recientemente se han publicado diversos artículos que muestran como distintas estatinas regulan diferentes vías inflamatorias en pacientes con LES (*Ardoin SP Ann RheumDis 2014, Horl G Plosone 2016*). Un reciente estudio de la cohorte de Taiwan sugiere que el tratamiento con estatinas en los pacientes con LES e hiperlipemia puede reducir la mortalidad, eventos cardiovasculares y la incidencia de enfermedad renal en estadios terminales (*Yu HH Atherosclerosis 2015*).

En cuanto al objetivo de LDL en estos pacientes, tanto las guías americanas como europeas, coinciden en incluir a los pacientes con LES entre los de riesgo cardiovascular aumentado, fijando un objetivo de LDL inferior a 100 mg/dL en estos pacientes.

CAPITULO III.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Una de las principales causas de muerte en pacientes con LES en la actualidad son las enfermedades cardiovasculares, debido a una mayor prevalencia de aterosclerosis en estos pacientes.

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

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

El intervalo QTc es un parámetro accesible, incruento en su obtención, y fácilmente reproducible, y se ha visto relacionado en población general y subgrupos con aterosclerosis subclínica y con eventos cardiovasculares en el seguimiento.

La identificación y el tratamiento de la aterosclerosis en fases incipientes nos permitirían anticiparnos a la enfermedad clínica, situación en la que las medidas precisan ser más agresivas, y en la que las secuelas pueden no ser reversibles. Es por ello que la validación y el conocimiento de métodos sencillos y accesibles al clínico para evaluar dicha aterosclerosis resultarían especialmente útiles. En este sentido el intervalo QTc corregido podría ser una herramienta útil que nos ayude a estratificar el riesgo cardiovascular de los pacientes con LES.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El intervalo QTc esta prolongado en LES con respecto a controles, y esta prolongación del intervalo QTc se correlaciona con la aterosclerosis medida por velocidad de onda de pulso (VOP)

2. OBJETIVOS

2.1. GENERALES

-Determinar si existe o no un intervalo QTc más prolongado en pacientes con LES, y analizar si esto a su vez se correlaciona con la VOP.

ESPECÍFICOS

- Estudiar la influencia de las características clínicas e inmunológicas, del tiempo de evolución de la enfermedad lúpica, de la actividad del LES, del daño acumulado y del tratamiento sobre el intervalo QTc y su relación con la VOP.

CAPITULO IV

PACIENTES Y MÉTODOS

1. PARTICIPANTES

El estudio se realizó en un total de 93 pacientes, todas ellas mujeres, con LES que cumplían al menos 4 criterios de la American Collage of Rheumatology -ACR- modificados en 1982 y revisados más tarde en 1997 en el “Diagnostic and Therapeutic Criteria Comittee of the ACR”, con la aprobación del “Council on research and the Borrard of Directors” (*Hochberg MC. Arthritis Rheum 1997*). Fueron seleccionados de forma consecutiva en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, España. La mayoría de los pacientes residían en Granada o provincia, aunque había algunos de otras provincias de Andalucía y España.

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

- Pacientes que tuviesen mermadas sus facultades mentales.
- Pacientes con menos de un año de seguimiento en la Unidad.
- Pacientes con cardiopatía estructural, tal como soplos significativo, historia clínica sugerente o cierta de IAM, datos de insuficiencia cardiaca, pericarditis de larga data.)
- Pacientes con causa exógena de prolongación del intervalo QTc tales como medicación, alteraciones electrolíticas.
- Pacientes en los que no fuera posible determinar de manera cierta la duración del intervalo QTc ya sea por BRI, FA o por calidad deficiente del

registro.

- Pacientes que no dieron su consentimiento informado.
- Pacientes embarazadas.

El grupo control estaba formado por 109 personas sanas, equiparables en cuanto a sexo, edad y nivel educativo con el grupo de pacientes y sin historia previa de enfermedad autoinmune sistémica. Fueron reclutados entre los trabajadores del hospital, familiares de enfermos ingresados y personal de distintas empresas.

Los critérios de exclusión para los sujetos que constituían el grupo control fueron:

- Personas que tuviesen mermadas sus facultades mentales
- Padecer LES o cualquier otra enfermedad sistémica
- Estar en tratamiento con corticoides sistémicos
- Individuos con cardiopatía estructural, tal como soplos significativo, historia clínica sugerente o cierta de IAM, datos de insuficiencia cardiaca, pericarditis de larga data.)
- Individuos con causa exógena de prolongación del intervalo QTc tales como medicación, alteraciones electrolíticas.
- Individuos en los que no fuera posible determinar de manera cierta la duración del intervalo QTc ya sea por BRI, FA o por calidad deficiente del registro.

Todos los participantes eran de raza blanca.

2. PROTOCOLO Y DISEÑO

2.1. DOCUMENTOS

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

2.2. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional transversal de serie de casos con grupo control. Se emplearon datos ya recogidos para otros estudios, siendo estos recogidos durante 2 años.

2.3. RECOGIDA DE DATOS

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

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

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

Se realizó un ECG de doce derivaciones, tanto a pacientes como controles, estando estos en decúbito supino en reposo durante 5 minutos, estando la velocidad del papel a 25 mm/s y amplitud a 10mm/Mv

-De la misma forma se midió la VOP carotideo-femoral empleando un dispositivo CompliorAnalyse®, Alam Medical, Vincennes, France, utilizado por un solo operador, ciego para el status de caso o control de cada individuo. Un sistema de tonometría que detecta automáticamente la onda de pulso en la carótida y en la femoral derecha fue empleado, estando el paciente en posición supina, tomando dos medidas separas por 5 minutos, en el caso de que la medida difiriera en más de 0.5m/s se tomó una tercera medida promediando el valor tal y como recomienda el consejo de expertos (*Van Bortel LM et al. J Hypertens 2012*)

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

- Edad al diagnóstico del LES

- Duración de la enfermedad antes de su inclusión en el estudio

- Número de órganos y sistemas afectados por el LES

- Número de criterios de la ACR presentes a lo largo del curso de la enfermedad

- Co-morbilidades

- Estado funcional ovárico

- Tratamientos actuales (incluyendo aquellos específicos del LES y

los utilizados para otras patologías).

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

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

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

3. DEFINICIONES

3.1. DEFINICIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO

Utilizamos la definición de Síndrome Metabólico basándonos en los criterios de la ATP-III (*Executive summary. JAMA 2001*).

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

1) Obesidad abdominal: definida como perímetro de cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres.

2) Triglicéridos ≥ 150 mg/dL

3) HDL-C < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres

4) Hipertensión arterial si TAS ≥ 135 mmHg, o TAD ≥ 85 mmHg, o en Tratamiento con antihipertensivos.

5) Glucosa plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dL o diagnóstico de Diabetes

Mellitus tipo 2 (en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina). Este criterio se modificó en 2004 siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA); previamente se consideraba > 110 mg/dL.

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

3.2. MEDIDA DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

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

kg/m².

3.3. MEDIDA DE LA CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

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

3.4. MEDIDA DE LA TENSIÓN ARTERIAL

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

3.5. DIABETES MELLITUS

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

ayunas fue > 100 mg/dL en el momento de su inclusión en el estudio.

3.6. DISLIPEMIA

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

3.7. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES

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

3.8. HÁBITOS TÓXICOS

El hábito tabáquico se clasificó de la siguiente forma:

(0) no ha fumado nunca

(1) fumador actual o ex fumador

3.9. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y DAÑO ORGÁNICO

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

3.10. TRATAMIENTOS

Tanto los medicamentos específicos del LES tales como corticoides, inmunosupresores, antipalúdicos y otros tratamientos dirigidos a otras patologías, con especial interés a fármacos que puedan prolongar el QTc.

3.11. COEXISTENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES

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

4. PRUEBAS DE LABORATORIO

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

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

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

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

5-MEDICIÓN DEL INTERVALO QTc:

Se utilizó preferiblemente las derivaciones II y V5 en caso de ser esta más clara, comenzando en el inicio de la onda Q y empleando el método de la tangente descrito por Postema et al como se aprecia en la figura para determinar el final de la onda t. Dos observadores calcularon de manera independiente el valor del intervalo QTc en tres latidos consecutivos de RR regular corrigiéndolo según la frecuencia cardiaca según la fórmula de Bazett, finalmente la concordancia entre ambos observadores fue evaluada mediante el test de Bland-Altman y el test de correlación intraclase tomándose finalmente el valor medio de ambos valores. Otros parámetros evaluados en el ecg fueron la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo y derecho, presencia de bloqueo auriculoventriculares y de ramas del haz de his, alteraciones de la repolarización y presencia de ondas q patológicas. (1.Postema PG.Heart Rhythm. 2008;2.Bazett H. Heart. 1920;3.Postema PG et al. Curr Cardiol Rev 2014;4.Cowan JC et al. Am J Cardiol 1988)

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas fueron expresadas como media + desviación estándar. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas.

Se empleo la T de student para comparar las medias de pacientes con LES y controles. Para analizar la correlación entre variables cuantitativas se empleo el test de correlación de pearson.

Para analizar la concordancia entre las mediciones del QTc de ambos observadores se empleo el test de Bland Altman y el test de correlación intraclase.

El análisis multivariable se realizó utilizando regresión lineal múltiple para las variables continuas dependientes y regresión logística múltiple para las variables cualitativas con dos categorías.

La p inferior a 0.05 fue considerada como estadísticamente significativa.

El análisis estadístico fue realizado con SPSS 21.0 (Inc., Chicago, USA)

CAPITULO V

RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS BASALES

Un total de 93 pacientes con LES y 109 controles se incluyeron en este estudio (Tabla 1). La media de duración de la enfermedad en el grupo de los pacientes con LES fue de 11.59 ± 7.4 años, y la media de edad fue de 37.9 ± 11.3 años. El índice SLEDAI fue 2.37 ± 2.3 .

Las principales diferencias entre pacientes y controles se muestran en la tabla 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto.

Tabla 1 características basales de casos y controles

	PACIENTES CON LES (n = 93)	GRUPO CONTROL (n = 109)	P
Edad (media, años)	37.99 ± 11.3	37.61 ± 11.1	0.9
IMC	24.68±4.5	24.12±6.3	0.47
PAS (mm hg)	119.3±13.2	14.84±12.0	0.13
PAD (mm hg)	75.16±9.8	72.25±9.7	0.36
VOP (m/s)	7.66±1.1	7.12±1.0	0.001
Duración de la enfermedad (años)	11.59±7.4		
Sledai	2.37±2.3		
Fumador	23(24.7%)	35(32.1%)	0.15
Pos menopausia	26(27.9%)	20(19.2%)	0.09
Sedentario	49(46.2%)	58(53.2%)	0.52
Dislipemia	44(47.3%)	44(41.9%)	0.39
ERC	12(12.9%)	0	0.001
Síndrome metabólico	16(17.2%)	4(3.6%)	0.02
Uso prednisona	54(58%)		
Uso Hidroxicloroquina	84(90.3%)		
Diabetes Mellitus	1(1%)	0	0.46
Alteraciones inespecíficas de la repolarización	13(13.9%)	13(12.3%)	0.41
Bloqueo Av 1er grado	9(9.6%)	4(3.6%)	0.07
BRDHH	4(3.8%)	2(1.8%)	0.41

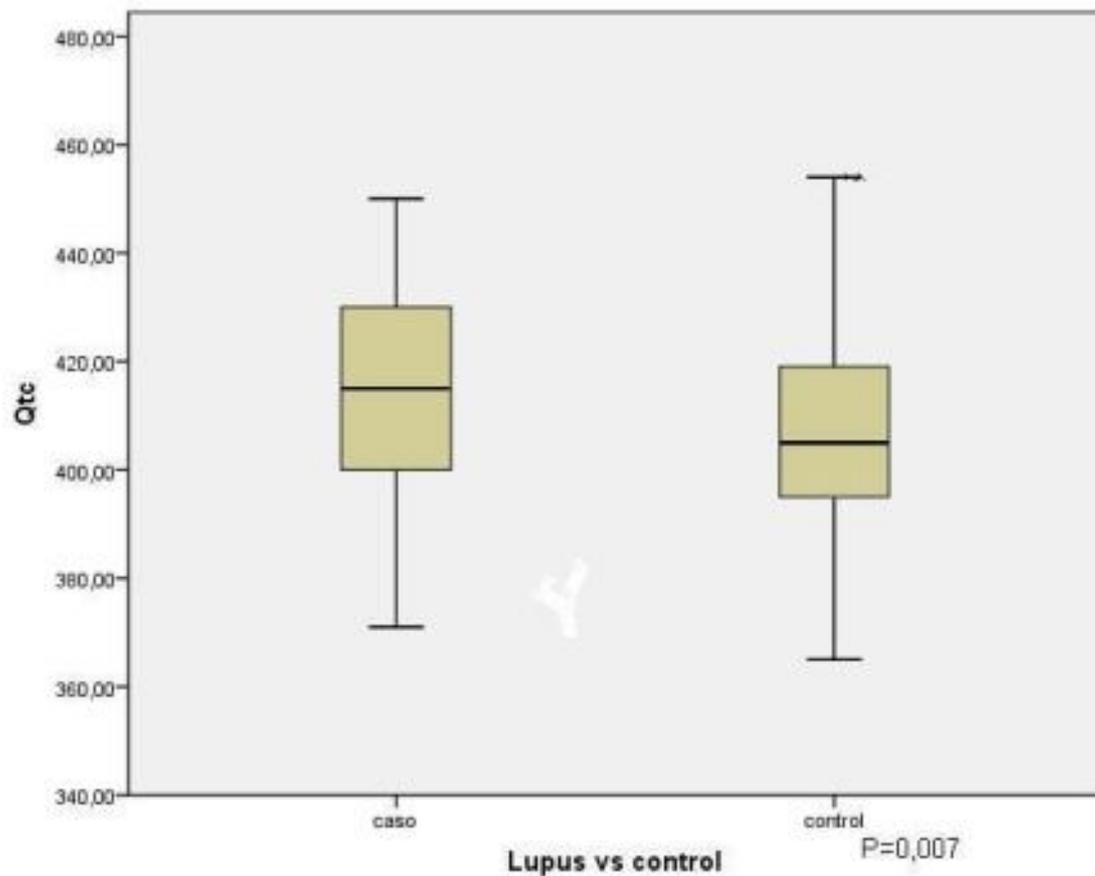
IMC: Índice de masa corporal; PAS presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; VOP: Velocidad de onda del pulso; ERC: Enfermedad renal crónica; AV auriculoventricular; BRDHH Bloqueo de rama derecha del haz de his.

a la edad, la tensión arterial, el sedentarismo, hábito tabáquico, sexo, estado pos menopáusico, hipercolesterolemia, o diabetes. Tampoco se encontraron diferencias respecto a las alteraciones electrocardiográficas si bien había una tendencia a una mayor presencia de bloqueo AV de primer grado ($p=0.07$).

Por el contrario si se encontraron diferencias respecto a la prevalencia de síndrome metabólico, siendo este más frecuente en los pacientes con LES que en los controles 17.2% vs 3.2% $p= 0.02$. Los pacientes con LES presentaron enfermedad renal crónica con más frecuencia que los controles 12.9% vs 0% $P=0.001$. La aterosclerosis medida por velocidad de onda de pulso también fue superior en los paciente que en los controles 7.66 ± 1.1 vs 7.12 ± 1.0 $p=0.001$.

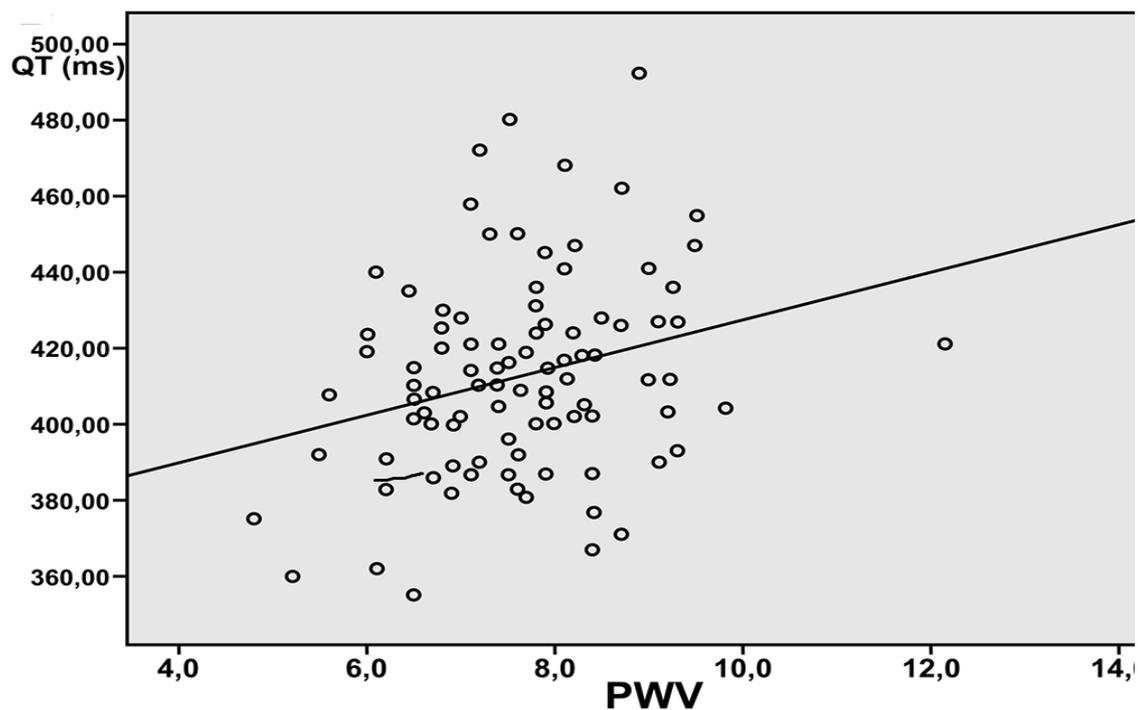
4.2 DIFERENCIAS ENTRE EL INTERVALO QTc EN LES Y CONTROLES

Se comparó el intervalo QTc de los pacientes con LES con los controles, estando más prolongado en los pacientes con LES 415 ± 21.4 vs 407 ± 19.1 $p= 0.007$ (figura1).



4.3 CORRELACIÓN ENTRE EL INTERVALO QTc Y LA ATEROSCLEROSIS EN PACIENTES CON LES

Posteriormente se analizó mediante el test de Pearson si existía una correlación entre la aterosclerosis subclínica medida por VOP y el intervalo QTc en los pacientes con LES, obteniendo un resultado positivo; $r = 0.235$, $p = 0.02$, en el gráfico de dispersión, (figura 2) se aprecia dicha correlación.

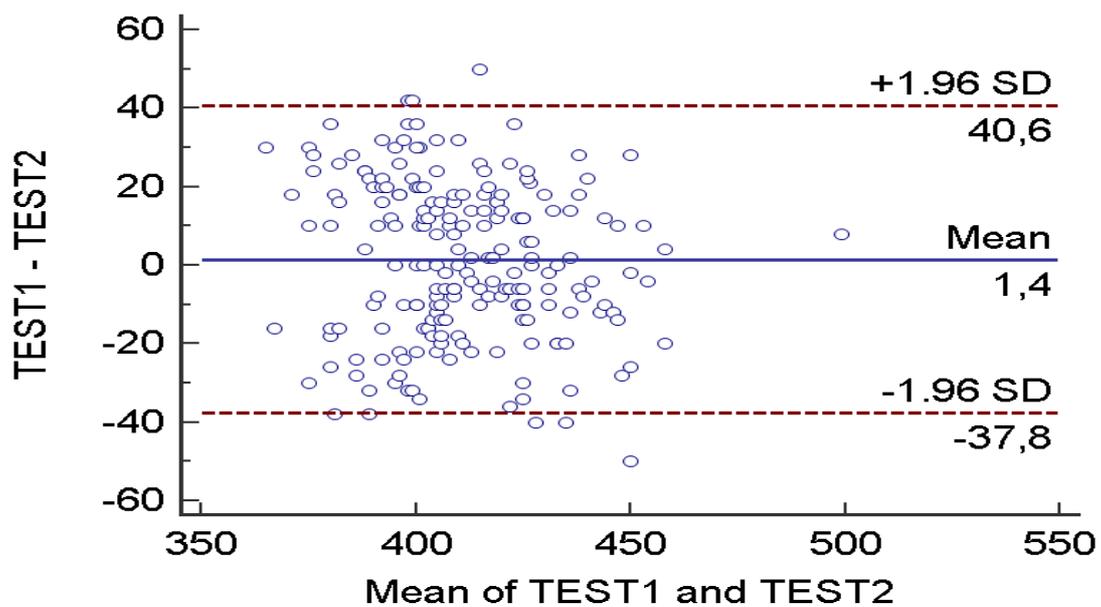


4.4 ESTUDIO DE LA CONCORDANCIA INTEROBSERVADORES

Los ECG fueron medidos por dos cardiólogos, desconocedores de la situación de caso o control de cada individuo. Posteriormente se analizó el grado de concordancia empleando:

-Coeficiente de correlación intraclase 0.764 (0.689–0.821) lo cual muestra una alta correlación

-Test de Bland-Altman que se muestra en la figura 3



4.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizó un análisis bivariable (Tabla 2) para analizar las variables relacionadas con la VOP y las que mostraron asociación se estudiaron posteriormente en los modelos multivariantes.

Tabla 2: Análisis bivariable entre VOP y el resto de variables.

	VOP	P
Edad ≤45 años	7.34+/-0.97	<0.001
Edad >45 años	8.37+/-1.17	
Fumador	7.97+/-1.20	0.134
No fumador	7.56+/-1.10	
Sedentario	7.56+/-1.23	0.406
No sedentario	7.56+/-1.02	
Dislipemia	7.84+/-1.28	0.153
No Dislipemia	7.50+/-0.98	
Menopausia	8.39 +/-1.14	0.001
No menopausia	7.38+/-1.01	
Enfermedad renal crónica	8.34+/-1.10	0.017
No Enfermedad renal crónica	7.55+/-1.11	
Uso de prednisona	7.50+/-1.22	0.105
No prednisona	7.89+/-0.97	
Uso de HCQ	7.60+/-1.15	0.074
No HCQ	8.21+/-0.83	
SM	8.42+/-1.49	0.017
No SM	7.50+/-0.99	
PAS	0.334	0.001
SLEDAI	-0.192	0.065
QTc	0.236	0.023
IMC	0.293	0.004

HCQ Hidroxicloroquina; SM Síndrome metabólico; PAS Presión arterial sistémica; SLEDAI Índice de actividad de enfermedad en lupus eritematoso sistémico; IMC Índice de masa corporal

Por tanto las variables analizadas en el modelo multivariable fueron: Edad superior a 45 años, estado menopáusico. ERC, síndrome metabólico, presión arterial sistólica e intervalo QTc.

Tan solo la edad superior a 45 años, presión arterial sistólica y el intervalo QTc, entraron a formar parte del modelo, mostrado en la tabla 3, siendo el

coeficiente de determinación R=0.28

Tabla 3: Análisis multivariable

	Coefficiente b	Coefficiente parcial de correlación	Error standard B	p
PAS	0.022	0.290	0.006	0.005
Edad mayor de 45 años	0.89	0.391	0.22	0.001
Intervalo QTc	0.01	0.210	0.005	0.046

PAS= presión arterial sistólica

Realizamos un segundo modelo de regresión logística con el objetivo de evaluar si el intervalo QTc prolongado observado en los pacientes con LES se debía a una mayor aterosclerosis subclínico..

El análisis de regresión logística (tabla 4.1) muestra una relación estadísticamente significativa entre tener lupus o ser control (variable dependiente) y el intervalo QTc (OR=1.02 (1.005–1.034), p = 0.008). Posteriormente la VOP fue añadida al modelo (tabla 4.2) y la relación entre la variable dependiente y el QTc dejó de ser significativo (OR=1.014 (0.999–1.030), p = 0.057. La relación con la VOP fue estadísticamente significativa (OR: 1.498 (1.13–1.98), p = 0.005). Finalmente analizamos si añadiendo al modelo otras variables como presión arterial sistólica y síndrome metabólico podía modificar el modelo (tabla4.3). VOP continuaba siendo estadísticamente significativa (OR: 1.387(1.035–1.857), p = 0.028).También se encontró una relación estadística entre el síndrome metabólico (OR: 3.8 (1.18–12.6), p = 0.026). PAS (p = 0.374) continuando el QTc sin entrar a formar parte del modelo.

Tabla 4 Análisis multivariable con regresión logística múltiple

Modelo	Variable	OR	P
Modelo 1 QTc	QTc	1.02(1.005-1.0034)	0.008
Modelo 2 QTc-VOP	QTc	1.014(0.999-1.030)	0.057
Modelo 2 QTc-VOP	VOP	1.498(1.131-1.984)	0.005
Modelo 3 QTc-VOP- S met	QTc	1.015(0.999-1.030)	0.058
Modelo 3 QTc-VOP-S met	VOP	1.387(1.035-1.857)	0.028
Modelo 3 QTc-VOP-S met	S met	3.849(1.176-12.596)	0.026

QTc Intervalo qt corregido; VOP Velocidad de onda de pulso; S met Síndrome metabólico

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

En nuestro estudio los pacientes con LES tuvieron un QTc más prolongado que los controles, y hubo una correlación entre el intervalo QTc y la presencia de aterosclerosis subclínica. Controlando la edad y la presión arterial sistémica, los dos parámetros más relacionados con la VOP, esta correlación continuaba estando presente. Estos datos preliminares sugieren que una prueba simple, incruenta y barata como es la medición del intervalo QTc podría ayudar a estratificar el riesgo aterosclerótico de los pacientes con LES.

La evaluación del QTc en los pacientes con LES nos ayudaría a seleccionar a aquellos que pudieran beneficiarse de terapias más agresivas encaminadas a reducir ese riesgo aterosclerótico cuando la enfermedad es silenciosa.

La enfermedad cardiovascular es a día de hoy una de las principales causas de mortalidad en las enfermedades crónicas de base inflamatoria, Urowitz et al analizaron por vez primera las causas de mortalidad en el lupus, tras estudiar una cohorte de 81 pacientes durante cinco años, produciéndose 11 muertes. Las que sucedieron en el primer año fueron fundamentalmente a causa de la actividad de la enfermedad; por el contrario, las muertes posteriores se produjeron debido fundamentalmente a enfermedad coronaria. (Urowitz et al *Am J Med* 1976).

Artículos más recientes como el que publica el grupo francés (Manzini et al. *Arthritis Rheumatol* 2014) en el cual se analizaron unas 1400 muertes de pacientes

con lupus en Francia determinaron que la principal causa de muerte en los pacientes con LES es la enfermedad cardiovascular

En la población general un intervalo QTc prolongado se ha mostrado como un predictor de eventos cardiovasculares como ya describía Elming et al. En este estudio, con una muestra de 3400 individuos analizando el intervalo QTc y la dispersión del mismo, y un tiempo medio de seguimiento de 13 años, se demostró que la mortalidad tanto de los pacientes con un QTc superior a 430 ms, como aquellos que tenían una dispersión máxima superior a 80 ms era superior a los que tenían valores más bajos (Elming H et al. *Eur Heart J* 1998.).

Por otro lado Soliman et al estudiaron a un grupo de 27.000 pacientes de 45 años o más sin antecedentes de ictus a los cuales siguieron una media de 5.1 años, correlacionando el QTc prolongado con la incidencia de ictus, manteniéndose elevada esa tasa de ictus incluso tras ajustarla por factores de riesgo clásicos. (Soliman EZ et al. *J Am Coll Cardiol* 2012)

Dekker et al (Decker JM et al. *J Am Coll Cardiol* 2004) analizaron como el intervalo QTc se relacionaba con la enfermedad coronaria y la mortalidad cardiovascular, estudiando a más de 14.000 hombres y mujeres de raza blanca y negra, se describió una mayor mortalidad a expensas del grupo de pacientes con un QTc más elevado.

En población diabética también se ha establecido el QTc como un marcador de riesgo cardiovascular; así Cox et al estudiaron un grupo de más de 1000 pacientes con diabetes tipo 2 durante 8.5 años, la mortalidad total y cardiovascular de los pacientes diabéticos tipo II con un QTc aumentado estuvieron aumentadas en 18% y un 29% respectivamente. (Cox AJ et al. *Diabetes Care* 2014)

Sin embargo esta relación no se ha estudiado en profundidad en pacientes

con LES:

Cardoso et al (*Cardoso et al. Lupus 2005*) fueron los primeros en describir la prolongación del intervalo QTc en los pacientes con LES, comparando un grupo de 140 mujeres con LES con un grupo control de 37 mujeres con igual edad, concluyendo que las pacientes con LES tienen un QTc unos 20 ms más prolongado que sus controles.

Otros trabajos como el publicado por Bourré-Tessier et al han reportado una prevalencia alrededor del 7% de intervalo QTc de más de 440 msec en pacientes con LES (*Bourré-Tessier J et al. Arthritis Care Res 2011.*)

Sin embargo ninguno de estos autores ha estudiado la correlación entre este intervalo QTc prolongado y la aterosclerosis clínica o subclínica.

En otras enfermedades autoinmunes estas alteraciones si han sido evaluadas en mayor profundidad, Panoulas et al (*Panoulas VF et al. Rheumatology (Oxford), 2014*) siguieron a un grupo de 357 pacientes con artritis reumatoide durante 70 meses siendo el principal hallazgo de su estudio que un incremento en 50 ms podría predecir un aumento de la mortalidad por todas las causas.

El estudio del intervalo QTc ha suscitado otros trabajos. Por ejemplo, Yabuz et al (*Clin Rheumatol 2007*) compararon la dispersión del intervalo QTc en 80 pacientes con lupus y voluntarios sanos, comprobando que la dispersión del intervalo QTc es mayor en los enfermos de les que en los sujetos sanos.

En otras enfermedades con un fuerte componente inflamatorio también parece estar aumentado el intervalo QTc. Así, en la fiebre mediterránea familiar se encuentra aumentado este parámetro, teniendo una correlación significativa con la actividad inflamatoria medida por PCR (*Akçay et al. Mod Rheumatol. 2009*)

Recientemente se ha descrito una relación entre las citoquinas inflamatorias y la prolongación del intervalo QTc en pacientes con artritis reumatoide, sugiriendo que una baja inflamación sistémica en estos pacientes podría proteger de la prolongación del intervalo QTc (*Adlan AM et al. J Rheumatol 2015*)

Pese a que la relación entre el QTc y la enfermedad cardiovascular está más estudiada en los pacientes con artritis reumatoide, recientes estudios como el de *Geraldino-Pardilla et al*, sugieren que la prolongación del QTc pudiera ser mayor en los pacientes con LES que en los que padecen artritis reumatoide.

Otros trabajos han detectado una relación significativa entre la QTc en los pacientes con LES y la presencia de autoanticuerpos anti-Ro (*Bourré-Tessier Jet al. Arthritis Care Res (Hoboken).2011*) posteriormente estos hallazgos no han sido confirmados por otros trabajos, y en nuestro estudio dicha asociación entre ambas variables no fue estadísticamente significativa.

En este sentido es el nuestro el primer artículo que trata de correlacionar el intervalo QTc con una mayor aterosclerosis en los pacientes con LES, obteniendo una correlación positiva en entre estos dos parámetros tras ajustar por variables de confusión.

Es difícil establecer la relevancia clínica de nuestros resultados. Tras ajustar por por edad y presión arterial sistólica, las dos variables mas relacionadas con la VOP carótida-femoral el coeficiente B entre el QTc y la VOP fue de 0.01. Se podría considerar que por cada 100 msec de incremento en el intervalo QTc estaría asociado a un incremento de media 1m/s en la VOP carótida femoral; por tanto una diferencia de 100 msec en el intervalo QTc sería similar, con respecto a la VOP a una diferencia de 45 mmhg en la presión arterial sistólica a igualdad del resto de parámetros del análisis multivariable, dado que el coeficiente B para la PAS fue de 0.022.

Identificar a los pacientes con LES que presentan más riesgo de eventos

cardiovasculares es fundamental, ya que si bien el riesgo cardiovascular de los pacientes con LES está aumentado con respecto a la población general, los estudios en prevención primaria por el contrario no muestran una utilidad clara de las diversas medidas farmacológicas, como por ejemplo en el estudio de Fatemi M et col con estatinas. Es por eso que diversos consensos de expertos recomiendan una estratificación de dicho riesgo cardiovascular (Amaud L Revmed 2014)

La medición del QTc se muestra como una prueba barata, accesible e incruenta que podría jugar un papel complementario, en la toma de decisión sobre a qué pacientes tratar en una fase precoz con estatinas o antiagregantes.

En el análisis de regresión logística entre QTc y LES, la OR disminuye cuando se introduce la VOP carótida-femoral, y perdiéndose la significación estadística. La tabla 4 muestra tres modelos de regresión logística: los cambios observados en el primer y segundo modelo respecto al intervalo QTc (descenso de la OR, cambios en el valor de p cese de la significación estadística de la variable dependiente) apoyan la tesis de que las diferencias observadas en el intervalo QTc entre los pacientes con LES y los controles pueden ser debidas a un mayor grado de aterosclerosis subclínica medida por VOP carótida-femoral. No obstante no puede asegurarse causalidad con nuestros datos debido al diseño trasversal de nuestro estudio.

Deben considerarse varias limitaciones. Nuestra cohorte es relativamente pequeña, aunque la potencia estadística es suficiente para alcanzar la significación en la correlación del intervalo QTc y la VOP carótida-femoral tras ajustar por variables confusoras. Por otro lado, la aterosclerosis fue estudiada mediante un método indirecto como es la VOP, si bien este parámetro ha sido largamente validado en diversas cohortes de múltiples poblaciones, y correlacionado con eventos cardiovasculares en el seguimiento, siendo ampliamente empleado en el estudio de la aterosclerosis subclínica en

trabajos sobre lupus, y otras enfermedades autoinmunes.

Como ya se refirió anteriormente, el diseño trasversal no puede establecer causalidad entre nuestros hallazgos, del mismo modo que la falta de seguimiento prospectivo hace que sea incierta la correlación del intervalo QTc prolongado con la aparición de eventos en el seguimiento. Por tanto, consideramos que estudios más potentes y con seguimiento prospectivo serán útiles para confirmar nuestros hallazgos.

5.2 Conclusiones

El intervalo QTc está más prolongado en pacientes con LES comparado con controles ajustados de edad y sexo, lo cual se correlaciona con una mayor aterosclerosis subclínica medida por VOP carótida femoral.

Esta medida puede ayudar a estratificar el riesgo cardiovascular en la práctica clínica, junto con otras variables clínicas y analíticas, y así seleccionar aquellos pacientes con LES que se beneficiarían de tratamientos más agresivos de cara a prevenir eventos cardiovasculares. Sin embargo estos hallazgos deben de ser confirmados por estudios futuros.

BIBLIOGRAFÍA

A

- Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:937-943
- Adlan AM, Panoulas VF, Smith JP, Fisher JP, Kitis GD. Association between corrected QT interval and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2015; 42:421–428.
- Afeltra A, Vadacca M, Conti L, Galluzzo S, Mitterhofer AP, Ferri GM et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;53:452-459
- Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan G, Gasso J, Hildner F, Viamonte M Jr. Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extents of coronary arterial atherosclerosis of coronary artery calcification: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1999;74:347-355
- Agarwal S, Elliott JR, Manzi S. Atherosclerosis risk factors in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:241– 7.
- Ajjan R, Grant PJ, Futers TS, Brown JM, Cymbalista CM, Boothby M et al. Complement C3 and C-reactive protein levels in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2005;94:1048-53
- Akcay A, Acar G, Sayarlioglu M, Sokmen A, Kaya H, Ispiroglu M, et al. QT dispersion and transmural dispersion of repolarization in patients with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol.* 2009;19: 550–555.
- Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114:2619-2626
- Albert HF, Wanitschek MM, de Waha S, Ladurner A, Suessenbacher A, Dörler J et al. High-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and prevalence and severity of coronary artery disease in 5641 consecutive patients undergoing coronary angiography. *Eur J Clin Invest* 2008;38:372-380

- Alberti, KG, Zimmet, PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-1062.
- Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806
- Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1419-1422
- Amaud L, Mathian A, Adoue D et al. Screening and management of cardiovascular risk factors in systemic lupus erithematosus: Recommendation for clinical practice based pn the literature and expert opinion. *Revmed* 2014;6:372-380
- Amigo MC, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid síndrome in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:477-493
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-1533
- Ardoin SP, Schanberg LE, Sandborg CI, et al. Secondary analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:557–566.
- Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S et al. Premature coronary-artery in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407-2415.
- Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Shintani A, Stanley E, Raggi P et al. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. *J Rheumatol* 2006;33:539-545.
- Asherson RA, Cervera R, Lahita RG. Latent, incomplete or lupus all?. *J Rheumatol* 1991;18:1783-1786

- Avalos I, Rho YH, Chung CP, Stein CM. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;(Suppl 51):S5-S13
- Azevedo GD, Gadelha RG, Vilar MJ. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: lower prevalence in Brazil than in the USA. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1542

B

- Badul E, García- Rubi D, Robles E, Jiménez J, Juan L, Deleze M et al. Cardiovascular manifestation in systemic lupus erythematosus: prospective study of 100 patients. *Angiology* 1985;36:431-441.
- Baily M, Chapin W, Licht H, Reynolds JC. The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterology Clin North Am* 1998;27:747-782
- Bazett H. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920;7:353–370
- Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Sueldo R, Berman H et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:1019-1025
- Benedek T. Treatment of systemic Lupus Erythematosus: from Cold-Liver Oil to cyclosporin. *Lancet* 1998;352:901-902
- . Bengtsson, M.L. Ohman, O. Nived, S.R. Dahlqvist. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus* 2012;452–459
- Bevra HH. Tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico. En: Kelley Tratado de Reumatología. Ed: Harris Jr ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge RS. Madrid: Elsevier, 2005; p. 1237-1260.

- Bisoendial RJ, Hovingh GK, de Groot E, Kastelein JJ, Lansberg PJ, Stroes ES. Measurement of subclinical atherosclerosis: beyond risk factor assessment. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:595-603
- Bjornadal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol*. 2004;31(4):713–719.
- Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension* 1999;33:1111–1117
- Blatt NB, Glick GB. Anti-DNA autoantibodies and systemic lupus erythematosus. *Pharmacol Ther* 1999;83:125-139
- Boffa JJ, Rougier JP, Noël N, Ronco P. High cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus: physiopathology and risk management. *Nephrol Ther* 2009;5:595-602
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH and the comité on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index lupus patients. *Arthritis Rheum* 1994;35:630-640
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-1649.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC et al. Carotid atherosclerosis and coronary Herat disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003;26:1251-1257
- Borba EF, Bonfa E, Vinagre CG. Impaired metabolism of artificial chylomicrons in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41(Suppl 19):S79
- Borba EF, Bonfa E, Vinagre CG, Ramires JAF, Maranhao RC. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:1033-1040

- Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001;28:780-785
- Borchers AT, Naguna SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010;9:227-287.
- Bourré-Tessier J, Urowitz MB, Clarke AE, Bernatsky S, Krantz MJ, Huynh T. Electrocardiographic Findings in Systemic Lupus Erythematosus: Data From an International Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67:128–35
- Bourré-Tessier J, Clarke AE, Huynh T, Bernatsky S, Joseph L, Belisle P. Prolonged Corrected QT Interval in Anti-Ro/SSA–Positive Adults with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.2011; 63:1031–1037
- Brey RL, Holliday SL, Saklad AR; Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214-1220
- Bruce IN. Cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. En: *Lupus Eritematoso Sistémico*. Ed: Khamashta M, Vilardell M. Barcelona: Caduceo Multimedia, 2009; p. 451-462
- Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities. *J Rheumatol* 2000; 27: 2372–2377
- Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. High prevalence of myocardial perfusion abnormalities in women with SLE. *Arthritis Rheum* 1997;40:S219
- Bundhun PK, Boodhoo KD, Long MY. Impact of antiphospholipidic syndrome and/or systemis lupus erythematosus on the long term adverse cardiovascular outcomes in patients after percutaneous coronary intervention a systematic revive and meta-analysis. *Medicine* 2016; 12
- Bultink IE, Teerlink T, Heijst JA, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Raised plasma levels of asymmetric dimethylarginine are associated with cardiovascular events, disease activity, and organ damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1362-1365

- Bultink IE, Turkstra F, Diamant M, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:32-38
- Burt RK, Traynor A, Statkute L, Barr WG, Rosa R, Schroeder J et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA* 2006;295:559-560
- Butler J, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S, Vaughan DE et al. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1595-1602

C

- Capper ER, Maskill JK, Gordon C, Blakemore AI. Interleukin (IL)-10, IL-1ra and IL-12 profiles in active and quiescent systemic lupus erythematosus: could longitudinal studies reveal patient subgroups of different pathology? *Clin Exp Immunol* 2004;138:348-356
- Cardoso CR, Sales MA, Papi JA, Salles GF. QT interval parameters in systemic Lupus erythematosus patients. *Lupus* 2005; 14:846–852.
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087-2094.
- Calvet D, Touzé E, Laurent S, Varenne O, Sablayrolles JL, Boutouyrie P, et al. Aortic stiffness measurement improves the prediction of asymptomatic coronary artery disease in stroke/transient ischemic attack patients. *Int J Stroke* 2014;9:291–296

- Carvalho D, Savage CO, Isenberg D, Pearson JD. IgG anti-endothelial cell autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus or systemic vasculitis stimulate the release of two endothelial cell-derived mediators, which enhance adhesion molecule expression and leukocyte adhesion in an autocrine manner. *Arthritis Rheum* 1999;42:631-640.
- Castejon R, Jimenez-Ortiz C, Valero-Gonzalez S, Rosado S, Mellor S, Yebra-Bango M. Decreased circulating endothelial progenitor cells as an early risk factor of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 2014; 53:631–638
- Crampton SP, Morawski PA, Bolland S. Linking susceptibility genes and pathogenesis mechanisms using mouse models of systemic lupus erythematosus. *Dis Models Mech* 2014; 7:1033–1046
- Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani JD, Gil A, Lavilla P. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:113-129
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani JD, Gil A, Lavilla P. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestation in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299-308
- Cervera R, Khamashta M, Hughes GR. The Euro-Lupus Project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009;18:869-874
- César E. Fors Nieves, Peter M. Izmirly. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep* (2016) 18: 21
- Chen, J, Muntner, P, Hamm, LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-174.
- Chen SY, Chen CL, Shen ML. Manifestations of metabolic syndrome associated with male gout in different age strata. *Rheumatol* 2007;26:1453-1457
- Chen YM, Lin CH, Lan TH, Chen HH, Chang SN, Chen YH et al. Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1244–1249

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Hypertension* 2003;6:1206-1252.
- Chung, C., Solus, J., Oeser, A., Li, C., Raggi, P., Smith, J. & Stein, C. (2014) Genetic variation and coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 23, 876.
- Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum* 2007;66:208-214
- Colquhoun D, Keech A, Hunt D, Marschner I, Simes J, Glasziou P et al. LIPID Study Investigators. Effect of pravastatin on coronary events in 2073 patients with low levels of both low density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol: results from the LIPID study. *Eur Heart J* 2004;25:771-777
- Cornoni-Huntly J, La Croix AZ, Havlik Rj. Race and sex differentials in the impact of hipertensión in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiological follow-up study. *Arch Intern Med* 1989;149:780-788
- Crozier IG, Li E, Milne MJ, Nicholls MG. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. *Am J Cardiol* 1990; 65:1145-1148.
- Cox AJ, Azeem A, Yeboah J, Soliman EZ, Aggarwal SR, Bertoni AG, et al. Heart rate-corrected QT interval is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in individuals with type 2 DIABETES: the diabetes heart study. *Diabetes Care* 2014, 37:1454–1461
- Cowan JC, Yusoff K, Moore M, Amos PA, Gold AE, Bourke JP, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988; 61:83–87
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. FERUM Eric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13
- Culleton BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW et al; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI.

Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52:1473-

D

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

- David KM, Morris JA, Steffen BJ, et al. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine is associated with decreased acute rejection, late acute rejection, and risk for cardiovascular death in renal transplant recipients with pretransplant diabetes. *Clin Transplant* 2005; 19:279–285.

- De Bacher G, Ambrosioni E, Borch-Johsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice. Third Joint Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease. *Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J* 2003;24:1601-1610

-Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR, ARIC Study. Heart rate corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle aged men and women. The ARIC study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:565–571

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

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

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

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

L. Durcan, D.A. Winegar, M.A. Connelly, J.D. Otvos, L.S. Magder, M. Petri, Longitudinal evaluation of lipoprotein variables in systemic lupus erythematosus reveals adverse changes with disease activity and prednisone and more favorable profiles with hydroxychloroquine therapy, *J. Rheumatol.* 43 (4) (2016 Apr) 745-50

E

- Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation* 1997; 96:4380–4384

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

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

- Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Køber L, Kircshoff M, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998;19:1391–1400.

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

- Erdozain JG, Villar I, Nieto J, Ruiz-Irastorza G. Peripheral arterial disease in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *J Rheumatol* 2014;41:310-7
- Erdozain Castiella JG, Ruiz-Irastorza G, Moga I, Marcos JC, Arturi AS, Garcia MA et al. Tratamiento. En: *Lupus Eritematoso Sistémico*. Ed: Khamashta M, Vilardell M. Barcelona: Caduceo Multimedia, 2009; p. 499-568.
- Ervo R. Treatment of lupus nephritis: an update. *G Ital Nephrol* 2010;27:249-261
- Esdaille JM, Abrahamowicz M, Grodzicicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully count for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331-2337
- Evans J. Antinuclear antibody testing in systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med* 1998;19:613-625
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497

F

- Fatemi A, Mmsavi M, Sayedbonakdar Z et al. Atorvastatin effect on systematic lupus erythematosus disease activity: a double-blind randomized trial. *Clin rheumatol* 2014;9:1273-8
- Fei GZ, Svenungsson E, Frostegarg J, Padyukov L. The A-1087-IL10 allele is associated with cardiovascular disease in SLE. *Atherosclerosis* 2004;177:409-414
- Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002;89:31C-43C

- Fernandez A, Quintana G, Mattenson EL, Restrepo JF, Rondon F, Sanchez A, Iglesias A. Lupus arthropaty: historical evolution from deforming arthritis to rhupus. Clin Rheumatol 2004;23:523-6
- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mikkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000;102:42-47.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes 2002; 51:1131-1137.
- Fijnheer R, Roest M, Haas FJ, De Groot PG, Derksen RH. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. J Rheumatol 1998;25:1737-1742
- Fliser D. Asymetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an uraemic toxin to a global cardiovascular risk molecule. Eur J Clin Invest 2005;35:71-79
- Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sents J, Herrero C et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: análisis of 600 patients from a single center. Semin Arthritis Rheum 2004;33:217-230.
- Font J, editor. En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Barcelona: Caduceo Multimedia, 2006.
- Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, García-Carrasco M, Torras A, Siso A et al. Cardiovascular risk factors and the long term outcome of lupus nephritis. QJ Med 2001;94:19-26
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287:356-359
- Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. Diabetes Care 2003;26:575-581
- Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary behaviour, physical activity, and the metabolic syndrome among US adults. Obes Res 2005;13:608-614
- Fors Nieves CE. Izmirly PM. Mortality in sistemyc Lupus erithematosus: an update reviev. Curr Rheumatol Rep. 2016; 18:21
- Frances C. Dermatologic manifestation of lupus. Rev Prat 1998;48:615-619

- Frostegard J, Svenungsson E, Wu R, Gunnarsson I, Lundberg IE, Klareskog L et al. Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. *Arthritis Rheum* 2005;52:192-200
- Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1989;20:583-91.

G

- Gallelli B, Burdick L, Quaglini S, Banfi G, Novembrino C, Bamonti F, et al. Carotid plaques in patients with long-term lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:386–92.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-414
- García-Carrasco M, Font J, Jiménez S, Ramos-Casals M, Cervera R, Novell S et al. 10-year prospective study of morbidity and mortality in a cohort of 70 patients with lupus nephritis followed-up in a single center. *Arthritis Rheum* 1999; 42(Suppl): S99.
- George J, AfeK A, Gilburd B, Harats D, Shoenfeld Y. Autoimmunity in atherosclerosis: lesson from experimental models. *Lupus* 2000; 9:223-227
- Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen PR et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93:136-141.
- Gilbert EL, Ryan MJ. Estrogen in cardiovascular disease during systemic lupus erythematosus. *Clin Ther.* 2014;36: 1901–1912.

- Ginzler EM, Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:59-64.
- Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14(Suppl 13):S223-S226
- Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E. The reability of the systemic lupus Internacional collaborating clinics/American Collage of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:809-813
- Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2012;14(2):R46

H

- Hahn BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med* 2003;349:2379-2380
- Hak AE, Pols HA, Van Hemert AM, Hofman A, Witteman JC. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1926-1931
- Hanson, RL, Imperatore, G, Bennett, PH, Knowler, WC. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:3120-3127.
- Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol* 2010;37:322-329

- Hardy CI, Palmer BP, Muir KR, Sutton AJ, Powel RJ. Smoking history, alcohol consumption and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:451-455.
- Harley JB, Moser KL, Gaffney PM, Behrens TW. The genetic of human systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol* 1998;10:690-696
- Hassan AA, Habib HM, Eissa AA. Peripheral arterial disease in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective controlled study. *Int J Rheum Dis* 2013; 16:319–324
- Heart-Holmes M, Baethege BA, Broadwell L, Wolf RE. Dietary treatment of hyperlipidemia in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995;22:450-454.
- Herrera Pombo JL. Diabetes: clasificación y diagnóstico. En: Pallardo-Sánchez LF, editor. *Endocrinología Clínica*. Madrid, Díaz de Santos; 2005; p. 315-322
- Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J, de Dios Luna J, Tallada M, Martínez-Brocal A, Sabio JM. Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63:431-437
- Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J. Contraception in systemic lupus erythematosus. *Med Clin* 2008;19;130:15-16
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- Hodis HN, Quismorio FP Jr, Wickham E, Blankenhorn DH. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20:661-665
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastián GD, Garrido Ed Ede R, Daniela MG et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-2131
- Horl G, Froehlich H, Ferstl U, et al. Simvastatin efficiently lowers small LDLIgG immune complex levels: a therapeutic quality beyond the lipid-lowering effect. *PLoS One* 2016; 11:e0148210.
- Howard G, O’Leary D, Zaccaro D, Haffner S, Rewres M, Hamman R et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996;93:1809-1817

- Hu, FB, Meigs, JB, Li, TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693-700
- Hughes GR, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico: nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1991;96:229-235.

I

- Iannuzzi Mr, Dángelina A, tortori A El atl. Carotid artery diameter and wall stiffness in proteinuric renal disease without severely reduced kidney fuction. *Journal of clinical ultrasound.* 2016;44:175-1
- Iglseeder B, Cip P, Malaimare L, Ladurner G, Paul weber B. The metabolic síndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke* 2005;36:1212-1217
- Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676
- Ilowite NT, Samuel P, Ginzler E, Jacobson MS. Dyslipoproteinemias in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988;31:859-863
- Iribarren C, Go AS, Husson G, Sydney S, Fair JM, Quertermous T et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts?. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1800-1807

J

- Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F.

Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus* 2001;10:554-561.

- James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum* 2001;44:1122-1126.

- Jilial I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive-C protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-1935

- Jiménez S, Font J, Ingelmo M. Lupus eritematoso sistémico y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2002;119:699-706

- Jiménez S, Bertolaccini L, Font J. Lupus eritematosos sistémico y enfermedad cardiovascular. En: *Lupus Eritematoso Sistémico*. Ed: Font J, Khamashta M, Vilardell M. Barcelona: MRA, 2002; p. 589-602

- Jiménez-Alonso J, Tercedor J, Jáimez L, García-Lora E. Antimalarial drug-induced aquagenic-type pruritus in patients with lupus. *Arthritis Rheum* 1998;41:744-745

- Jiménez-Alonso J, Sabio JM, Pérez-Álvarez F, Reche I, Hidalgo C, Jáimez L. Hair dye treatment use and clinical course in patients with systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus. *Lupus* 2002;11:430-434

- Jiménez-Alonso J, Sabio JM, Medialdea S. Antipalúdicos en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. En: *Lupus eritematoso sistémico*. Ed: Font J, Khamashtha M, Vilardell M. Barcelona: MRA ediciones, 2002; p. 629-642.

- Jiménez-Alonso J, Martín-Armada M, Toribio M, Herranz-Marín MT, Rivera-Cívico F, Pérez-Álvarez F. Incidence of systemic lupus erythematosus among 255 patients with uveitis of unknown origin. *Ann Rheum Dis* 2002;61:471

- Jiménez-Alonso J, Sabio JM, Carrillo-Alascio PL, Jiménez-Jáimez J, Ortego-Centeno N, Jiménez-Jáimez E et al. Intolerancia a hidroxiclороquina comercializada en España (Dolquine) en enfermos con patología autoinmune. *Rev Clin Esp* 2004;204:588-591

- Jiménez S, Tèssies D, Espinosa G, García-Criado A, Plaza J, Monteagudo J et al. Double heterozygosity polymorphisms for platelet glycoproteins Ia/IIa and IIb/IIIa increases arterial thrombosis and arteriosclerosis in patients with the antiphospholipid syndrome or with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2008;67:835-840
- Jonkers IJ, Mohrschladt MF, Westendorp RG, van der Laarse A, Smelt AH. Severe hypertriglyceridemia with insuline resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002;112:275-280
- Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in sistemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:141-150.
- Jung H, Bobba R, Su J, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010; 62:863–868

K

- Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Estrogen Enhancement af anti-double-stranded dna antibody and imunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Artritis Rheum* 1998;42:328-337
- Kasturi, Shanthini; Sammaritano, Lisa R. Cosrticoesteroids in lupus. *Theumatic disease clinics of north america*. 2016;42:47-62
- Katz JD, Senecal JL, Rivest C, Goulet JR, Routhfield N et al. A simple severity of disease index for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2:119-123
- Kawai VK, Avalos I, Oeser A, Oates JA, Milne GL, Solus JF, Chung CP, Stein CM. Suboptimal inhibition of platelet cyclooxygenase one by aspirin in systemic lupus erythematosus: association with metabolic syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 285–92

- Kiani AN, Vogel-Claussen J, Arbab-Zadeh A, Magder LS, Lima J, Petri M. Semiquantified noncalcified coronary plaque in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2012;39:2286-93.
- Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345:1863-1869.
- Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Végh E, Shoenfeld Y, McInnes I, Szekanecz Z.validated methods for assesment of subclinical atherosclerosis in rheumatology.*Nat Rev Rheumatol.* 2012 Feb 21;8(4):224-34.
- Kiani AN, Magder LS, Petri M. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. *Rheumatol Int* 2012; 32:2701–2705.
- Kip, KE, Marroquin, OC, Kelley, DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 2004;109:706-713
- Klein, BE, Klein, R, Lee, KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25:1790-1794.
- Kolaczynski JW, Caro JF. Molecular mechanism of insulin resistance in human obesity. *Current Opinion End Diab.* 1996;3:36-43
- Kotter I, Schmaizing M, Henes J, Vogel W, Kanz L. Current value of stem-cell transplantation in autoimmune diseases. *Z Rheumatol* 2008;67:716-722

L

- Lahita RG, Rivkin E, Cavanagh I, Romano P. Low levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, and apolipoprotein A1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1566-1574

- Lai CH, Lai WW, Chiou MJ, et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: an 11-year nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 0:1–7
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
- Lateff A, Petri M. Biologic in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010 2):504-9.
- Lauwerys BR, Houssiau FA. Cytokines: clues to the pathogenesis of SLE. *Lupus* 1998;7:211-213
- Leanos-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chavez-Ruanda KA, Blanco-Favela F. Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J Rheumatol* 2001;28:1546-1553
- Leonard D, Svenungsson E, Sandling JK, Berggren O, Jönsen A, Bengtsson C, et al. Coronary heart disease in systemic lupus erythematosus is associated with interferon regulatory factor-8 gene variants. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6:255–63.
- Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Cheng CH, Tai YT. Doppler echocardiography evaluation of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1990;120:82-87.
- Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Cheng CH. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: a prospective M-mode, cross-sectional and Doppler echocardiography study. *Int J Cardiol* 1990;27:367-75
- Levobitz HE. Insulin-resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 (Suppl 2):S135-S148
- Lindsay, RS, Howard, BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2004;4:63-68
- Losada C, Levin RI, Huie M, Hirschhorn R, Naime D, Cronstein BN. Identification of C1q as heat-labile serum cofactor required for immune complexes to stimulate endothelial expression of the adhesion molecules E-selectin and intercellular and vascular cell adhesion molecules 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8378-8382.
- Ludici M, Fasano S, Falcone LG. Low dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long term retrospective cohort study. *Rheumatology* 2016; 55 (9): 1623-1630.

M

- M. Van Leeuwen, J. Damoiseaux, A. Duijvestin, J.W. Cohen Tervaert. The therapeutic potential of targeting B cells and anti-oxLDL antibodies in atherosclerosis. *Autoimmun* 2009;9:53-7
- M. Reichlin, J. Fesmire, A.I. Quintero-Del-Rio, M. Wolfson-Reichlin. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 46 2002 46(11):2957-63.
- Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 2012;176:708-19.
- Maheer JE, Bielak LF, Raz JA, Sheedy PF, Schwartz RS, Peyser PA. Progression of coronary artery calcification: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:347-355
- Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:710-714
- Manger K, Kusus M, Forster C, et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2003;62:846–50
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte GC, MEdsger TA Jr, Jansen-McWilliams L et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:408-415.
- Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrel K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:51-60
- Thomas G, Mancini J, JourdeChiche N, Sarlon G, Amoura Z, Harlé JR, et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:2503–2511.
- Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-1517

- Margutti P, Matarrese P, Confi F, Colasanti T, Delunardo F, Capozzi A et al. Autoantibodies to the C-terminal subunit of RLIP76 induce oxidative stress and endothelial cell apoptosis in immune-mediated vascular diseases and atherosclerosis. *Blood* 2008;111:4559-4570
- Maselli, A, Conti, F, Alessandri, C, Colasanti, T, Barbati, C, Vomero, M. Low expression of estrogen receptor β in T lymphocytes and high serum levels of anti-estrogen receptor α antibodies impact disease activity in female patients with systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ.* 2016 12;7:3
- Matsuura E, McMahon M. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: the role of altered lipids and of autoantibodies. *Lupus* 2008;17:368-370
- Mccarty DJ., Manzi S., Medsger T.A., Ramsey-Goldman R., Laporte RE, Know CK. Incidence of systemic Lupus Erythematosus. Race and Gender Differences. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1260-1270.
- McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, et al. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2014;66: 130–9.
- McMahon M, Skaggs BJ, Sahakian L, et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1619–24).
- McMahon M, Grossman J, Skaggs B, et al. Dysfunctional pro-inflammatory high density lipoproteins confer increased risk for atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:2428–37
- McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54::2541-2549
- McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4120-4124
- McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2541–9

- Meigs JB, Panhuysen CI, Myers RH, Wilson PW, Cupples A. A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA1c in a community-based sample of Caucasian pedigrees: The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2002;51:833-840.
- Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1994;330:1871-1879
- Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, Hattersley AT, Levy JC, Hitman GA et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetología* 2004;47:732-738.
- Miranda JP, De Fronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005;149:33-45
- Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000;39:1316-1319
- Misakis S., Lockshim MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306
- Moder KG, Millar TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999;74:275-284
- Mok CC, Poon WL, Lai P, Wong CK, Chin SM, Wang CK et al. Metabolic subclinical, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scan J Rheumatol* 2010;39:42-49
- Molina H. Update on complement in the patogénesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:492-497
- Molokhia M, Mckeigue PM, Cuadrado M, Hughes G. Systemic Lupus Erythematosus in Migrants from West Africa Compared with afro-caribbean people in the UK. *Lancet* 2001;357:1414-1415
- Mrowka C, Sieberth HG. Detection of circulation adhesión molecules ICAM-1, VACM-1 and E-selectin in Wegener`s granulomatosis, systemic lupus erythematosus and chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995;43:288-296
- Muniz LF, Pereira RM, Silva TF, Bonfa E, Borba EF. Impact of therapy on metabolic syndrome in young adult premenopausal female lupus patients: beneficial effect of antimalarial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; doi: 10.1002/acr.22593
- Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 1998;19:641-665

N

- Nakamura T, Tokunga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994;107:239-246.
- Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramírez MI, Sabio-Sánchez JM, Coín MA, Robles-Ortega H, Hidalgo-Tenorio C et al. Efficacy of cognitive behavioural therapy for the treatment of chronic stress in patients with lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2010;79:107-115
- Nencini P, Pracucci G, Lamassa M, Amaducci L, Inzitari D. Immunological factors predict a poor long-term outcome in young stroke patients. *Lupus* 1994; 3:314
- Nesto RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:S11-S18.
- Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Epidemiology of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:248-254
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sáciela WJ, Tsai J et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38
- Nossent JC. Systemic Lupus Erythematosus on the caribbean Island Of Curacao: an Epidemiological Investigation. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1197-1201.

O

- Ohlenschlaeger T, Garred P, Madsen HO, Jacobsen S. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2004;351:260-267
- Onat A, Uyarel H, Hergenc G, Karabulut A, Albayrak S, Sari I et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertension* 2006;19:1055-1062
- Østensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:135-13

P

- Panhuysen CI, Cupples LA, Wilson PW, Herbert AG, Myers RH, Meigs JB. A genome scan for loci linked to quantitative insulin traits in persons without diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetologia* 2003;46:579-587
- Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care* 2004;27:775-780.
- Panoulas VF, Toms TE, Douglas KM, Sandoo A, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Prolonged QTc interval predicts all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: an association driven by high inflammatory burden. *Rheumatology (Oxford)*, 2014; 53:131–137
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfields SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-436
- Parker B, Bruce IN. The metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:81-97
- Parra, S., Vives, G., Ferre, R., Gonzalez, M., Guardiola, M., Ribalta, J., Castro, A., 2012. Complement system and small HDL particles are associated with subclinical atherosclerosis in SLE patients. *Atherosclerosis* 2012;225: 224–230
- Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term estrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:517-527
- Patel DA, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Adiponectin and its correlates cardiovascular risk on young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2006;55:1551-1557
- Peralta-Ramírez MI, Jiménez-Alonso J, Godoy-García JF, Pérez-García M. The effects of daily stress and stressful life events on the clinical symptomatology of patients with lupus erythematosus. *Psychosom Med* 2004;66:788-794

- Peralta-Ramírez MI, Coín-Mejías MA, Jiménez-Alonso J, Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Caracuel-Romero A et al. Stress as a predictor of cognitive functioning in lupus. *Lupus* 2006;15:858-864
- Pereira RM, de Carvalho JF, Bonfa E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev* 2009;8:415-419.
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
- Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 200;9:170-5
- Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:513-559.
- Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:291-302.
- Petri M, Pérez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93:513-519
- Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman DW. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1994;96:254-259
- Petri M, Miller J, Ebert RF. Lipoprotein (a) is predictive of myocardial infarction in SLE. *Arthritis Rheum* 1995;38(Suppl 9):S220
- Petri M. Hydroxychloroquine used in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):S16-S22.
- Petri M, Roubenoff R, Dallai GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherosclerotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-1124
- Petri M, Singh S, Tesfayone H, Malik A. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol* 2009;36:2476-2480
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other

Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by re. Atherosclerosis 2012; 223: 1–68.

- J. Pieretti, M.J. Roman, R.B. Devereux, M.D. Lockshin, M.K. Crow, S.A. Paget, et al. Systemic lupus erythematosus predicts increased left ventricular mass, *Circulation* 116 (2007) 419–426.

- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406

- Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Aguilar-Herrera BE, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldaña G et al. High insulin levels and increased low-density lipoprotein oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:160-165.

- Postema PG, De Jong JS, Van der Bilt IA, Wilde AA. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart Rhythm*. 2008 Jul; 5:1015–1018.

-.Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10:287–294

- Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-468

- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327.

R

- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallet D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999;26:325-330.
- Rahman P, Urowitz MB, Gladman DD, Bruce IN, Genest J. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:2363-2368.
- Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, Kehrer C, Pfenninger D, Lewis E et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood* 2004;103:3677-3683
- Ramal LM, de Pablo R, Guadix MJ, Sánchez J, Garrido A, Garrido F et al. HLA class II allele distribution in the Gypsy community of Andalucía, southern Spain. *Tissue Antigens* 2001;57:138-143
- Ramal LM, López-Nevot MA, Sabio JM, Jáimez L, Paco L, Sánchez J et al. Systemic lupus erythematosus in southern Spain: a comparative clinical and genetic study between Caucasian and Gypsy patients. *Lupus* 2004;13:934-940.
- Rampone A, Rampone B, Tirabasso S, Panariello S, Rampone N, Voza A et al. Contraception with the latest estroprogestagens in women suffering from systemic lupus erythematosus. *Minerva Ginecol* 2001;53:75-77
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1600.
- Refait TM, Al-Salem IH, NKansa-Dwamena D, Al-Salem MH. Hyperhomocysteinaemia and risk of thrombosis in lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* 2002;21:457-461
- Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:861-867.
- Reveille JD, Moulds JM, Ahn C, Friedman AW, Baethge B, Roseman J et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: I. The effect of HLA class II, C4 and Cr1 Alleles, Socioeconomic factors and ethnicity at disease onset. *Arthritis Rheum* 1998;41:1161-1172

- Rhew EY, Manzi SM, Dyer AR, Kao AH, Danchenko N, Barinas-Mitchell E et al. Differences in subclinical cardiovascular disease between African American and Caucasian women with systemic lupus erythematosus. *Transl Res* 2009;153:51-59
- Richez C, Richards RJ, Duffau P, Weitzner Z, Andry CD, Rifkin IR et al. The effect of mycophenolate mofetil on disease development in the *gld.apoE(-/-)* mouse model of accelerated atherosclerosis and systemic lupus erythematosus. *Plos one* 2013;8
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-1818
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-397.
- Ridker PM. Clinical application of C-protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-369.
- Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Mezzani A, Novo G et al. The predictive role of C-reactive protein in patients with hypertension and subclinical atherosclerosis. *Intern Med J* 2009;39:539-545
- Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ et al. Relation of Gemfibrozil treatment and lipil levels with major coronary events. *JAMA* 2001;285:1585-1591
- Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003; 26:1513-1517
- Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996;335:1424-1430.
- Rolla AR. Resistencia insulínica. *Avances en Diabetología*. 1994;8:13-36
- Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, Lockshin M, Sammaritano M, Schwartz JE et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular

hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiology* 2001;87:663-669

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

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

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

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

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

S

- Sabio JM, Mediavilla JD, Fernández-Torres C, Aliaga L, Jiménez-Alonso J. Risk Factors related to hypertension in a Spanish systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus* 2001;10:451-452

- Sabio, J. 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 .

- Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martínez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Díaz-Chamorro A, Olvera-Porcel C, et al. Relationship between homocysteine levels and hypertension in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2014;66:1528-35

- Sabio JM, Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J. Diagnóstico diferencial. En: *Lupus Eritematoso Sistémico*. Ed: Khamastha M, Vilardell M. Barcelona: Caduceo Multimedia, 2009; p. 319-332
- Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Mediavilla JD, Navarrete-Navarrete N, Zamora-Pasadas M, Pérez-Vicente S et al. Correlation of asymptomatic hyperuricaemia and serum uric acid levels with systemic lupus erythematosus without clinically evident atherosclerotic cardiovascular disease. *Lupus* 2010;19:591-8
- Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete N, Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J. Effects of low or medium dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28:483-9.
- Sacre K, Escoubet B, Pasquet B, Chauveheid MP, Zennaro M-C, Tubach F. Increased Arterial Stiffness in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients at Low Risk for Cardiovascular Disease: A Cross-Sectional Controlled Study. *PLoS One* 2014; 9:e94511
- Sacre K, Escoubet B, Zenaro M C, et al. Overweight is a major contributor to atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patient at apparent low risk for cardiovascular disease a cross-sectional controlled study. *Medicine* 2015;95
- Sähl-Hallegren C, Jönsen A, Niven O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestation and good prognosis. *J Rheumatol* 2000;3:685-691
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observation studies of atherosclerosis progression. *Circulation* 1993;87(Suppl 2):56-57.
- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive-protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-419
- Selzer F, Sutton-Tyrrel K, Shirley F, Russel T, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;37:1075-1082
- Selzer F, Sutton-Tyrrel K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:151-159.
- Shang Q, Tam LS, Li EK, Yip GW, Yu CM. Increased arterial stiffness correlates with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17:1059-1063

- Shinjo SK, Bonfa E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth HR et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:855-862
- Shaharir SS, Gafor AH, Said MS, Kong NC Steroid-induced diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus patients: analysis from a Malaysian multi-ethnic lupus cohort. *Int J Rheum Dis* 2015;18:541–7.
- Shoenfeld JG. Infections, idiotypes and SLE. *Lupus* 1995;4:333-335
- Shoenfeld Y, Harats D, Wick G. En: *Atherosclerosis and autoimmunity*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2001.
- Shome GP, Sakauchi M, Yamane K, Takermura H, Kashiwagi H. Ischemic heart diseases in systemic lupus erythematosus. A retrospective study of 65 patients treated with prednisone. *Japan J Med* 1989;28:599-603.
- Silpa-archa S Lee JJ, Stephen Foster C. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 2016;100:135–141
- Silvestri E, Scalera A, Emmi G et al.Thrombosis in autoimmune diseases: A role for immunosuppressive treatments. *Thrombosis in Autoimmune Diseases: A Role for Immunosuppressive Treatments?*. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42(06): 650-661-
- Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther* 2008;10:207
- Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:1-54.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–2934.
- Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:399–408
- Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE- mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8: 214–23.

- Smith CK, Kaplan MJ. The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* Sep 2015;27:448–53.
- Soliman EZ, Howard G, Cushman M, Kisella B, Kleindorfer D, Le A, et al. Prolongation of QTc and risk of stroke: the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1460–1467
- Steinmentz A, Fenselau S, Schrezenmeir J. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:S548-S559.
- Sultan H, Benson J, Mirotznik J, Ginzler EM. Lack of evidence for corticosteroids as a risk factor for coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *Actas Northeast Region American College of Rheumatology Meeting*. 1994; New York.
- Sundström J, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2006;332:878-882
- Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001;104:1887-1893
- Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, Lundberg IE, Klareskog L, Frostegard J. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:2533-2540

T

- Tasnim F. Imran, Frederick Yick, Suneet Verma, Christopher Estiverne, Chinonye Ogbonnaya-Odor, Srikanth Thiruvarudsothy, Alluru S. Reddi, Neil Kothari. Lupus nephritis: an update. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20:1–13
- Tektonidou M, Wang Z, Michael M, et al. Brief report: Trend in hospitalization Due to acute coronary síndrome and stroke in patients with systemic lupus erythematosus, 1996 to 2012. . *Arthritis Rheum* 2016;11: 2680-2685
- Teruel M, Martin JE, Ortego-Centeno N, Jiménez-Alonso J, Sánchez-Román J, de Ramón E, Gonzalez-Escribano MF, Pons-Estel BA, D'Alfonso S, Sebastiani GD, Witte T, Bottini N, González-Gay MA, Alarcón-Riquelme ME, Martin J. Novel association of acid phosphatase locus 1*C allele with systemic lupus erythematosus. *HumnImmunol*. 2012 Jan;73(1):107-10.
- Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006;96:515–81.
- Telles R, Lanna C, Ferreira G, Ribeiro A. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus : association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus* 2010;19:803-809
- Theodoriu A, Bento L, D´Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Prevalence and association of anormal ankle-brachial index in systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1199-203
- Thomas G, Mancini J, JourdeChiche N, Sarlon G, Amoura Z, Harlé JR, et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:2503–2511,
- Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004;50:3947-57
- Tso TK, Huang HY, Chang CK, Liao YJ, Huang WN. Clinical evaluation of insulin resistance and beta-cell function by the homeostasis model assessment in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004;23:416-420
- Turano L. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: understanding management strategies. *J Cardiovasc Nurs* Jan-Feb 2013; 28:48–53.

- Tzoulaki I, Murray GD, Price JF, Smith FB, Lee AJ, Rumley A et al. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 2006;163:334-341

U

- Urowitz MB, Bookman AM, Khoeler BE, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221-225.

- Urowitz MB, Abu-Shakra M, Gladman DD. Improved survival in SLE. *J Rheumatol* 1997;24:1061-1065

-Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, Ibáñez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35:215–228.

- Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:881–7

Y

- Ye Y, Zhao X, Xie H, et al. Efficacy and safety of statins in the prevention of atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus – a metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2013; 167:301–303

- Yu HH, Chen PC, Yang YH, et al. Statin reduces mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus patients with hyperlipidemia: a nationwide population-based cohort study. *Atherosclerosis* 2015; 243:11–18

-Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Avin˘ a-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res* 2014;66:60816.

V

- Vaarala O, Alfthan O, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Ako K, Palosino T. Cross-reaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in SLE. *Lancet* 1993;342:923-925

- Valero-Gonzalez S, Castejon R, Jimenez-Ortiz C, Rosado S, Tutor- Ureta P, Vargas JA, et al. Increased arterial stiffness is independently associated with metabolic syndrome and damage index in systemic lupus erythematosus patients. *Scand J Rheumatol* 2014;43:54–8.

-Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30:445–448.

- Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; 96:2758–67

- Van Leuven SI, Kastelein JJ, Allison AC, Hayden MR, Stroes ES. Mycophenolate mofetil (MMF): firing at the atherosclerotic plaque from different angles? *Cardiovasc Res* 2006; 9:341-347

- van Leuven SI, van Wijk DF, Volger OL, et al. Mycophenolate mofetil attenuates plaque inflammation in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Atherosclerosis* 2010; 211:231–236.

- Van Leuven SI, Mendez-Fernandez YV, Wilhelm AJ, et al. Mycophenolate mofetil but not atorvastatin attenuates atherosclerosis in lupus-prone LDLr(/) mice. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:408–414

- Van Oostrom AJ, Alipour A, Plokker TW, Sniderman AD, Cabezas MC. The metabolic sındrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients

from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2006;190:167-173

- Vgontzas, AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lim HM et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-1158.

- Voutilainen S, Morrow JD, Roberts JL 2nd, Alfthan G, Alho H, Nyysönen K et al. Enhanced in vivo lipid peroxidation at elevated plasma total homocysteine levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1263-1266

W

- Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, CERN PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990;89:322-326

- Walport MI, Davies KA, Botto M. C1q and Systemic Lupus Erythematosus. *Immunobiol* 1998;18:48-51

- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058-1066

- Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1140-1144

- Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:338-346

- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-450

- Wei L, MacDonald TM, Walter BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141: 764-770

- Welch TR, Brickman C, Bishof N, Maringhini S, Rutkowski M, Frenze M et al. The phenotype of SLE associated with complete deficiency of complement isotype C4a. *J Clin Immunol* 1998;18:48-51

- Westerweel PE, Luijten RK, Hoefler IE, Koomans HA, Derksen RH, Verhaar MC. Haematopoietic and endothelial progenitor cells are deficient in quiescent systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:865-870

- Westerweel PE, Luyten RK, Koomans HA, Derksen RH, Verhaar MC. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:1384-1396

-Wu CG, Liu HR, Leng RX, Li XD, Li XM, Pan HF et al. Subvlinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and a meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2016;15:22-37

Y

Yavuz, B., Atalar, E., Karadag, O. et al. *Clin Rheumatol* (2007) 26: 376.

Z

- Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors. *Curr Cardiol Rev* 2008;4:116-122

- Zimmet P, Serjantson S. The epidemiology of diabetes mellitus and its relationship with cardiovascular disease. En: *New aspects in diabetes, treatment strategies with alpha glicosilasa inhibitors.* Ed: Lefebvre PJ, Standl E. Berlin, New York: De Gruyter; 1992. p. 5-21

- Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Astritis Rheum* 2000; 43:1801-1808

- Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008;14:74-77

