



***UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN
AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA***

**Universidad de Granada
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina**

Josefa Martínez Bordonado

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Josefa Martínez Bordonado
ISBN: 978-84-1306-231-0
URI: <http://hdl.handle.net/10481/56219>

AGRADECIMENTOS

A mis padres, porque decidieron que la mejor herencia que podían dejarle a sus hijos eran sus estudios. A mis hermanos, porque siempre estarán ahí para mí.

A las pacientes, porque siempre se mostraron determinadas a colaborar en todos los proyectos de investigación de esta unidad. No hay mayor gratificación que el hacer que una persona consiga aunque sea un segundo de bienestar.

A Mario, por ser todo en esta tesis. Son muchas las cosas que me has enseñado. La más importante, “las patas de un buen médico”. La investigación te tiene que agradecer estudios encaminados a mejorar la calidad de vida de tus pacientes. Nunca te podré agradecer lo suficiente que confiaras en una rotante externa de 4º año para este proyecto. Lo más importante de todo es lo que ha supuesto a nivel personal estos años de estancia aquí. Gracias amigo.

A Juan Jiménez Alonso, por hacerme sentir que por un tiempo formé parte de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

A Juan Diego Mediavilla, por poner a mi disposición los recursos de la Unidad de Riesgo Cardiovascular.

A Ana Rosales, eje central de la Unidad. Conocedora de todos los pacientes. No sólo de sus historias clínicas, si no de sus VIDAS. Gracias por ese año de trabajo y, sobretodo, de risas.

A Conchi, porque sin su ayuda nunca hubiese podido organizar todo el trabajo de hipertensión.

A Isa, por ayudarme en la recogida de datos y facilitarme esa gran tarea. Médico y persona de principios, carácter, determinación y bondad. Me alegra que la vida te esté recompensando.

A los compañeros Mónica, Nuria y Jose Vargas, miembros de la Unidad. Por dejarme participar de sus consultas y ayudarme en la recogida de datos. Y gracias a los compañeros del Servicio de Medicina Interna, por esos momentos de guardias, sesiones, pases de sala y también desayunos.

Al personal de enfermería de Medicina Interna, por todo el trabajo extra que tuvieron que realizar. A las controles, que no dudaron en participar desinteresadamente para ayudar a otras personas.

A los compañeros del Hospital Clínico Universitario San Cecilio, por enseñarme “el espíritu del San Cecilio” y por motivarme en esta fase final.

A Anabel, Carlos y David, porque sin ellos nunca hubiese acabado aquí, en Granada, donde siempre “pasan cosas”. Sin duda, junto con Jesús y Fernando, lo mejor de la residencia.

A los muchos amigos que he hecho a lo largo del camino. Os nombraría a todos, pero no quiero dejarme a nadie. Puede que los caminos se acerquen o se alejen, pero soy consciente de la importancia que habéis tenido en mi vida.

A Sonia, Javi, Iván y Hugo, por dejarme formar parte de su familia. No hay palabras para agradecer tanto cariño y tantos consejos.

A Sonia Villar, por mostrarme el camino para tener una vida que merezca la pena ser vivida.

A ti Fini, porque nunca se te olvide quien eres.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAF. Anticuerpos antifosfolípidos.
Ac. Anticuerpos.
ACC. Antagonista de los canales de calcio.
aCL. Anticuerpos anticardiolipina.
ACR. American College Of Rheumatology.
ACV. Accidente cerebrovascular.
AINEs. Antiinflamatorios no esteroideos.
AIT. Accidente isquémico transitorio.
AL. Anticoagulante lúpico.
ANAs. Anticuerpos antinucleares.
AR. Artritis reumatoide.
ARA II. Antagonistas de los receptores de angiotensina II.
AZA. Azatioprina.
BLM. Belimumab.
C3. Componente 3 del complemento.
C4. Componente 4 del complemento.
CAC. Calcificación de la arteria coronaria.
CTX. Ciclofosfamida.
CyA: Ciclosporina A.
DE. Desviación estándar de la media.
DLP. Dislipemia.
DM2. Diabetes mellitus tipo 2.
ECG. Electrocardiograma
ECV. Enfermedad cardiovascular.
ERC. Enfermedad renal crónica.
Et al. Et alii, y otros.
FC. Frecuencia cardíaca.
FRCVT. Factor/es de riesgo cardiovascular tradicionales.
GIM. Grosor íntima-media.

HCQ. Hidroxicloroquina.

HDL. Lipoproteínas de alta densidad.

HOMA-IR. Homeostatic model assessmen- Insulin resistance

HR. Hazard ratio.

HTA. Hipertensión arterial.

HVI. Hipertrofia de ventrículo izquierdo.

IAM. Infarto agudo de miocardio.

IC. Intervalo de confianza.

ICC. Insuficiencia cardiaca congestiva.

IECAS. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IFN. Interferón.

Ig. Inmunoglobulina.

IL. Interleuquina.

IMC. Índice de masa corporal.

LCSA. Lupus cutáneo subagudo.

LDL. Lipoproteínas de baja densidad.

LES. Lupus eritematoso sistémico.

MCP-1. Proteína quimiotáctica 1 de los monocitos.

MFM. Micofenolato mofetilo.

MIF. Factor inhibidor de la migración de macrófagos.

MTX. Metotrexato.

NL. Nefritis lúpica.

PA. Presión arterial.

PAD. Presión arterial diastólica.

PAM. Presión arterial media.

PAS. Presión arterial sistólica.

PCR. Proteína C reactiva.

ox-LDL. Oxidación de la lipoproteína de baja densidad.

PP. Presión de pulso.

RR. Riesgo relativo.

RTX. Rituximab.

SAF. Síndrome antifosfolípido.

SDI. Systemic Damage Index.

SLEDAI. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

SLICC. Systemic Lupus International Colaborating Clinics.

SS. Síndrome de Sjögren.

SNC. Sistema nervioso central.

TG. Triglicéridos.

TNF α . Factor de necrosis tumoral α .

UEAS. Unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas.

VEB. Virus de Epstein- Barr.

VI. Ventrículo izquierdo.

VLDL. Lipoproteína de muy baja densidad.

VSG. Velocidad de sedimentación globular.

VOP. Velocidad de onda de pulso.

ÍNDICE

| | |
|--|----------|
| I I. INTRODUCCIÓN. | 1 |
| 1. Lupus eritematoso sistémico. Generalidades. | 1 |
| 1.1. Introducción. | 1 |
| 1.2. Epidemiología. | 1 |
| 1.3. Etiopatogenia. | 3 |
| 1.3.1. Genética. | 3 |
| 1.3.2. Factores socio-económicos y ambientales. | 4 |
| 1.3.3. Factores hormonales. | 5 |
| 1.4. Manifestaciones clínicas. | 5 |
| 1.5. Alteraciones inmunológicas. | 11 |
| 1.6. Diagnóstico. | 12 |
| 1.7. Tratamiento. | 13 |
| 2. Morbimortlidad en el lupus eritematoso sistémico. | 19 |
| 3. Lupus eritematoso sistémico y enfermedad cardiovascular. | 21 |
| 3.1. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico. | 21 |
| 3.2. Etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico. | 24 |
| 3.2.1. Factores de riesgo cardiovasculares clásicos. | 24 |
| 3.2.2. Factores de riesgo asociados a la enfermedad lúpica y tratamiento. | 30 |
| 3.2.3. Factores de riesgo cardiovasculares no tradicionales. | 41 |
| 3.3. Métodos de medición de la enfermedad cardiovascular subclínica. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular subclínica en el lupus eritematoso sistémico. | 55 |
| 4. Hipertensión arterial. | 61 |
| 4.1. Definición de hipertensión arterial. | 61 |
| 4.2. Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular. | 62 |
| 4.3. Hipertensión arterial y lupus eritematoso sistémico. | 66 |
| 4.4. Etiopatogenia de la hipertensión arterial en el lupus eritematoso sistémico. | 66 |
| 4.5. Medida ambulatoria de la presión arterial. | 69 |
| 4.6. Medida de la presión arterial y lupus eritematoso sistémico. | 82 |

| | |
|--|-----|
| II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. | 83 |
| III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS. | 85 |
| IV. PACIENTES Y MÉTODOS. | 86 |
| 1. Descripción de pacientes y controles. | 86 |
| 2. Criterios de inclusión y exclusión. | 86 |
| 3. Métodos. | 87 |
| 3.1. Hoja de información y consentimiento informado. | 87 |
| 3.2. Variables recogidas. | 88 |
| 3.2.1. Datos demográficos. | 88 |
| 3.2.2. Medidas antropométricas. | 88 |
| 3.2.3. Datos clínicos. | 90 |
| - Criterios ACR de clasificación de LES. | 90 |
| - Índice de actividad lúpica (SLEDAI). | 90 |
| - Índice de actividad lúpica (SLAQ). | 90 |
| - Daño orgánico acumulado (SDI). | 90 |
| - Tratamientos usados. | 91 |
| - Coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular. | 92 |
| - Comorbilidades. | 94 |
| - Cálculo de riesgo de mortalidad cardiovascular y riesgo coronario (escalas de Framingham y SCORE). | 94 |
| 3.2.4. Datos analíticos. | 95 |
| 3.3. Tipo de estudio y duración. | 97 |
| 3.4. Recogida de datos y técnicas empleadas. | 97 |
| 3.4.1. Determinación de la presión arterial en consulta. | 97 |
| 3.4.2. Cálculo de la presión del pulso. | 98 |
| 3.4.3. Velocidad de onda de pulso. | 99 |
| 3.4.4. Electrocardiograma. | 100 |
| 3.4.5. Monitorización ambulatoria de la presión arterial. | 101 |
| 4. Análisis estadístico. | 103 |
| V. RESULTADOS. | 105 |
| 1. Análisis descriptivo de la cohorte de pacientes. | 105 |
| 2. Comparación univariante de pacientes y controles. | 109 |

| | |
|--|-----|
| 2.1. Datos demográficos y medidas antropométricas. | 109 |
| 2.2. Uso de tratamientos. | 111 |
| 2.3. Factores de riesgo cardiovasculares clásicos. | 113 |
| 2.4. Síndrome metabólico y componentes. | 114 |
| 2.5. Datos analíticos cardiometabólicos. | 115 |
| 2.6. Datos electrocardiográficos. | 119 |
| 2.7. Riesgo de mortalidad cardiovascular y riesgo coronario (Escala de Framingham y SCORE). | 120 |
| 2.8. Velocidad de onda de pulso. | 121 |
| 2.9. Grado de presión arterial. | 122 |
| 2.10. Parámetros obtenidos de la monitorización ambulatoria de la presión arterial. | 123 |
| 3. Análisis de concordancia entre hipertensión arterial en consulta y definida mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial. | 131 |
| 4. Comparación univariante de pacientes con y sin hipertensión arterial nocturna. | 132 |
| 5. Comparación univariante de pacientes dippers y no dippers. | 134 |
| 6. Análisis multivariante. | 136 |
| VI. DISCUSIÓN. | 138 |
| VII. CONCLUSIONES. | 154 |
| VIII. BIBLIOGRAFIA. | 156 |
| IX. ANEXOS. | 192 |
| X. COPIA ÍNTEGRA DEL TRABAJO PUBLICADO. | 209 |

I.- INTRODUCCIÓN

1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. GENERALIDADES.

1.1. Introducción.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, de afectación multisistémica, que afecta fundamentalmente a la piel, las articulaciones, riñones y membranas serosas. Su etiología es desconocida, pero se cree que es consecuencia del fallo de los sistemas reguladores del sistema inmune, produciéndose autoanticuerpos dirigidos contra antígenos celulares del propio organismo. El diagnóstico se apoya en el cumplimiento de una serie de criterios de clasificación que incluye datos clínicos, inmunológicos y analíticos. Gracias al mejor conocimiento de los fenómenos autoinmunes, el LES ha dejado de ser considerado como una enfermedad rara, con infinidad de posibilidades en el campo de la investigación (Gatto M et al. Autoimmun Rev 2013).

1.2. Epidemiología.

La edad de máxima incidencia del LES se sitúa entre los 15 y 44 años, hallando una mayor prevalencia de la enfermedad en el rango de edad de 45-65 años (Siegel M et al. Semin Arthritis Rheum 1973).

El LES es más frecuente en mujeres (ratio mujer/hombre de 6-14:1). Este y otros datos apoyan el papel que las hormonas femeninas podrían tener

en la patogenia de la enfermedad. Por ejemplo, la mayor incidencia de la enfermedad durante la edad reproductiva y mayor número de brotes de la enfermedad en el embarazo, en relación a la toma de anticonceptivos orales o durante el tratamiento hormonal sustitutivo (Ramsey-Goldman R et al. Academic Press 2000; Siegel M et al. Semin Arthritis Rheum 1973).

El LES es más frecuente en personas de origen no caucásico, siendo de 3 a 4 veces más prevalente en la raza negra y asiática. Además, con un peor pronóstico, mayor actividad y una mortalidad superior (Hochberg MC. Dubois' Lupus Erythematosus, Fifth edition 1997).

La incidencia del LES en la población general oscila entre 1 y 25 casos por 100.000 habitantes y la prevalencia de la enfermedad se encuentra entre 20 y 125 casos por 100.000 habitantes (Osio-Salido E et al. Lupus 2010). Sin embargo, existe una amplia variabilidad de datos, que se debe fundamentalmente a cuestiones metodológicas (diversidad en los criterios de inclusión), genéticas y medioambientales.

En España, la prevalencia del LES varía de unas regiones a otras. En un estudio realizado en Asturias en 2002, la incidencia fue de 2 casos por 100.000 habitantes y la prevalencia fue de 34 casos por 100.000 habitantes. En este estudio, la edad media en el momento del diagnóstico fue de 33 años y la ratio mujer/hombre fue 8:1 (López P et al. Lupus 2003).

1.3. Etiopatogenia.

Se sabe que en los pacientes con LES existe una susceptibilidad genética sobre la que actúan diversos factores externos que tienen como resultado una producción anómala de autoanticuerpos (Arbuckle MR et al. N England J Med 2003). En el LES existirían defectos en la eliminación de células apoptóticas que favorecerían la presentación aberrante de autoantígenos por parte de los linfocitos T y B. Esos autoanticuerpos actuando sobre los distintos autoantígenos serían los responsables de las distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad (Gaipl US et al. J Autoimmun 2007).

1.3.1. Genética.

La mayor parte de los genes implicados en la patogenia del LES se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma 1 (1q23-24) y participan en la formación de inmunocomplejos (ICJ), en la actividad de los linfocitos B, en la regulación de la apoptosis, en el procesamiento antigénico y en la formación de receptores e inmunoglobulinas (Ig) (D`Cruz DP et al. Lancet 2007). Las asociaciones más habituales con el LES son las de los alelos de clase II HLA DR3, HLA DR2 y HLA DR8, y sus respectivos haplotipos. El DR3 es más frecuente en pacientes caucásicos, el DR8 en hispanoamericanos y el DR2 en afroamericanos, chinos y japoneses (Fernando MM et al. PLoS Genet 2008).

1.3.2. Factores socioeconómicos y ambientales.

La fotosensibilidad es uno de los factores que más claramente agrava el LES (Lehmann P et al. J Am Acad Dermatol. 1990).

Otros factores medioambientales capaces de empeorar el LES son la sílice cristalina (Parks CG et al. Lupus 2014), el tabaco (Costenbader KH et al. Arthritis Rheum. 2004) y diversos fármacos (principalmente la procainamida, hidralacina, isoniacina, metil-dopa, quinina y clorpromacina) (Pretel M et al. Actas Dermosifiliorg 2014).

También los agentes microbianos, fundamentalmente de tipo viral, han sido implicados en la patogenia del LES. De entre todos ellos destaca el virus de Epstein-Barr (VEB) dada la elevada carga viral y número de linfocitos B infectados encontrados en los pacientes con LES (Nelson P et al. Lupus 2014).

Se ha intentado relacionar el estrés crónico como desencadenante de brotes de la enfermedad. En el estudio de Navarrete et al de 2010 sobre la efectividad de una terapia cognitivo-conductual (TCC) en un grupo de pacientes con lupus y altos niveles de estrés diario, se vio que la TCC mejoraba la incidencia de trastornos psicológicos asociados al LES y mejoraba la calidad de vida de las pacientes. Si bien es cierto que no hubo una reducción significativa en el índice de actividad de la enfermedad (Navarrete- Navarrete N et al. Psychother Psychosom 2010).

El nivel educacional y el estatus socioeconómico también se asocia a mayor actividad de la enfermedad (Sutcliffe N et al. Rheumatology 1999).

1.3.3. Factores hormonales.

Es posible que la influencia de las hormonas sexuales sean responsables de la mayor prevalencia del LES en el género femenino. Los estrógenos, la prolactina, así como una producción inadecuada de progesterona han sido relacionados con el desarrollo del LES (Grimaldi CM et al. Curr Opin Rheumatol 2006). El uso de anticonceptivos orales o de la terapia hormonal sustitutiva arroja resultados diversos. Si bien en algunos estudios su uso se asocia con brotes de la enfermedad o con eventos trombóticos, en otros se demuestra que su empleo no exacerba la enfermedad ni tiene implicaciones en su pronóstico (Cullwell KR et al. Obstet Gynecol 2009).

1.4. Manifestaciones clínicas.

El LES presenta una gran variabilidad tanto en su forma de presentación como en su agresividad. La evolución de los pacientes suele ser en brotes, intercalándose periodos de remisión con otros de intensa actividad.

Síntomas generales:

Los más frecuentes son la fiebre, el síndrome poliadenopático, la anorexia, la pérdida de peso y la astenia. Estas manifestaciones son indistinguibles de otros procesos, lo que obliga a un amplio diagnóstico diferencial.

Manifestaciones músculo-esqueléticas (Zoma A et al. Lupus 2004):

Artralgias/artritis: es su forma de manifestación más frecuente. Hasta un 95% de los pacientes presentan artromialgias y un 90% artritis, que típicamente es poliarticular, simétrica, no erosiva y de localización predominantemente en medianas y pequeñas articulaciones. Los síntomas están en relación con el grado de sinovitis, que suele ser migratoria y reversible en días.

Artropatía de Jaccoud (Santiago MB et al. Medicine 2008): se observa hasta en un 5% de los pacientes con LES. Se define como una poliartritis deformante, no erosiva y reversible. Al inicio las deformidades son reversibles, pero cuando la enfermedad progresa y aparecen contracturas y atrofas musculares, dejan de serlo.

Rhupus (Van Vugt RM et al. Ann Rheum Dis 1998): aparece en el 1% de los pacientes. Es un síndrome de solapamiento de artritis reumatoide (AR) y LES, en el que se desarrolla una artropatía erosiva indistinguible de la AR.

Miositis (Record JL et al. Pediatric Rheumatology 2011): desde las mialgias generalizadas y debilidad hasta la miositis inflamatoria., que aparece en el 4-16% de los casos.

Manifestaciones mucocutáneas (Moura Filho JP et al. An Bras Dermatol 2014):

Aftas orales: aparecen hasta en un 32% de los casos.

Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA): El eritema en alas de mariposa es la afectación cutánea típica del LES. Aparece en el 20-60% de los pacientes, generalmente con enfermedad activa. Es una lesión máculo-papular, fotosensible, que respeta el surco nasogeniano y que cura sin dejar cicatriz.

Puede extenderse también a otras zonas fotoexpuestas como parte superior del tronco y extremidades.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA): placas de bordes eritemato-descamativos o anular policíclico, a veces con aclaramiento central, generalmente en zonas fotoexpuestas, y que cura sin dejar cicatriz.

Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC): La forma más frecuente de LECC es el lupus eritematoso discorde (LED), que se caracteriza por lesiones eritemato-descamativas o hiperqueratósicas, con el centro ligeramente deprimido y que a medida que progresa deja una zona central atrófica. Otras formas de LECC son el lupus eritematoso tumidus, el lupus hipertrófico/verrucoso, paniculitis lúpica o chilblain lupus.

Afectación renal (Seshan SV et al. Arch Pathol Lab Med 2009):

Hasta el 30% de los pacientes con LES van a desarrollar una nefritis lúpica (NL). Es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el LES, por el riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) que lleva a un tratamiento renal sustitutivo en cerca del 25% de los pacientes. El depósito de ICJ de DNA-antiDNA sobre el glomérulo y la posterior activación del sistema del complemento dan lugar a la aparición de proteinuria, hematuria y cilindros hemáticos. La biopsia renal es imprescindible para clasificar las distintas formas anatomopatológicas de afectación renal, con importancia a nivel pronóstico y a la hora de elegir el tratamiento más apropiado. En 2003 la International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society (ISN/RPS) clasifica la nefropatía lúpica en 6 clases: I (NL con cambios mínimos mesangiales), II (NL con proliferación mesangial), III (Glomerulonefritis focal),

IV (Glomerulonefritis difusa), V (Glomerulonefritis membranosa), VI (Glomerulonefritis con esclerosis avanzada).

Manifestaciones neuropsiquiátricas (Abud- Mendoza C et al. Rheumatol 2013):

En 1999 el *American College Of Rheumatology* (ACR) definió 19 síndromes clínicos neuropsiquiátricos. Dentro de estas manifestaciones se distinguen las que afectan al sistema nervioso central (SNC) (meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular, síndrome desmielinizante, cefalea, alteración motriz, mielopatía, convulsiones, síndrome confusional agudo, trastornos de ansiedad, disfunción cognitiva, alteraciones del humor y psicosis) y las que afectan al sistema nervioso periférico (síndrome de Guillain-Barré, neuropatía autonómica, mononeuropatía, miastenia gravis, neuropatía craneal, plexopatía y polineuropatía). La afectación del SNC suele ser por infarto/hemorragia y, en menor medida, por vasculitis o vasculopatía asociada a anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

Manifestaciones hematológicas (Keeling DM et al. Blood Rev 1993):

Se observa hasta en el 50% de los pacientes con LES. La más frecuente de todas las manifestaciones es la anemia de trastorno crónico, sin embargo, la anemia hemolítica es la más característica de la enfermedad. La leucopenia también es frecuente en el LES y generalmente se asocia a actividad de la enfermedad. La neutropenia es el hallazgo más frecuente, pero la linfopenia es el dato de la serie blanca más característico, también relacionado con la actividad de la enfermedad. La trombopenia generalmente es leve (entre 100000-150000/mm³).

Afectación cardiopulmonar:

La pericarditis se observa hasta en un 30-40% de los pacientes. Lo más habitual es que sea leve y asintomática. El taponamiento cardíaco o la pericarditis constrictiva son raros. La afectación miocárdica es menos frecuente, pudiendo ser causa de arritmias, disfunción de ventrículo izquierdo y muerte súbita. La afectación valvular suele ser sobre válvula mitral o aórtica, en forma de engrosamiento o verrugas valvulares, en muchos de los casos en el contexto de AAF (Miner JJ et al. Rheum Dis Clin North A 2014).

En el 30% de los pacientes aparece pleuritis, que puede estar asociado a derrame pleural tipo exudado. Otras manifestaciones son la neumopatía intersticial (3-13%), enfermedad tromboembólica (2-8%), hipertensión pulmonar (5%), neumonitis (5%) y más raramente la hemorragia pulmonar. Una complicación extremadamente infrecuente es el “shrinking lung”, que se caracteriza por la aparición de disnea sin alteraciones del parénquima y un patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria (Orens JB et al. Rheum Dis Clin North Am 1994).

Afectación gastrointestinal (Tian XP et al. Worl J Gastroenterol 2010):

Pueden observarse alteraciones de la función hepática hasta en el 25% de los casos, que suelen ser leves y de origen multifactorial (la propia enfermedad, fármacos, virales, etc). Es excepcional la presencia de hepatitis aguda o una hepatopatía crónica (1-5%). El diagnóstico diferencial entre la hepatopatía del LES y la hepatitis autoinmune (HAI) es compleja, ya que hasta un 5% de los pacientes con LES presentan HAI.

La complicación más grave es la vasculitis mesentérica, por el riesgo de perforación intestinal, aunque es excepcional.

Manifestaciones oftalmológicas (Arévalo JF et al. Curr Opin Ophthalmol 2002):

Lo más frecuente es el síndrome seco, que obliga a descartar un Síndrome de Sjögren (SS) asociado. La segunda manifestación más frecuente es la afectación retiniana. Menos frecuente son las epiescleritis, escleritis y uveítis.

Dentro de la afectación oftalmológica es fundamental la relacionada con la toxicidad a fármacos. En el caso de los corticoides se han descrito hasta un 29% de casos de cataratas y un 3% de glaucoma (Carli L et al. Clin Rheumatol 2013). Por otro lado, la retinopatía por antipalúdicos, sobretudo por la cloroquina, que a nivel corneal produce un depósito reversible del fármaco. Se trata de una maculopatía central bilateral con presencia de escotomas paracentrales. Su complicación más grave e irreversible es la maculopatía en ojo de buey, que consiste en un anillo parafoveal de despigmentación del epitelio pigmentario de la retina rodeado por un halo de hiperpigmentación. Como inicialmente la fovea no se ve afectada, la agudeza visual de estos pacientes puede ser normal ((1) Ruiz-IrastorzaG et al. Ann Rheum Dis 2010).

1.5. Alteraciones Inmunológicas.

Los anticuerpos antinucleares (ANAs) se observan en más del 95% de los pacientes con LES, si bien son poco específicos al poder aparecer en el contexto de otras enfermedades o incluso en el 10% de la población general (Forslid J et al. Clin Exp Rheumatol 1994).

Los anticuerpos anti-DNA bicatenario se observa hasta en un 70% de los casos, observándose en la inmunofluorescencia un patrón homogéneo con refuerzo periférico. Son muy específicos para el diagnóstico del LES y tienen un alto valor como marcador de actividad (Reveille JD et al. Arthritis Rheum 1990), sobretodo a nivel renal (Yung S et al. Clin Dev Immunol 2012).

Los anticuerpos anti-SM se detectan en el 20-30% de los pacientes, siendo también muy específicos de LES y asociados también a gravedad y afectación renal (Migliorini P et al. Autoimmunity 2005).

Los anticuerpos anti-ribosomales se encuentran en el 13-20% de los caucásicos y hasta en el 40% de los asiáticos. Se han correlacionado con actividad neuropsiquiátrica, si bien es cierto que no se ha llegado a demostrar en todos los estudios (Hanly JG et al. Arthritis Rheum; Karassa FB et al. Arthritis Rheum 2006).

Los anti-ribonucleoproteína (RNP) aparecen entorno al 25-47% de los casos y se han asociado a un mejor pronóstico de la enfermedad (Migliorini P et al. Autoimmunity 2005).

Los anticuerpos anti-Ro (20-40%) y anti-La (15%) se relacionan con el SS, y se correlacionan con fotosensibilidad, LCSA, vasculitis cutánea (púrpura palpable), trastornos hematológicos (anemia, leucopenia y trombocitopenia),

lupus neonatal y bloqueo cardiaco congénito (Finkelstein Y et al. Ann Med Interne (Paris) 1997; Yoshimi R et al. Clin Dev Immunol 2012).

Los anticuerpos anti-histona son habituales en el lupus inducido por fármacos (90-95%), aunque también están presentes en los pacientes con LES (60-80%) (Araújo-Fernández S et al. Lupus 2014).

Los anticuerpos AAF son positivos en el 30–40% de los pacientes con LES, pero solo 1/3 de ellos desarrollarán un SAF (Chu P et al. BMJ 1988).

1.5. Diagnóstico.

No hay una prueba de laboratorio o manifestaciones clínicas que sean específicas para definir la enfermedad. De modo que el diagnóstico se apoya en el cumplimiento de una serie de criterios en los que se recogen datos clínicos, analíticos e inmunológicos. En 1971 la ACR establece unos criterios clasificatorios de LES. Fueron modificados en 1982 y en 1997. El cumplimiento de al menos 4 de los 11 criterios a lo largo de la evolución de la enfermedad tiene una especificidad del 95% y una sensibilidad del 75% para el diagnóstico del LES.

Los criterios de la ACR para la clasificación de LES revisados en 1997 se recogen en el Anexo 1. En 2012 la ACR propuso unos nuevos criterios, que fueron validados en 2013 por el Systemic Lupus Collaborating Clinics ((1) Petri M et al. Arthritis Rheum 2012). Este apartado se recoge en el Anexo 2.

1.7. Tratamiento.

El tratamiento del LES es complejo debido a la gran variabilidad en la expresión clínica y gravedad de la enfermedad, al curso en brotes de la misma donde se alternan periodos de actividad con periodos de remisión, y por último a la necesidad de emplear fármacos para su control con importantes efectos secundarios y que, en muchos casos, su uso es empírico sin que existan ensayos clínicos bien controlados y diseñados para ese fin. Así pues, los objetivos que se persiguen son: a) el control de la actividad de la enfermedad tratando los brotes e intentando prevenir la aparición de los mismos, b) evitar el desarrollo de daño orgánico irreversible, c) detección precoz de las complicaciones derivadas de la enfermedad, d) una optimización en los fármacos empleados con el fin de prevenir o minimizar los efectos secundarios derivados de los mismos, d) mejorar la calidad de vida del paciente.

Son fundamentales una serie de medidas generales y recomendaciones como son el uso de fotoprotección y evitar la exposición solar en pacientes con fotosensibilidad, adecuado reposo y descanso nocturno, control del estrés, vacunación de la gripe y del neumococo, evitar fármacos capaces de desencadenar brotes y prestar atención a las situaciones que puedan reactivar la enfermedad (embarazo, infecciones, operaciones). Como ya comentaremos en profundidad, dado el aumento del riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares (ECV), es conveniente incidir en un exhaustivo control de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (FRCVT) como la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipemia (DLP), obesidad, sedentarismo y tabaquismo.

El tratamiento farmacológico fundamental que ha logrado mejorar el pronóstico lo constituyen los antipalúdicos, los corticoides y los inmunosupresores. Entre el tratamiento farmacológico a señalar en grandes rasgos:

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):

Para tratar síntomas leves como artralgias, artritis, mialgias, fiebre o serositis. Los más utilizados son la indometacina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y dexketoprofeno. Es importante tener en cuenta los efectos adversos gastrointestinales, renales y cardiovasculares de estos fármacos. Se recomienda protección gástrica con omeprazol y evitar o moderar su uso en pacientes con ERC, HTA, antecedentes de ulcus gastroduodenal y antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o cardiopatía isquémica.

Antipalúdicos:

La hidroxiclороquina (HCQ) está indicada fundamentalmente para el tratamiento de las manifestaciones generales del LES, afectación cutánea y articular. No obstante, se recomienda su empleo habitual en cualquier paciente diagnosticado de LES sintomático, salvo contraindicaciones. Aparte de los beneficios en el control sintomático y en la prevención de brotes, se han descrito otros beneficios como son su mejoría en el perfil lipídico y un posible efecto antitrombótico (Alarcón GS et al. Ann Rheum Dis 2007; Ruiz-Irastorza G et al. Ann Rheum Dis 2010). El uso de HCQ también se asoció con una mejora de la supervivencia y con un menor daño crónico a los 3 años después del

diagnóstico de LES (Akhavan PS et al. J Rheumatol 2013; (1) Ruiz-Irastorza G et al. Ann Rheum Dis 2010).

Su efecto adverso más grave es la toxicidad retiniana, por lo que se aconseja controles oftalmológicos periódicos. Otros efectos adversos descritos son los gastrointestinales, cutáneos (prurito, dermatitis, alteraciones de la pigmentación) y un pequeño porcentaje de artromialgias ((1) Ruiz-Irastorza G et al. Ann Rheum Dis 2010).

Glucocorticoides:

Se emplean cuando no se pueden controlar los síntomas del LES con el tratamiento anterior. Son de vital importancia en el tratamiento de la NL, la afectación del SNC, afectación pulmonar, anemia hemolítica autoinmune y leucopenia / trombocitopenia graves o sintomáticas. Los más empleados vía oral son la prednisona, deflazacort y la prednisolona; y por vía endovenosa la metilprednisolona (Tseng CE et al. Arthritis Rheum 2006). El principal inconveniente en su utilización son los numerosos efectos secundarios. En el aparato músculoesquelético producen osteoporosis (por lo que se recomienda la administración conjunta de calcio más vitamina D), osteonecrosis y miopatía. Tienen efectos endocrinometabólicos como hiperglucemia y diabetes, retención hidrosalina (edemas e HTA), redistribución de la grasa corporal (Síndrome de Cushing), descenso de estrógenos y testosterona. ((1) Bruce IN et al. Rheumatology 2005; (2) Ruiz-Irastorza G et al. Rheumatology 2012) Dosis por encima de 7.5mg de prednisona suponen un factor de riesgo cardiovascular independiente (Gladman DD et al. J Rheumatol 2003). Otros efectos secundarios importantes son el riesgo de padecer cataratas y glaucoma, susceptibilidad a infecciones, insomnio,

alteraciones cognitivas e incluso psicosis. Dados los numerosos efectos adversos se recomienda emplear la dosis mínima eficaz y si se precisa de dosis superiores a 7.5mg de prednisona a largo plazo para controlar los síntomas, se recomienda añadir un inmunosupresor como ahorrador de esteroides. Así mismo se recomienda el descenso paulatino de la dosis de esteroides, siendo más intensa en las dosis más altas, y más lento cuando nos acerquemos a la dosis mínima eficaz. En ningún caso se suspenderán de manera brusca por el riesgo de insuficiencia suprarrenal.

Inmunosupresores convencionales:

Utilizados, como hemos dicho, como ahorradores de esteroides cuando se requieren dosis de prednisona mayores de 7.5mg/día o en manifestaciones graves como NL, afectación del SNC, afectación pulmonar o manifestaciones hematológicas graves. Los más empleados son:

El metotrexato (MTX) en las manifestaciones cutáneas y articulares. Sus efectos adversos más graves son la hepatotoxicidad, la mielotoxicidad y la toxicidad pulmonar ((1) Sakthiswary et al. R Lupus 2014).

La azatioprina (AZA) se emplea habitualmente en el caso de citopenias, hepatitis autoinmune, miositis refractarias, artritis refractarias a metotrexato, lupus cutáneo, serositis y como alternativa a la terapia de mantenimiento en la NL. Sus efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, mielotoxicidad (se recomienda realizar pruebas para asegurarse de que los niveles de tiopurina S-metiltransferasa sean normales), infecciones y neoplasias. Es especialmente útil por su seguridad en el embarazo (Bertsias G et al. Ann Rheum Dis 2008).

La ciclofosfamida (CTX) se reserva para casos graves como son la NL, la afectación de SNC, neumopatía intersticial, hemorragia pulmonar, vasculitis sistémicas asociadas a LES o citopenias graves refractarias (Bertsias G et al. Ann Rheum Dis 2008). Los efectos adversos más graves son la toxicidad gonadal, la mielotoxicidad y la toxicidad sobre la vejiga urinaria (Houssiau F et al. Lupus 2007).

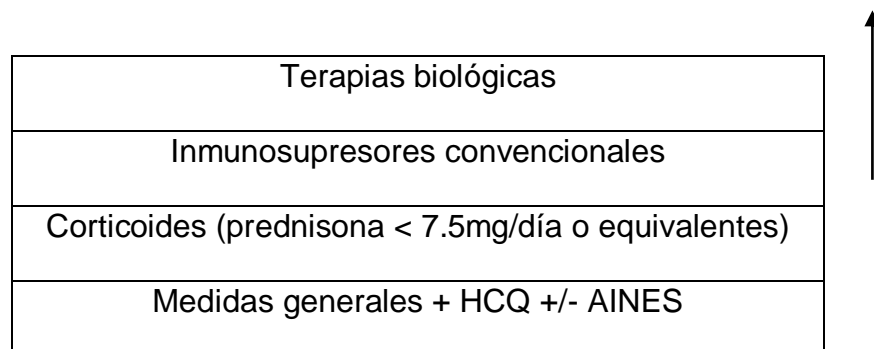
El micofenolato mofetilo (MFM) tiene su principal indicación en la inducción y manteniendo de la NL. En los últimos años se está ampliando su uso a la neumopatía intersticial, citopenias y manifestaciones cutáneas (Mak A et al. Rheumatology (Oxford) 2009). Sus principales efectos adversos son gastrointestinales y alteraciones hematológicas (Ginzler EM et al. N Engl J Med 2005). Los riesgos de insuficiencia ovárica son más bajos que con la CTX (Rostas S et al. Prog Transplant 2014).

Y por último la ciclosporina A (CyA), que tiene su principal indicación en la segunda línea de tratamiento de la NL. Los principales efectos adversos son la HTA, nefrotoxicidad y neurotoxicidad (cefalea, temblor y parestesias) (Oryoji K et al. Mod Rheumatol 2014; Sazliyana S et al. Lupus 2011).

Terapias biológicas:

En los últimos años se han desarrollado una serie de fármacos englobados con el nombre genérico de terapias biológicas y que presentan dianas terapéuticas más específicas frente a la actividad inflamatoria de la enfermedad. Se dividen en tres grandes grupos: los dirigidos contra citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleuquinas (IL) IL-1, IL-6, IL-10e IL-16), los dirigidos contra los linfocitos B y los que modulan las interacciones entre los linfocitos B y T. De entre ellos el más empleado es el

Rituximab (RTX), que es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B, induciendo muerte celular vía apoptosis. Se emplea fundamentalmente para el tratamiento en la NL, neumopatía y afectación del SNC (Reddy V et al. Arthritis Res Ther 2013; Rovin B et al. Arthritis Rheum 2012). Es importante remarcar la aprobación del Belimumab (BLM) como primer tratamiento específico para el LES. Es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1), que se une a la fracción soluble del activador de los linfocitos B (Blas) e inhibe la proliferación de linfocitos B y, por tanto, la secreción de anticuerpos. El BLM reduce de manera significativa la actividad de la enfermedad, así como la tasa de brotes. Los pacientes que tuvieron mejores tasas de respuesta al fármaco fueron aquellos que tuvieron un Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI \geq 10), mayor uso de corticoides, con concentraciones más bajas de complemento y con tasas más altas de anticuerpos anti-DNA. Si bien es cierto que no se incluyeron pacientes con NL grave ni con manifestaciones de SNC (Navarra SV et al. Lancet 2011; Reddy V et al. Arthritis Res Ther 2013).



Tratamiento escalonado en el LES revisado en 1997

2. MORBIMORTALIDAD EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

La tasa de supervivencia de los pacientes con LES ha mejorado significativamente en los últimos 50 años. Mientras que en estudios anteriores a 1955 la tasa de supervivencia se situaba en menos del 50% a los 5 años, en los estudios recientes es del 93% a los 5 años, del 85% a los 10 años y del 75% a los 20 años (Cervera R et al. *Medicine* 2003; Swaak AJ *Lupus* 2001). Esta modificación en la morbilidad en el LES surge como consecuencia de un mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos y de los factores pronósticos de la enfermedad. Todo ello se traduce en un avance en el campo del diagnóstico precoz y estratificación del riesgo en los pacientes con LES, así como en el uso de tratamientos inmunosupresores más eficaces y en el empleo de tratamientos de los problemas médicos. En cuanto a los factores de mal pronóstico, la raza negra, el bajo nivel socioeconómico, la proteinuria, la anemia y la afectación del SNC se relacionan con un peor pronóstico de la enfermedad (Reveille JD et al. *Arthritis Rheum* 1990).

La mortalidad en el LES tiene un patrón de distribución bimodal. Ya en 1976 Urowitz describe un patrón de mortalidad según el cual la principal causa de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de LES reciente la constituía la actividad de la enfermedad (la enfermedad renal y la afectación del SNC), mientras las ECV (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica) eran la principal causa de muerte en los pacientes con una enfermedad más evolucionada (Urowitz MJ et al. *Rheumatol* 2008). Datos similares se desprenden de estudios más recientes. Así por ejemplo, en la cohorte del Proyecto Euro-lupus se siguieron a un total de 1.000 pacientes

desde el año 1990 al 2000. En este estudio la actividad del LES (28.9%) y las infecciones (28.9% total; pulmonar 8.8%, abdominal 7.4%, urinaria 5.9%) fueron la causa más común de muerte en los primeros 5 años de seguimiento, mientras que las trombosis (26.1% total; 11.8% cerebral, 5.9% pulmonar, 7.4% coronaria) se convirtieron en la causa más frecuente de mortalidad durante los 5 últimos años de seguimiento (Cervera R et al. Medicine 2003).

Por otro lado, al mismo tiempo que se produce este aumento de la supervivencia de la enfermedad, se observa un cambio en las causas de mortalidad de la misma. Si bien inicialmente las principales causas de muerte la constituían las infecciones y la actividad del LES, en estudios más recientes se produce un descenso en la mortalidad en relación a la actividad del lupus y a las infecciones, mientras que se produce un ligero aumento en la mortalidad asociada a las ECV.

En conclusión, el mejor conocimiento de la enfermedad, el uso de inmunosupresores más efectivos y el control de los problemas médicos que surgen en relación a esta patología, han conseguido un descenso notable en la mortalidad de los pacientes con LES. Sin embargo, las complicaciones derivadas de la aterosclerosis precoz hacen de las ECV la principal causa de mortalidad de estos pacientes tras más de 5 años de evolución de la enfermedad. Se constituye aquí, por tanto, una vía principal de investigación para la consecución de una mejora en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes con LES (Ward MM et al. Arthritis Rheum 1999).

3. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

3.1. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico.

Se ha descrito que las enfermedades sistémicas con inflamación crónica de base se asocian con tasas mayores de morbi-mortalidad cardiovascular, principalmente por aterosclerosis precoz. Este fenómeno se puede atribuir a FRCVT (HTA, DM2, DLP, obesidad, tabaquismo, sedentarismo), a los fármacos empleados (por ejemplo esteroides) y al proceso inflamatorio crónico subyacente de la propia enfermedad. Así pues, los pacientes con AR tienen 2 veces más riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio (IAM) en comparación con los pacientes sin AR y un riesgo de 1.5 de padecer un accidente cerebrovascular (ACV) (Solomon DH et al. Circulation 2003). Los pacientes con AR también tienen casi 6 veces más probabilidad de haber tenido un IAM silente que los pacientes sin AR y 2 veces más riesgo de presentar muerte súbita (Maradit-Kremers H et al. Arthritis Rheum 2005). Esta enfermedad también se relaciona con mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica, como así lo demuestra la mayor incidencia de placa carotídea y mayor grosor de la íntima-media carotídea (GIM) (Kumeda Y et al. Arthritis Rheum 2002; Park YB et al. Arthritis Rheum 2002).

Las ECV también se han convertido en una de las principales causas de morbi-mortalidad en los pacientes con LES. La prevalencia de la enfermedad arterial coronaria ha sido evaluada en varias cohortes prospectivas de pacientes con LES. En la Cohorte Toronto, con 1.087 pacientes seguidos entre

1970 y 2004, el 10.9% de los pacientes tuvieron al menos un evento cardiovascular: IAM (2.2%), angina (7.2%), muerte súbita (0.3%). La incidencia media de IAM fue de 5 eventos por 1.000 habitantes en comparación con 1 evento por 1.000 habitantes en la población general. Tras ajustar por sexo, edad y duración de la enfermedad, la HTA, el tabaquismo y el colesterol se asociaron a eventos cardiovasculares. También los fenómenos de vasculitis se asociaron con estos eventos (Nikpou M et al. Curr Rheumatol Rep 2009).

En el estudio de Manzi et al se estudiaron las tasas de incidencia de IAM y angina en las mujeres con LES del Pittsburgh Medical Center desde el año 1980 a 1993 comparadas con el estudio Framingham. La cohorte se compuso de un total de 498 pacientes, de las cuales 33 tuvieron eventos coronarios. La prevalencia de la enfermedad arterial coronaria fue del 6.6%. En general, las mujeres con LES tenían 5-6 veces más riesgo de tener un IAM. Esta probabilidad aumentaba en el rango entre los 35-45 años, en que las mujeres con LES tenían 50 veces más probabilidades de sufrir un IAM que las mujeres de la cohorte Framingham. Así, dos tercios de los primeros eventos cardiovasculares fueron en mujeres menores de 55 años. La edad al diagnóstico, el uso de corticoides, la hipercolesterolemia y la menopausia fueron más frecuentes en las pacientes con LES que tuvieron un evento coronario que entre las que no lo tuvieron ((1) Manzi S et al. Am J Epidemiol. 1997).

En otro estudio en el que se realizó un seguimiento durante siete años a 277 pacientes con LES, el riesgo relativo (RR) de IAM fue de 2.31 (IC95%: 1.34-3.7). En este caso, la actividad de la enfermedad (HR= 1.16; IC95%: 1.06–1.26) y la presencia de anticuerpos anti cardiolipina (aCL) (HR= 3.08;

IC95%: 1.32–7.17) fueron identificados como factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardiacos (Bengtsson C et al. Lupus 2012).

En otro estudio se investigó prospectivamente la asociación entre el LES y la incidencia de ECV en 119.184 mujeres. Se produjeron 8.169 eventos cardiovasculares y 148 mujeres desarrollaron LES. El RR de ECV fue de 2.26 (IC95%: 1.45–3.52), de 2.25 (IC95%: 1.37–3.69) para la enfermedad coronaria, de 2.29 (IC95%: 0.85–6.15) para el ACV y de 1.81 para el IAM (IC95%: 0.75-4.37) (Hak A et al. Arthritis Rheum 2010).

En este estudio con 11.673 pacientes con LES y 58.185 controles, los pacientes con LES tuvieron un riesgo 1.67 veces mayor de presentar un ACV isquémicos (Chiu CC et al. Intern Med 2012).

Los pacientes con LES tiene mayor prevalencia de FRCVT (Tolozá SMA et al. Arthritis Rheum 2004). Sin embargo, en otros estudios también se ha tratado de determinar en qué medida el riesgo de ECV en el LES no podía explicarse sólo por factores de riesgo clásicos. Así, por ejemplo, en el estudio de Esdaile et al, después de controlar los factores de riesgo tradicionales, el RR para eventos coronarios fue de 7.5 (IC95%: 5.1–10.4) y el RR de enfermedad cerebrovascular fue 7.9 (95% CI, 4.0–13.6) (Esdaile JM et al. Arthritis Rheum 2001).

3.2. Etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico.

Tradicionalmente se consideraba la aterosclerosis como una enfermedad por depósito de lípidos en la pared de los vasos sanguíneos. Actualmente se considera como un proceso mediado por el sistema inmune sobre el sistema vascular. También en los últimos años se ha hecho evidente que la aterosclerosis no es un proceso lento e irreversible, que causa finalmente la enfermedad por el estrechamiento de la luz arterial. Por el contrario, la inflamación típica de las lesiones ateroscleróticas se puede mejorar y regresar (Mach F et al. Nature 1998). Además, la ECV, como el IAM o el ACV, se relaciona más con la ruptura de la placa y la aterotrombosis que a un engrosamiento pasivo de la pared arterial ((1) Libby P et al. Nat Med 2002).

3.2.1. Factores de riesgo cardiovasculares clásicos.

Hipertensión arterial:

La HTA es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cardiopatía isquémica, ICC, ERC, ACV, accidente isquémico transitorio (AIT), hemorragia intracraneal y enfermedad arterial periférica (Stojan G et al. Cardiovasc Pharmacol 2013). En el estudio de Swaak et al se obtuvo un 40% de prevalencia de HTA en pacientes con LES después de 10 años de seguimiento (Swaak AJ et al. Lupus 2001). Por otro lado, en un estudio con pacientes de la cohorte Toronto, la prevalencia de HTA fue estadísticamente

superior en las pacientes con LES que en los controles (33% vs 13%, $p=0.01$)

((2) Bruce IN et al. Arthritis Rheum 2003).

La presencia de HTA en pacientes con LES incrementa la progresión de placa carotídea e incrementa en 2.66 el riesgo de enfermedad arterial coronaria, ACV y ERC (Nikpou M et al. Curr Rheumatol Rep 2009). Así, en la cohorte Toronto se realizó un estudio con 150 pacientes con LES (75 normotensos y 75 con HTA). El 22.7% de los pacientes con HTA tenían al menos un evento vascular aterosclerótico, en comparación con el 8% de los pacientes normotensos ($p= 0.022$).

El National Cholesterol Education Program Panel III (NCEP-ATP III) y el Joint National Comité (JNC) proponen un objetivo de tratamiento de presión arterial (PA) de menos de 130/80mmHg (Nikpou M et al. Curr Rheumatol Rep 2009). Sin embargo, en la cohorte Hopkins, el riesgo de eventos cardiovasculares aumenta con cualquier elevación por encima de 120 mmHg, por lo que se podría justificar un enfoque más agresivo. Además, sólo el 9% de los pacientes con LES alcanzan un objetivo de PA inferior a 120 mmHg con el tratamiento antihipertensivo. En algunos estudios incluso esa mortalidad se relaciona en un umbral hasta al menos de 115/75 mmHg (Stojan G et al. Cardiovasc Pharmacol 2013).

Diabetes mellitus:

La DM2 es un factor importante de riesgo cardiovascular. Las tasas de eventos cardiovasculares en comparación con individuos sin DM2 son de 2 a 8 veces mayor y el 80% de todas las muertes de las pacientes con DM2 resultan de eventos cardiovasculares (Stojan G et al. Cardiovasc Pharmacol 2013).

En el estudio de Cortés et al se halla una prevalencia del 1.9% de DM2 en pacientes con LES (Cortes S et al. Lupus 2008). En el estudio sobre la cohorte Toronto, las mujeres con LES tuvieron mayor prevalencia de DM2 (5% vs 1%, $p= 0.01$) que los controles ((2) Bruce IN et al. Arthritis Rheum 2003). Incluso las mujeres con LES no diabéticas sin tratamiento corticoideo comparadas con controles sanos tuvieron mayores niveles de insulina en ayunas, mayor resistencia a la insulina y mayor función secretora de las células β . Probablemente se deba a la presenta de síndrome metabólico (SM), inflamación sistémica y uso de corticoides, correlacionándose todo ello con el daño acumulativo y la aterosclerosis subclínica en el LES. ((2) Bruce IN et al. Arthritis Rheum 2003; (1) Roman MJ et al N Engl J Med 2003).

Dislipemia:

En un estudio de 134 pacientes de la cohorte Toronto, después de los 3 años del diagnóstico, el 40.3% de los pacientes con LES continuaban con el colesterol total elevado. Hasta el 24% de los pacientes con hipercolesterolemia persistente desarrollaron un evento cardiovascular, en comparación con el 3% de los pacientes con el colesterol persistentemente normal (Nikpou M et al. Curr Rheumatol Rep 2009; Stojan G et al. Cardiovasc Pharmacol 2013). En otro estudio en el Reino Unido también se refleja que la combinación de LES e hipercolesterolemia eleva el RR para IAM a un 18.24 (IC95%: 1,48- 22.5) ((2) Bruce IN et al. Arthritis Rheum 2003).

Por otro lado, el LES se asocia con un trastorno típico de los lípidos, denominado "patrón lipídico del lupus", que se caracteriza por niveles altos de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), junto con niveles bajos o normales de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL),

y aumento de los triglicéridos (TG) séricos en lugar del colesterol. Lo cual lo diferencia de la DLP común de la población general ((1) Bruce IN et al. Rheumatology 2005; De Carvalho JF et al. Arthritis Rheum 2004).

Sedentarismo:

En el estudio de la cohorte Toronto, el 15% de las mujeres con LES tenían un estilo de vida sedentario en comparación con el 9% de los controles (p= 0.04). Esa inactividad física es probablemente el resultado de múltiples factores relacionados con la enfermedad, como la fatiga, la artritis y la disminución de la capacidad aeróbica. ((2) Bruce IN et al. Arthritis Rheum 2003).

Hay pocos estudios que traten de establecer el beneficio que aporta el ejercicio físico sobre la fatiga. En algunos de los realizados, se demuestra que el ejercicio cardiovascular 3 veces por semana reduce la fatiga con respecto al grupo control. Además, el ejercicio es seguro y no agrava la actividad de la enfermedad (Yuen H et al. Ther Clin Risk Manag 2014).

En este estudio los pacientes sometidos a un programa de entrenamiento cardiovascular tuvieron una mejora significativa en la tolerancia al ejercicio, la capacidad aeróbica, la calidad de vida y la depresión (Carvalho MR et al. Arthritis Rheum 2005).

Obesidad y síndrome metabólico

La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar HTA, DM2, DLP, ICC, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, apnea obstructiva del sueño, proteinuria y osteoartritis (Stojan G et al. Cardiovasc Pharmacol 2013).

El SM se define como la presencia de obesidad central, intolerancia a la glucosa, HTA, DLP, resistencia a la insulina y un estado sistémico proinflamatorio y procoagulante (Grundy SM et al. Curr Opin Cardiol 2006).

En la cohorte Toronto, los pacientes con LES, tenían mayor prevalencia de SM que los controles, Además, entre los pacientes con LES y con SM, la prevalencia de ECV era el doble que la de los pacientes con LES y sin SM. Los factores que se asociaron de forma independiente con el SM fueron la edad, las etnias coreana e hispanica, la enfermedad renal activa, el uso de corticoides a dosis altas y el uso de inmunosupresores ((2) Bruce IN et al. Arthritis Rheum 2003; Parker B et al. Ann Rheum Dis 2013).

En este estudio, los pacientes con LES tuvieron mayor prevalencia de SM que los controles, aunque las diferencias estadísticamente significativas sólo se produjeron en los menores de 40 años. Esto sugiere la existencia de dos mecanismos en el desarrollo SM en los pacientes con LES: uno asociado al proceso inflamatorio de la enfermedad y otro asociado al envejecimiento y los FRCVT. De este modo, los pacientes con LES < 40 años con SM tenían un SLEDAI mayor que los que no presentan SM. Sin embargo, en los > 40 años no había diferencias en cuanto al SLEDAI entre los que tenían o no SM. Además, en los pacientes con LES, el SM se asoció con la velocidad de onda de pulso (VOP). Por otro lado, al evaluar al menos la presencia de 1 de los criterios de síndrome metabólico, sólo el 16% de los pacientes no tenían ningún criterio de SM, frente al 40% de los controles ($p < 0.001$). Además, la media de criterios de SM fue mayor en los pacientes que en los controles. Al evaluar específicamente cada uno de los criterios utilizados, encontramos un aumento de la frecuencia de HTA (73% vs 33%; $p < 0.001$) y bajos niveles de HDL (28%

vs 19%; $p = 0.048$). Los pacientes con LES tuvieron mayor presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y la presión de pulso (PP) ($p < 0.001$). Incluso la PAS y la PP fueron mayores en los pacientes con SM que en los controles con SM ($p < 0.02$). La frecuencia de ECV fue 28 veces mayor entre los pacientes con LES que en los controles (18 de 160, 11.3% vs 1 de 245, 0.4%; OR 30.9; IC95%: 4.1 – 234; $p < 0.001$). Cuando se comparó a los pacientes con y sin SM, los pacientes con LES y SM tuvieron mayor presencia de enfermedad cerebrovascular que los pacientes sin SM (16% frente a 3.9%), $p = 0.041$ ((1) Sabio JM et al. Lupus 2008).

En este estudio la presencia de SM en pacientes con LES se asoció con marcadores de inflamación y de actividad de la enfermedad. De modo que se objetiva un descenso de C3 y aumento de la proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG), así como mayor puntuación de SLEDAI y un daño renal más grave que los pacientes con LES sin SM (Parker B et al. Ann Rheum Dis 2013).

En este estudio se trata de observar la relación entre SM y VOP y otros biomarcadores de aterosclerosis subclínica. Los pacientes con LES fueron más propensos a sufrir obesidad, HTA, DLP, DM2 y aumento de la resistencia a la insulina. Los marcadores inflamatorios como la PCR y la IL-6, así como otros asociados a eventos cardiovasculares, como el C3, el ácido úrico, la homocisteína, el fibrinógeno y el dímero D, también estaban elevados. Los pacientes con LES y SM también presentaron mayor VOP en comparación con los pacientes sin SM ($p = 0.002$). En el análisis multivariante, la edad, el sexo masculino, la presencia de SM, la duración del LES y los niveles de PCR se

asociaron de forma independiente con la VOP ((2) Sabio JM et al. J Rheumatol 2009).

Tabaquismo:

El tabaco se relaciona de manera independiente con la ECV. Los pacientes con LES que fuman tienen un riesgo 3 veces mayor de desarrollar un evento cardiovascular en comparación con los pacientes con LES que no fuman. Además, los pacientes que fuman tienen un riesgo 1.5 veces mayor de desarrollar LES. Por otro lado, los fumadores tienen mayor actividad de la enfermedad y niveles más elevados de anticuerpos anti-DNA. Una de las posibles explicaciones podría ser que el tabaco pusiera de manifiesto epítomos ocultos y realizara modificaciones epigenéticas en los autoantígenos. Otra de las razones es que se ha comprobado que la nicotina inhibe la absorción de la cloroquina en células cultivadas (Benvenuti F et al. Expert Opin Drug Saf 2015; Stojan G et al. Cardiovasc Pharmacol 2013; Toloza SMA et al. Arthritis Rheum 2004).

3.2.2. Factores de riesgo asociados a la enfermedad lúpica y al tratamiento.

Actividad de la enfermedad:

La actividad de la enfermedad es un factor de riesgo independiente para un mal pronóstico, así como para un mayor riesgo de ECV (Burgos PI et al. Rheumatology 2010). Se ha demostrado que los pacientes con enfermedad más activa tienen más probabilidades de desarrollar enfermedad arterial coronaria (7.3%) que los que tienen menor actividad (1.8%) (Steiman AJ et al. Arthrit Care Res 2012). En el estudio de Karp et al, la actividad del LES medida por SLEDAI se

correlacionó con el riesgo coronario a los 2 años de seguimiento (Karp I et al Arthritis Rheum 2008). En otro estudio, un incremento de 6 puntos en este índice en el último año se asoció con aumento de triglicéridos (TG), PAS, glucosa y descenso del HDL, así como a un aumento del 5% en la probabilidad de enfermedad coronaria en los siguientes 2 años (Nikpou M et al. Curr Rheumatol Rep 2009). En la cohorte Hopkins también se observó una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con una actividad alta de la enfermedad. En otros estudios, la duración de la enfermedad y el Systemic Damage Index (SDI), que es el índice de daño crónico, se asociaron con los scores de calcio coronario y fueron predictores independientes de placa carotídea (Stojan G et al. Cardiovasc Pharmacol 2013).

Afectación renal

Tanto en pacientes con LES como en la población general, la disminución de la tasa de filtrado glomerular está asociado con el aumento de la tasa de mortalidad, eventos cardiovasculares y hospitalizaciones. La proteinuria también es un factor de riesgo independiente para la mortalidad (Stojan G et al. Cardiovasc Pharmacol 2013).

En este estudio se tuvo como objetivo definir y evaluar el riesgo y las causas de mortalidad en 230 pacientes con LES con NL en comparación con la población general. La NL se asoció con un aumento de 6 veces en la mortalidad en comparación con la población general. El riesgo de mortalidad para los pacientes con NL y ECV fue de 4.61 (IC95%: 1.41-15.05, $p= 0.012$). El índice de mortalidad estandarizado (calculado a partir de los factores de riesgo

potenciales de la población general local) para los pacientes con nefritis NL y ECV fue de 13.6 (Yap DY et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012).

El estudio de Sule et al se realizó para determinar el riesgo de muerte en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad renal en diálisis. Los pacientes pediátricos con LES tuvieron un riesgo 3 veces mayor de mortalidad en comparación con pacientes pediátricos en diálisis por otras causas, incluso después de ajustar por raza, género y edad tenían mayor riesgo de muerte (OR: 3.1; IC95%: 1.8-5.1). La mortalidad debida a ECV fue del 75%, en comparación con el 26% de los pacientes con enfermedad renal terminal por otra causa. En el caso de los pacientes adultos con LES en diálisis, éstos también tenían mayor riesgo de mortalidad. La mortalidad por ECV fue del 30%, en comparación con el 25% en el caso de enfermedad renal terminal por otra causa ((1) Sule S et al. *Pediatr Nephrol* 2011; (2) Sule S et al. *Lupus* 2012).

La NL también puede estar asociada con la HTA, que puede contribuir en la aterosclerosis en algunos de estos pacientes. Ward et al encontró que la HTA era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad renal terminal ((2) Ward MM et al. *Arch Intern Med* 1992). En el estudio de Syazliana et al se trató de establecer la tasa de HTA persistente en pacientes con NL con 6 meses de remisión y un filtrado glomerular > 60ml/min. De los 64 pacientes con NL, 34 (53.1%) desarrollaron HTA persistente. Los factores asociados independientemente con la HTA persistente en el análisis multivariante fueron la duración de la enfermedad, intervalo de tiempo para lograr la remisión completa, número de recaídas y el uso de ciclosporina A (Syazliana S et al. *Clin Rheumatol* 2015).

Varios estudios también asociaron la proteinuria y la enfermedad renal de los pacientes con LES con aterosclerosis subclínica (Doria A et al. Ann Rheum Dis 2003; (1) Selzer F et al. Hypertension 2001). Así, en el estudio de Manger et al, en el 29% de los pacientes con calcificación de la arteria coronaria (CAC) medida con tomografía de haz de electrones se observó un descenso del filtrado glomerular, en comparación con el 6% de los pacientes sin CAC. La media de proteinuria de los pacientes con CAC fue de 1.331mg/día en comparación con 465mg en los pacientes sin CAC. En el análisis multivariante, el descenso del filtrado glomerular se asoció de forma significativa a la prevalencia de CAC en mujeres menores de 50 años sin signos clínicos de enfermedad cardíaca (Magder LS et al. Am J Epidemiol 2012). En este otro estudio, las mujeres con síndrome nefrótico tuvieron más probabilidades de tener una progresión de aterosclerosis, definida como un aumento en el GIM > 0.15 mm y / o un aumento de la puntuación de la placa (Thompson T et al. Arthritis Rheum 2008).

Antiinflamatorios no esteroideos:

En este metanálisis, el ibuprofeno y el diclofenaco se asociaron a un aumento moderado en el riesgo de eventos cardiovasculares (Full L et al. Arthritis Res Ther. 2009). En este otro estudio, el uso de AINES aumentaba los eventos cardiovasculares, además de aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal (Egger D et al. Arthritis Rheum 2011).

Hidroxicloroquina:

En el estudio de Wallace et al, la HCQ se asoció con niveles más bajos de colesterol total, LDL y TG (Wallace DJ et al. Am J Med. 1990). Datos similares obtuvo Petri et al, ya que los pacientes que tomaban HCQ tenían concentraciones menores de colesterol ((2) Petri M et al. Lupus 1996). Por otro lado, en el estudio de Rahman et al, los pacientes que tomaban sólo HCQ no alteraban significativamente los niveles de colesterol. Sin embargo, cuando se asociaba junto con corticoides, se observaba una reducción del 9-11% de los niveles de colesterol. También se observaba un aumento del HDL cuando se aplicaba la HCQ sólo o en combinación con corticoides (Rahman P et al. J Rheumatol 1999). En este estudio, el uso de HCQ se asoció a una disminución del SM, con mejoría del perfil lipídico y de la resistencia a la insulina ((1) Sabio JM et al. Lupus 2008).

Se ha intentado estudiar el efecto de la HCQ sobre la aterosclerosis y la ECV. El tratamiento con HCQ reduce la prevalencia de placas carotídeas y se correlaciona inversamente con la rigidez aórtica evaluada mediante ultrasonido ((1) Roman MJ et al. N Engl J Med 2003; Selzer F et al. Hypertension 2001). En este estudio también se encontró mayor elasticidad arterial y menor resistencia vascular sistémica, pero sólo en pacientes que tomaban HCQ y corticoides (Tanay A et al. Ann N Y Acad Sci 2007). En este estudio la frecuencia de ECV también fue menor en los pacientes tratados con HCQ frente a los no tratados. Sin embargo, al desglosar las diferentes afectaciones cardiovasculares, sólo la enfermedad cerebrovascular alcanzó significación estadística ((1) Sabio JM Lupus 2008). Este estudio también mostró el efecto protector de la HCQ contra la trombosis (OR: 0.28, IC del 95%: 0.08-0.90), después de controlar otras

variables como historia de trombosis previa, presencia de AAF o tratamiento con aspirina. Las tasas de supervivencia acumulada a los 15 años fueron de 0.68 para los pacientes nunca tratados con HCQ versus 0.95 para los pacientes tratados ((3) Ruiz-Irastorza G Lupus 2006). En este otro estudio de casos y controles, la HCQ se correlaciona con una reducción de los eventos trombóticos en el análisis multivariante (Jung H et al. Arthritis Rheum 2010). En esta otra revisión bibliográfica, el uso de HCQ se relacionó con menor daño crónico medido por el índice SDI (OR 0.34; IC95% 0.132-0.867) (Akhavan PS et al. J Rheumatol 2013).

Corticoides:

Por sus efectos metabólicos como son promover la resistencia a la insulina, el aumento de peso, la retención de líquidos y la HTA, podría ser considerado un agente pro aterogénico. Sin embargo, en el contexto de las enfermedades autoinmunes es posible que su efecto sea complejo, debido al efecto beneficioso que produce sobre la inflamación. Además, en el contexto del LES, los corticoides son un marcador de gravedad de la enfermedad, por lo que es difícil establecer la asociación con el uso del fármaco o con el fenotipo de la enfermedad (Frostegård J et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; Full L et al. Arthritis Res Ther 2009).

El uso de corticoides se asocia a la presencia de placas carotídeas (Doria A et al. Ann Rheum Dis 2003). Si bien, en algunos estudios sobre el uso de corticoides y la presencia de enfermedad arterial subclínica, los datos son contradictorios. Así, por ejemplo, Roman et al describe como el tratamiento con

prednisona era menor en los pacientes con placa de ateroma carotídea que en aquellos pacientes que no tenían placa. La dosis media de prednisona también fue menor en estos pacientes ((1) Roman MJ et al. N Engl J Med 2003). En el estudio de Manzi et al, el 40% de las 173 mujeres con LES estudiadas, tenían placas carotídeas. La dosis media acumulativa de prednisona (25.55 vs 16.01 g) y la duración del tratamiento con prednisona (4.0 vs 2.2 años) fueron significativamente mayores e independientes en las mujeres con placa carotídea ((2) Manzi S et al. Arthritis Rheum 1999). En un estudio con 78 pacientes con LES a los que se les realizó una ecografía doppler carotídea, se encontró evidencia de aterosclerosis subclínica en el 45% de los casos. La dosis acumulada de prednisona mostró una asociación con la presencia de placas carotídeas, con un 25% de los pacientes en este grupo que recibieron > 40 g de prednisona frente al 7% de aquellos sin placa (Doria A et al. Ann Rheum Dis 2003). En otro estudio con 221 pacientes en edad pediátricas, se estudiaron los efectos de la prednisona. Se encontraron que dosis < 0.15mg/kg/d y dosis > 0.4mg/kg/d aumentaron el GIM. Entre medio de esas dosis, el grosor disminuyó (Schanberg LE et al. Arthritis Rheum 2009).

El uso de corticoides también se asocia con el aumento de los FRCVT (Magder LS et al. Am J Epidemiol 2012). En un metaanálisis con 93 estudios, la HTA y la DM2 fueron 4 veces más frecuentes en los pacientes tratados con corticoides que en los no tratados (Conn HO et al. J Intern Med 1994). Una dosis de prednisona de 7.5 mg o más se asoció con un incremento del riesgo de ECV de 2.56 veces (Wei L et al. Ann Intern Med 2004). Una dosis de prednisona de 10mg se asoció con un aumento de colesterol de 7.5 ± 1.46 mg, un cambio de la presión arterial media (PAM) de 1.1 mmHg y un aumento de peso de 2.5 kg ((3) Petri M

Lupus 2000). Datos similares se han obtenido en otras series. Así, en el estudio de MacGregor et al se describe que una dosis de prednisona de < 10mg al día no afecta de forma negativa a los lípidos, mientras que una dosis > 10mg se asocia a un aumento de TG y lipoproteína A (MacGregor AJ et al. Ann Rheum Dis 1992). En el de Petri et al también se obtiene que una dosis >10mg de prednisona se asocia con hipercolesterolemia ((3) Petri M et al. Lupus 2000). Las dosis diarias por encima de 20mg al día se relacionan con eventos cardiovasculares (Magder LS et al. Am J Epidemiol 2012).

El propósito de este estudio fue evaluar las dosis bajas de prednisona (< 7.5mg/d) y dosis media (< 7.5mg/d) sobre el índice de resistencia a la insulina (homeostatic model assessment- Insulin resistance / HOMA-IR) en una cohorte de pacientes con LES con una actividad de la enfermedad media-baja. Los niveles de insulina, péptido C e índice HOMA-IR fueron similares entre los paciente que no tomaban prednisona y los que tomaban dosis bajas de prednisona, sin embargo, los niveles eran significativamente más altos en los pacientes que tomaban dosis medias de prednisona. La dosis diaria de prednisona se correlacionó con el índice de resistencia a la insulina (homeostatic model assessment- Insulin resistance / HOMA-IR), la insulina y el péptido C, incluso después de ajustar por sexo, edad, IMC, SLEDAI, VSG, afectación renal y el uso de inmunosupresores ((3) Sabio JM et al. Clin Exp Rheumatol 2010).

En el estudio de Karp et al, incluso después de ajustar por la actividad del LES y otros factores de confusión, un incremento de prednisona de 10mg del valor diario en el año anterior se asocia a un aumento de colesterol total, LDL, apolipoproteína A, TG, PAS, IMC y glucosa, así como a un aumento del

16% en la probabilidad de sufrir un IAM en el riesgo estimado de 2 años (Karp I et al. Arthritis Rheum 2008).

Por otro lado, los corticoides se asocian con osteoporosis, osteonecrosis, cataratas, DM2 y ECV. Varios estudios apoyan la relación de los corticoides con el daño global en el LES. Así, en el estudio de Gladman et al sobre un subgrupo de 73 pacientes de la cohorte Toronto, la media de SDI aumentó de 0.33 en los primeros 6 meses de seguimiento a 1.99 a los 15 años. En el primer año de seguimiento, el 42% de los daños fueron considerados independientes del uso de corticoides (principalmente gastrointestinales y relacionados con la piel), 42% posiblemente relacionados con corticoides (principalmente cardiovasculares y neuropsiquiátricos) y el 16% restante definitivamente secundario a corticoides (oculares y musculoesqueléticos). A los 15 años de seguimiento, sólo el 20% de los nuevos daños fueron independientes de los corticoides, mientras que el 31% fue posiblemente relacionado con corticoides y el 49% definitivamente asociados con su uso (Gladman DD et al. J Rheumatol 2003).

En este estudio de la Cohorte Hopkins se determinó la influencia del tratamiento con corticoides. La dosis acumulada de prednisona se asoció con RR de 2.5 (IC95% 1.7-3.7) de fracturas osteoporóticas, con un RR de 1.7 (IC95% 1.1-2.5) de enfermedad coronaria y un RR de 1.9 (IC95% de 1.4-2.5) de cataratas (Zonana-Nacach A et al. Arthritis Rheum 2000). En otro estudio también sobre pacientes de la Cohorte Hopkins, el riesgo de daño no aumentó sustancialmente con dosis acumuladas <180mg/mes (equivalente a 6mg/día). Así, este estudio aporta un valor de corte de entre 5-7.5mg de prednisona/día,

por encima del cual el riesgo de daño comienza a aumentar (Thamer MJ et al. Rheumatol 2009).

En resumen, es difícil establecer el efecto de los corticoides sobre las ECV en el LES, ya que su efecto sobre la actividad de la enfermedad se mezcla con los efectos adversos que los corticoides tienen sobre los FRCVT y la aterosclerosis.

Tratamiento inmunosupresor:

El uso del tratamiento inmunosupresor clásico y su relación sobre los eventos cardiovasculares y aterosclerosis subclínica, también aporta datos contradictorios.

En algunos estudios con AZA se encontró una relación directa entre su uso y el GIM carotídea (Schanberg LE et al. Arthritis Rheum 2009). En otros se informó de una correlación entre la enfermedad coronaria y dosis altas de azatioprina, aunque las dosis más altas pueden ser la expresión de una enfermedad más activa (Ahmad Y et al. Rheumatology 2007).

En un metanálisis de estudios observacionales en pacientes con AR, psoriasis y poliartritis, el MTX se asoció con una reducción del 21 % de la incidencia total de ECV y una reducción del 18% en el riesgo de IAM (Micha R et al. Am J Cardiol 2011). En un estudio prospectivo con 1.240 pacientes con AR, el tratamiento con MTX también se asoció con una reducción del 70% en la mortalidad por ECV (Full L et al. Arthritis Res Ther 2009). Sin embargo, en los datos de la cohorte Hopkins, el uso de MTX se asoció con la presencia de placas calcificadas en el LES (Stojan G et al. Cardiovasc Pharmacol 2013).

En un modelo experimental con ratones sobre aterosclerosis acelerada en el LES, el uso de MFM redujo la carga aterosclerótica (Leuven SI Ann Rheum Dis 2012). Sin embargo, en un estudio con 25 pacientes seguidos durante 2 años, el uso de MFM no demostró una disminución de la aterosclerosis al medir el GIM carotídea o el depósito de CAC en comparación con pacientes no tratados con MFM ((1) Kiani AN et al. Rheumatol Int 2012).

En unos estudios, el uso de la CTX fue menor en los pacientes con placa carotídea que en los pacientes sin placa. Pero en otros estudios no se observa una asociación directa, e incluso muestran una tasa mayor de formación de placa aterosclerótica en sujetos no tratados con CTX o tratados con dosis más bajas (Ahmad Y et al. Rheumatology 2007; (1) Bruce IN et al. Arthritis Rheum 2003; (1) Roman MJ et al. N Engl J Med 2003).

En cuanto al uso de CyA, en algún estudio se sugiere un posible papel protector de la ciclosporina A en la aterosclerosis (Oryoji K et al. Mod Rheumatol 2014; Sazliyana S et al. Lupus 2011).

Tratamiento con biológicos:

El RTX parece ejercer un efecto positivo contra algunos factores de riesgo cardiovascular como el HDL, la relación colesterol total / HDL y los niveles de factor tisular. La mejora de ese perfil lipídico podría deberse a una reducción de la actividad inflamatoria de la enfermedad (Iaccarino L et al. Clin Exp Rheumatol 2015; Pego-Reigosa JM et al. Rheumatology 2010).

Algunos estudios realizados en modelos con animales con LES demostraron que el BLM ejerce un efecto protector sobre la progresión de la aterosclerosis (Wilhelm AJ et al. Int J Clin Rheumatol 2012).

Nivel socioeconómico:

En otro estudio derivado de la cohorte Toronto, el bajo nivel socioeconómico aumentó el riesgo de IAM y de ACV (Maynard J et al. J Rheumatol 2012).

3.2.3. Factores de riesgo cardiovascular no tradicionales.

La aterosclerosis tiene un componente inflamatorio crónico. Las lesiones se caracterizan por un infiltrado de monocitos derivados de macrófagos y de linfocitos T. Ese infiltrado se ve favorecido por células quimiotácticas como la proteína quimiotáctica 1 de los monocitos (MCP-1). Dentro del espacio subendotelial, la oxidación del LDL (ox-LDL) produce la aparición de nuevos neoepítomos que favorecen el reconocimiento del ox-LDL por parte de los receptores scavenger de los macrófagos, los cuales se transforman en células espumosas, características de las placas ateroscleróticas (Larsson PT et al. Int Angiol 2005; (2) Libby P et al. Nature 2002; Hansson GK et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; Stary HC et al. Arterioscler Thromb 1994).

Inflamatorios:

En varios estudios poblacionales se ha relacionado los niveles de PCR con las ECV (Folsom AR et al. Am Heart J 2002; Ford ES et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; Tracy RP et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997). De modo que se ha intentado utilizar la medición de la PCR ultrasensible para evaluar la actividad de la enfermedad, la gravedad y el riesgo de ECV en pacientes con LES, obteniéndose resultados algo contradictorios (Ridker PM et al. N Engl J Med 2002). Y

es que, a diferencia de la población general, en la mayoría de los estudios con pacientes con LES no se ha demostrado una relación con las ECV ((2) Kiani AN et al. J Rheumatol 2008; (1) Selzer F et al Hypertension 2001). Por ejemplo, en una cohorte prospectiva de 78 pacientes seguidos durante 5 años, la PCR no fue un predictor independiente para el desarrollo de aterosclerosis subclínica detectado por la medición del GIM carotídea por ultrasonidos (Doria A et al. Ann Rheum Dis 2003). En un estudio transversal con 214 mujeres de la cohorte Pittsburg, la PCR no fue un factor independiente asociado a placa carotídea ((2) Manzi S et al. Arthritis Rheum 1999). En otros estudios la PCR se relacionó con la presencia de FRCVT como el peso, la HTA y la apolipoproteína A-I, pero no se relacionaron con el SLEDADI, el número de criterios de LES de la ACR o la presencia de algún órgano afecto concreto (Barnes EV et al. Lupus 2005). Sin embargo, en el estudio LUMINA, el 6.2% de los pacientes desarrollaron uno o más eventos cardiovasculares. Los factores predictores fueron la edad avanzada, el tabaquismo activo, el tiempo de seguimiento, la PCR y la presencia de cualquier anticuerpo antifosfolípido (Tolozá SM et al. Arthritis Rheum 2004).

El interferon γ (IFN γ) es secretado por los linfocitos T CD4 β CD28-null, que se encuentran en las áreas profundas de las placas ateroscleróticas. Esto contribuye a la reducción de la síntesis de colágeno y al debilitamiento de la capa fibrosa y esto, en conjunto con la producción de metaloproteasas de la matriz, desestabiliza la placa favoreciendo su fisura y rotura. Los pacientes con LES tienen elevados los niveles de IFN γ , que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y el deterioro de la función endotelial (Lee PY et al. Arthritis Rheum 2007).

El IFN α también se correlaciona con el aumento del GIM carotídea y la CAC (Somers EC et al. PLoS ONE 2012). También inhibe la expresión de la IL-1 y del factor de crecimiento entolelial vascular (VEGF) disminuyendo la proliferación y aumentando la apoptosis de las células progenitoras endoteliales y de las células angiogénicas circulantes (Thacker SG et al. J Immunol 2010).

El TNF α y la IL-1 son activadores de macrófagos y promueven la inflamación arterial y la disfunción endotelial. Además, estimulan la diferenciación de los monocitos en macrófagos y células espumosas. En los pacientes con LES con ECV se han determinado en suero niveles más altos de TNF α y de receptores de TNF en comparación con pacientes con LES sin ECV y en controles sanos (McMahon M et al. Arthritis Rheumatol 2014). Sus niveles también se han asociado con la gravedad de las puntuaciones de calcio coronario (Rho YH et al. J Rheumatol 2008), TGs altos y HDL bajo ((1) Svenungsson E et al. Lupus 2003).

La IL-6 interviene a su vez en la producción de reactantes de fase aguda como la PCR, amiloide sérico A y el fibrinógeno. Se ha implicado en el reclutamiento de células inflamatorias y en la homeostasis de los lípidos, y se asocia con un aumento de la mortalidad cardiovascular en la población general. Los niveles altos de IL-6 también se han relacionado con la carga aterosclerótica de los pacientes con LES ((1) Asanuma Y et al. J Rheumatol 2006; McMahon M et al. Arthritis Rheumatol 2014).

La IL-10 tiene un efecto antiinflamatorio sobre la función proinflamatoria de los linfocitos T helper 1 (Th1), las células endoteliales y los macrófagos. El

descenso de IL-10 podría aumentar el riesgo de ECV en el LES (Frostedgård J et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005).

La IL-12 es expresada por macrófagos, células musculares lisas y células endoteliales, y está implicada en la diferenciación de los Th1. Se han encontrado niveles altos de IL-12 en placas ateroscleróticas de pacientes sin enfermedad autoinmune (McMahon M et al. *Arthritis Rheumatol* 2014).

La IL-17 se produce concomitantemente con el IFN γ por la infiltración de los linfocitos T en las arterias coronarias y actúan sinérgicamente para inducir una respuesta proinflamatoria en la pared vascular (Eid RE et al. *Circulation* 2009). Sin embargo, a pesar del dato inicial proinflamatorio de la IL-17, en algunos estudios la inducción de IL-17 en modelos con ratones reduce la infiltración de linfocitos T de la pared vascular, sugiriendo un posible efecto ateroprotector (Taleb S et al. *J Exp Med* 2009). La IL-12 y 18 son citoquinas proinflamatorias asociadas con la respuesta de los Th1 (Lahoute C et al. *Nat Rev Cardiol* 2011).

Otra citoquina relevante en el LES es el factor de crecimiento transformante β 1 (TGF-1). En modelos con ratones que carecen de este receptor, éstos desarrollan una enfermedad similar al LES, desencadenando una mortalidad precoz. Parece ser un factor protector contra la aterosclerosis mediante la inhibición de la proliferación de la muscular lisa y células endoteliales (Geiser AG et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993). Jackson et al, encontró una relación inversa entre el índice de activación del TGF-1 y el GIM carotídea, así como con el colesterol y el índice SDI (Jackson M et al. *Arthritis Res Ther* 2006).

El factor activador de las plaquetas (PAF)-acetilhidrolasa (PAF-AH) también se asoció a ECV en el LES ((1) Cederholm A et al. *Arthritis Rheum* 2004).

El factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF) se considera una citoquina pleiotrópica que induce mediadores pro inflamatorios como el TNF α , la IL-1y la IL-6, y puede activar linfocitos T, promover la angiogénesis e inducir la proliferación celular. El MIF puede ser inducido por el ox-LDL. La neutralización del MIF o su eliminación genética reduce la actividad de la enfermedad en modelos animales de AR y LES. En ratones con aterosclerosis avanzada, el bloqueo del MIF condujo a la regresión de la placa aterosclerótica y la reducción de monocitos y linfocitos T contenidos en las mismas. En los pacientes con LES se han detectado niveles aumentados de MIF (Morand EF et al. Nat Rev Drug Discov 2006; Zernecke A et al. Circulation 2008).

En este otro estudio, los pacientes con IAM tenían niveles menores de linfocitos T reguladores (Treg) en el suero en comparación con pacientes con angina estable o sin enfermedad coronaria (Mor A et al. Eur Heart J 2006).

Las células dendríticas CCL17 se han asociado con lesiones ateroscleróticas. La expresión de CCL17 limita la expansión de los Tregs y precipita la aterosclerosis, mientras que Ac que bloquean las CCL17 expanden los Tregs y reducen la aterosclerosis en modelos con ratones (Perrins CJ et al. Virchows Arch 2011; Weber C et al. Clin Invest. 2011).

En los pacientes con LES también hay un aumento de los traps extracelulares de neutrófilos (NETs), que condicionan un aumento de Interferón I, IL1 β e IL-18 (García- Romo GS et al. Sci Transl Med 2011).

Inmunológicos:

Los Ac anti-DNA se asocian con ECV y progresión de la aterosclerosis. Aunque no queda claro si este hecho se debe a su asociación con la actividad de enfermedad y el desarrollo de insuficiencia renal (Magder LS et al. Am J Epidemiol 2012).

Entre el 30-50% de los pacientes con LES tienen AAF, y un tercio desarrolla un SAF (Frosteegård J et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; (4) Petri MJ et al. Autoimmun 2000). En algunos estudios no se ha encontrado una asociación clara entre los AAF y la aterosclerosis subclínica ((1) Roman MJ et al. N Engl J Med 2003; (2) Selzer F et al. Arthritis Rheum 2004). Sin embargo, en otros estudios, se encuentra que los anticuerpos anticardiolipina (aCL) están aumentados en los pacientes que tuvieron un IAM (Vaarala O et al. Circulation 1995). Del mismo modo, Wu et al también confirmó el valor predictivo de los aCL para un futuro infarto hasta 20 años después que los Ac fueran positivos (Wu R et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997). La presencia de aCL en pacientes con LES también se ha relacionado con niveles bajos de HDL y de apolipoproteína A, en comparación con pacientes con LES y aCL negativos (Lahita RG et al. Arthritis Rheum 1993). La glicoproteína 1 anti-b2 (anti-b2GP1) tiene la capacidad de unirse al epítipo b2GP1 y de aumentar la captación por parte de los macrófagos de ox-LDL, promoviendo así la formación de células espumosas en las placas ateroscleróticas (Bassi N et al. Autoimmun Rev 2007; Hasunuma Y et al. Clin Exp Immunol 1997). Estos complejos IgG anti GP1-oxLDL1 contribuyen al desarrollo de enfermedad arterial (Kobayashi K et al. J Lipid Res 2003). Svenungsson et al encontró que los pacientes con LES y un historial de ECV eran más propensos a tener un anticoagulante lúpico (AL) positivo ((2) Svenungsson E et al. Circulation

2001). Por último, la inhibición de la unión de la anexina V al endotelio causado por los AAF podría explicar también un mecanismo de enfermedad cardiovascular en el LES. En las placas ateroscleróticas aparecen niveles elevados de anexina 5, sobretodo en los sitios propensos a la ruptura de la placa. No queda claro si la anexina V puede promover el crecimiento de la placa aterosclerótica o también estabilizar la placa e inhibir la ruptura de la misma ((2) Cederholm A et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005).

Uno de los factores de riesgo para la DLP en el LES es la presencia de Ac anti- lipoproteínas lipasa y de Ac anti-HDL o anti-apolipoproteína A1 (Reichlin M et. *Al Arthritis Rheum* 2002; Delgado AJ *Rheumatology* 2003). En los pacientes con LES también hay un aumento de los Ac anti-ox-LDL, que parecen estar asociados a mayor riesgo de ECV (López LR *Lupus* 2006). Parece que los anticuerpos IgG para ox-LDL promueven la captación de LDL por los macrófagos y así contribuyen a la formación de células de espuma (Tsimikas S et al. *Lipid Res* 2007).

Los Ac anti-Sm y RNP estaban presentes en el 40.8% de los pacientes con placa aterosclerótica y en el 60.2% de los pacientes sin placa ($p=0.009$), lo que podría considerarse un factor protector. También se relacionaban de forma negativa con la rigidez de la arteria carótida (Wilhelm AJ et al. *Int J Clin Rheumatol* 2012).

Los Ac contra las proteínas de estrés térmico (HSP) HSP60/65 son factores de riesgo para la aterogénesis ((1) Pockley AG et al. *Hypertension* 2000), mientras que los anticuerpos contra el HSP 70 parece ser un factor protector ((2) Pockley AG et al. *Hypertension* 2003). Sin embargo, no hay mucha evidencia de

la importante de estos Ac en la ECV en el LES ((2) Svenungsson E et al. Circulation 2001).

En un estudio prospectivo, Doria et al encontró que la presencia de Ac para el palmitoil-araquidonoil fosfocolina oxidado (ox-PAPC) se asoció con un mayor GIM carotídeo (Doria A et al. Ann Rheum Dis 2003).

Los Ac contra las células endoteliales (aEC) se asocian a actividad del LES y a vasculitis, y promueven la activación endotelial (Carvalho D et al. Arthritis Rheum 1999). Sin embargo, no se ha asociado de forma significativa con la ECV en el LES ((1) Cederholm A et al. Rheum 2004).

La activación del complemento parece desempeñar también un papel importante en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis al estimular la activación de las células endoteliales y facilitar el reclutamiento en las zonas de inflamación ((2) Hansson GK et al. Circ Res 2002). Así, el complejo terminal del complemento C5b-9 induce la liberación temprana del MCP-1 y más tarde la liberación de IL-6 desde las células de la muscular lisa, promoviendo el acúmulo adicional de monocitos y perpetuando la inflamación (Viedt C et al. FASEB J 2000). También, el complejo inmune de la vía C1q inhibe la enzima 27 colesterol hidroxilasa. Esta enzima cataliza la hidroxilación del colesterol a 27 hidroxicolesterol, que es más soluble en agua y más fácil de retirar de la pared vascular. Este proceso contribuye al transporte inverso del colesterol y protege contra la acumulación de lípidos y el desarrollo de la placa aterosclerótica (Reiss AB J Lipid Res 2001). Finalmente, los complejos circulantes estimulan a las células endoteliales para expresar moléculas de adhesión (VCAM-1), que promueven el reclutamiento de monocitos a la pared vascular (Janssen BA et al. Br J Rheumatol 1994).

En las placas de ateroma se ha encontrado también *Chlamydia pneumoniae*. Los títulos elevados de Ac frente a *C. pneumoniae* se han relacionado con la gravedad de enfermedad aterosclerótica (Thiagarajan P et al. *Circulation* 2001).

Metabólicos:

Ácido úrico: el ácido úrico es un producto de degradación de las purinas. El objetivo de este estudio fue establecer la posible asociación entre el ácido úrico y la presencia de rigidez arterial y marcadores de inflamación en mujeres con LES sin evidencia clínica de ECV aterosclerótica. Se demostró una asociación significativa entre los niveles séricos de ácido úrico y la VOP. La correlación entre los niveles de ácido úrico y el índice de daño SDI siguieron siendo significativos aún ajustando por edad y duración de la enfermedad. En la regresión lineal, la duración de la enfermedad, el colesterol, la creatinina y la homocisteína se asociaron independientemente con los niveles de ácido úrico ((4) Sabio JM et al. *Lupus* 2010).

Fibrinógeno: es una glicoproteína producida por el hígado que, a parte de un papel procoagulante, es mediador de fenómenos inflamatorios (Davalos D et al. *In Semin Immunopathol* 2012; Páramo JA et al. *Med Clín (Barc)* 2005), y parece constituir un marcador de aterosclerosis, relacionándose con ECV (Danesh J et al. *Jama* 2005; Stec JJ *Circulation* 2000; Stefanadi E et al. *Curr Med Chem* 2010). En distintos estudios se han encontrado niveles elevados de fibrinógeno en pacientes con LES (Ames PR et al. *J Rheumatol* 2000; Karadag O et al. *Clinical rheumatology* 2007).

Homocisteína: la homocisteína es un aminoácido derivado de la desmetilación de la metionina en la dieta. Si bien es cierto que en algunos estudios no se encontró asociación entre la homocisteína y las ECV y en otros se perdió la asociación cuando se consideraron FRCVT como el tabaquismo (Lazzerini PE et al. Lupus 2007), en general se considera un factor de riesgo para la aterosclerosis en la población general y también para los pacientes con LES (Wilhelm AJ et al. Int J Clin Rheumatol 2012). En el estudio de Roman et al, sólo el 10.7% de los pacientes con LES tenían niveles de homocisteína mayores a 12 μ moles/litro. Sin embargo, los pacientes en el tercil superior (≥ 7.9 μ moles/litro) tenían una mayor tasa de progresión de la placa carotídea (56%) en comparación con el 16.2% del tercil más bajo. Eso podría significar que niveles incluso por debajo del límite de la normalidad podrían ser suficientes para aumentar la prevalencia de placa de ateroma ((1) Roman MJ et al. N Engl J Med 2003). En este estudio, la homocisteína mayor de 14.1 mmol/l fue un factor de riesgo independiente para el IAM y el ACV en pacientes con LES ((5) Petri M et al. Lancet 1996).

La hiperhomocisteinemia también puede aumentar los niveles plasmáticos de ox-LDL, que están implicadas en la inhibición lipídica de la capa vascular media-íntima (Bassi N et al. Autoimmun Rev 2007).

Posiblemente en relación a todos esos factores descritos previamente, los niveles de homocisteína se han relacionado con los niveles de PAS e HTA en mujeres con LES ((5) Sabio JM et al. Arthritis Care Res 2014).

El tratamiento de la hiperhomocisteinemia no reduce el riesgo de IAM, ACV o mortalidad. Sin embargo, podría recomendarse en los pacientes con

LES debido a que es una terapia sencilla, eficaz y segura (Martí-Carvajal AJ et al. Cochrane Database Syst Rev 2013).

Vitamina D:

El déficit de vitamina D se ha asociado con el aumento de ECV (Reynolds JA et al. Rheumatology 2012) y aterosclerosis subclínica (Ravenell RL et al. Am J Med Sci 2012). Así, se relaciona con el ACV (Poole KES et al. Stroke 2006), IAM, ICC, enfermedad arterial periférica, HTA, DM2, hipertrigliceridemia, obesidad y SM.

En este estudio se trató establecer una asociación entre los niveles de vitamina D y factores de riesgo cardiovascular en mujeres con LES. El déficit de vitamina D se asoció significativamente con una mayor PAD, LDL, lipoproteína A, fibrinógeno, HTA, DM2, SDI y SLEDAI. No se encontró una relación significativa entre la vitamina D y los eventos cardiovasculares, pero también es cierto que el número de eventos era bajo como para establecer una relación precisa (Wu PW et al. Arthritis Rheum 2009).

En este estudio, el déficit de vitamina D fue mayor en el grupo de pacientes con LES, pero no alcanzó la significación estadística. El análisis de regresión lineal mostró que en las mujeres con LES existía una relación inversa entre la vitamina D y los niveles de insulina, el índice HOMA-IR y el C4. Cuando se compararon los pacientes del primer cuartil (≤ 16 ng/ml) con los del cuarto cuartil (≥ 25 ng/ml), los primeros tienen niveles mayores de glucosa, insulina, HOMA-IR, C4 y SM. La VOP fue mayor en los pacientes del primer cuartil con respecto a los del cuarto cuartil ($p= 0.043$). En el análisis de regresión lineal, la edad, la PAS y la vitamina D se asociaron de forma independiente a la VOP ((6) Sabio JM et al. Lupus 2015).

En este estudio los investigadores trataron de establecer la relación entre el déficit de vitamina D y la actividad de la enfermedad. En 10 estudios de los 15 que se revisaron hubo una relación significativa entre el déficit de vitamina D y la actividad de la enfermedad, y en otros 5 no la hubo. Los 3 estudios con más pacientes (378, 290 y 181) revelan una fuerte asociación inversa entre los niveles de vitamina D y el SLEDAI ($p= 0.018$, $p= 0.001$ y $p= 0.001$) ((2) Sakthiswary R et al. PLoS One 2013).

Las indicaciones para el inicio del tratamiento de la osteoporosis se aplican a los pacientes con LES como a otros pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides y osteoporosis postmenopáusicas (Grossman JM et al. Arthritis Care Res 2010). Se recomienda unos niveles de 25-hidroxivitamina D de 30 ng/ml según la Endocrine Society y de 20 ng/ml según el Institute of Medicine (Fuleihan Gel-H et al. J Bone Miner Res 2015).

Genéticos:

En algunos estudios se ha examinado la hipótesis de que la variación genética contribuye a la presencia de aterosclerosis en los pacientes con LES. En este estudio se determinaron los genotipos de polimorfismos de un sólo nucleótido en 152 genes candidatos relacionados con el riesgo autoinmune, inflamatorio y cardiovascular en 125 pacientes con LES. A estos pacientes se les realizó la medición del calibre de la arteria coronaria por tomografía computerizada por haz de electrones. Estos 20 polimorfismos se asociaron con la presencia de CAC después del ajuste por edad, sexo y raza: el gen que codifica la proteína desintegrina y metaloproteínasa que contiene el dominio 33 (ADAM33), adiponectina (ADIPO33), quimiocina 5 ligando (CCL5), quimiocina

del receptor 7 (CCR7), el inhibidor B de la quinasa 4 dependiente de la ciclina (CDKN2B), el factor estimulador de colonias 1 (CSF1), la IL-4, la IL-12A, el receptor de la IL- 23, insulina, el factor regulador del interferón 5 (IRF5), MIF, dominio 4 de la subfamilia de proteínas de membrana 1 (MS4A1), prostaglandina endoperoxido sintasa 1 (PTGS1), receptor 22 de la proteína tirosina fosfatasa (PTPN22), resistina (RETN), selectina E (SELE), factor de necrosis de la superfamilia 4 (TNFSF4), osteoprotegerina (TNFRSF11B) y la VCAM1 ((1) Chung CP et al. *Lupus* 2014).

En otro estudio se evaluó la asociación entre 61 polimorfismos de un solo nucleótido y la enfermedad arterial coronaria. Las variantes alélicas rs925994 y rs10514610 del factor regulador del IFN 8 se asociaron con la presencia de placas carotídeas y con el aumento del GIM carotídea, así como con mayor riesgo de enfermedad coronaria (Dag L et al. *Circ Cardiovasc Genet* 2013).

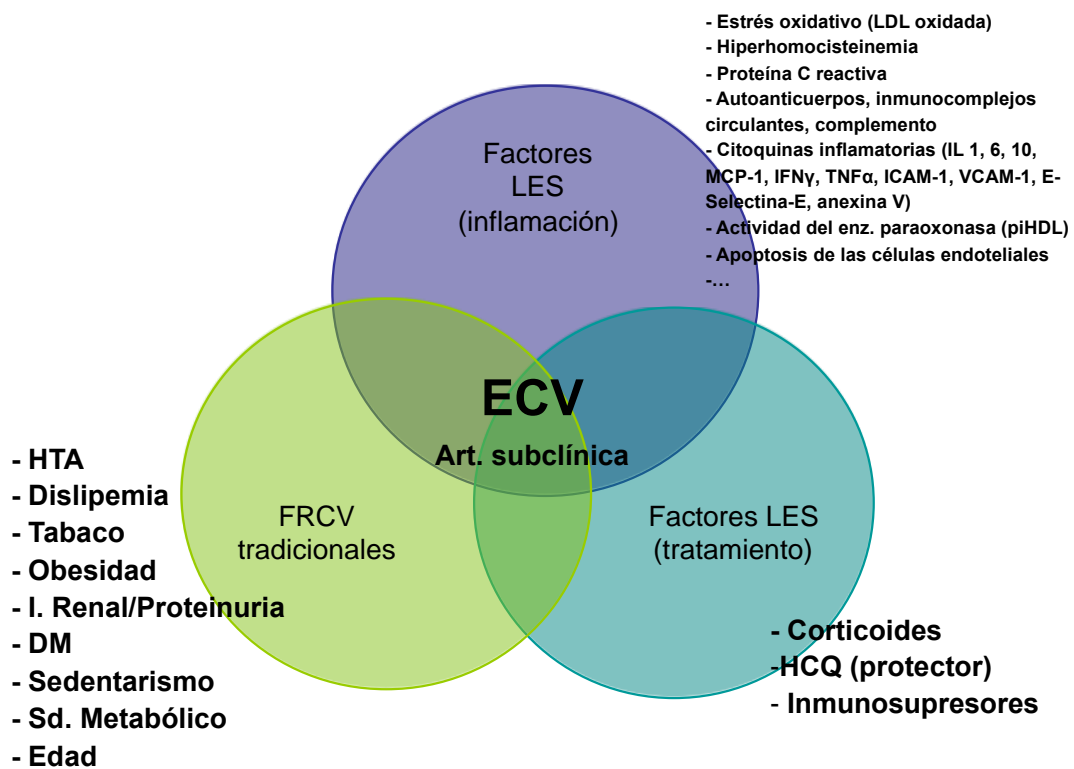
La metaloproteinasa-2 (MMP-2) es una endonucleasa que degrada el colágeno tipo IV, el principal componente estructural de las membranas basales. El polimorfismo MMP-2 G1575A afecta al nivel circulante de MMP-2. En este estudio, la presencia del alelo MMP-2 G1575A se asoció con el riesgo de desarrollar LES y ECV (Bahrehmand F et al. *Lupus* 2012).

En otro estudio se encontró una correlación significativa entre el polimorfismo 807 C/T de la glicoproteína plaquetaria Ia/IIa y la trombosis arterial. La coexistencia de los polimorfismos Ia / IIa 807 C / T y GP IIb /IIIa PIA1 / 2 aumentó el riesgo de trombosis arterial y se asoció con la presencia de placa carotídea (Jiménez S et al. *Ann Rheum Dis* 2008).

También se han estudiado el polimorfismo rs3136516 (A19911G) de la protrombina 2 para ver si se asociaba con el aumento de los niveles de

protrombina y con el riesgo de trombosis. El alelo rs3136516 G fue mayor en los casos que en los controles. El efecto pareció ser mayor en el caso de los pacientes con LES y eventos cardiovasculares que en el caso de los pacientes con LES sin eventos cardiovasculares (Yesim K et al. J Rheumatol 2011).

Figura 1. Factores que intervienen en el desarrollo de la aterosclerosis subclínica en el LES.



3.3. Métodos de medición de la enfermedad cardiovascular subclínica. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular subclínica en el lupus eritematoso sistémico.

La importancia de las técnicas diagnósticas es que permiten la detección de aterosclerosis subclínica que no puede ser predicha por la presencia o ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular, actividad de la enfermedad o tratamiento con corticoides. Por tanto, permiten identificar pacientes asintomáticos con un alto riesgo de sufrir un evento cardiovascular.

Ecografía carotídea:

El método más utilizado para la detección de aterosclerosis subclínica son los ultrasonidos. Las placas de ateroma se detectan hasta en el 17% y el 65% de los pacientes estudiados según las distintas series (Shoenfeld Y et al. Circulation 2005). Manzi et al encontraron placas focales de ateroclerosis en el 40% de 175 mujeres lúpicas estudiadas ((2) Manzi S et al. Arthritis Rheum 1999). Svenungsson et al realizaron mediciones en 26 pacientes con LES y ECV, 26 pacientes con LES sin ECV y 26 sujetos sanos como controles. Encontraron placas de ateroma en el 65% de los pacientes con LES y ECV, en el 38% de los pacientes con LES sin ECV y en el 11% de los controles sanos ((2) Svenungsson E et al. Circulation 2001). Roman et al realizaron un estudio con 197 paciente con LES y 197 controles sanos. Se encontró placas de ateroma en el 37% de los pacientes con LES y en el 15% de los controles ((1) Roman MJ et al. N Engl J Med 2003). Selzer et al realizaron un estudio con 214 pacientes con LES

sin ECV. Se encontraron placas de ateroma en el 32% de las pacientes ((2)

Selzer F et al. Arthritis Rheum 2004).

Tomografía computerizada por emisión de haz de electrones:

La tomografía por haz de electrones es una técnica de alta sensibilidad para la detección del depósito de calcio en las arterias. Algunos estudios en pacientes con LES han demostrado una mayor prevalencia de depósito de calcio anormal (definida como una puntuación de calcio > 0) en la aorta, arterias coronarias y arterias carótidas en comparación con controles pareados (Roldan P et al. Rheumatology 2014). Por ejemplo, hasta en el 40% de los pacientes con LES de este estudio tuvieron enfermedad arterial coronaria (Shoenfeld Y et al. Circulation 2005). Asanuma et al realiza un estudio con 65 pacientes con LES y 69 controles. Las puntuaciones del promedio de calcio coronario fueron de 68.9 ± 244.2 en los pacientes y 8.8 ± 41.8 en los controles ($p < 0.001$). La calcificación de la arteria coronaria estaba en el 31% de los pacientes frente al 9% de los controles ($p = 0.002$) (Asanuma Y et al. N Engl J Med 2003). En este estudio sobre pacientes con LES sin datos clínicos de enfermedad coronaria, se evidenció la presencia de CAC en el 28% de los pacientes (Manger K et al. Ann Rheum Dis 2003).

Gammagrafía de perfusión miocárdica:

En la cohorte de Toronto el 40% de los 130 pacientes estudiados tenían anomalías en el estudio. El 90.4% tenían anomalías reversibles, mientras que el 27% tenían defectos fijos, consistentes en necrosis miocárdica.

Estas anomalías se observaron en la distribución de los vasos epicárdicos sugestivas de enfermedad de pequeño vaso ((3) Bruce IN et al. J Rheumatol 2000). En estudios con pacientes con LES en los que se utiliza tecnecio-99 sestamibi, 18F- fluorodesoxiglucosa o 13N-amoniaco también se ha documentado la presencia de enfermedad arterial coronaria (Mavrogeni S et al. Int J Cardiol 2014). Hosenpud et al, en un estudio con gammagrafía con talio sobre 26 pacientes con LES, encontraron alteraciones segmentarias en la perfusión miocárdica en el 46% de los pacientes estudiados (Hosenpud JD et al. Am J Med 1984). Nikpour et al estudiaron a 122 mujeres con LES. El 37.7% de los pacientes tenían defectos de perfusión en la gammagrafía. El modelo de Cox estableció que los defectos de la perfusión tenían una fuerte asociación con los eventos cardiovasculares (HR, 13.0; IC 95%: 2.8– 60.1; p = 0.001), independientemente de los FRCVT (Nikpou M et al. Curr Rheumatol Rep 2009).

Ecocardiograma:

En este estudio los pacientes con LES tuvieron mayor prevalencia de aterosclerosis carotídea y de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) ((2) Roman MJ et al. Am J Cardiol 2001). En este estudio se intentó establecer la relación entre la rigidez de la arteria carotídea y la función del ventrículo izquierdo (VI). Los pacientes con LES presentaron una menor fracción de acortamiento del VI, fracción de eyección y velocidad media de acortamiento de la fibra circunferencial, reducción de la velocidad de flujo diastólico temprano mitral y velocidad temprana del tejido miocárdico diastólico, y menor tensión sistólica y diastólica de la pared libre del VI. El análisis multivariante reveló que la rigidez arterial carotídea fue un determinante independientemente significativo de la

masa del VI ($\beta = 0,52$, $p < 0,001$) (Cheong C et al. Rheumatol 2007). En este otro estudio el ecocardiograma mostró alteraciones en el 62% de los pacientes encontrados. En cuanto al VI, un 10% presentaron disminución de la fracción de eyección, un 14% alteraciones en la relajación, un 17% mostraron HVI y un 42% alteraciones de la contractilidad. También se encontraron alteraciones valvulares en el 56% de los pacientes, alteraciones en el pericardio en el 25.9% de los pacientes, hipertrofia del ventrículo derecho en el 1% de los pacientes, dilatación de la aurícula izquierda en el 10.5% de los pacientes y un 1% de dilatación de la aurícula derecha (Yu XH et al. J Clin Ultrasound 2011).

Angioresonancia magnética coronaria:

Esta técnica ha demostrado superioridad frente al ecocardiograma transesofágico para la detección de placas aórticas complejas en la aorta ascendente, cayado aórtico y aorta torácica descendente (Roldan P et al. Rheumatology 2014). En un estudio con 32 pacientes con LES con un NYHA I-II se evaluaron los distintos patrones de afectación miocárdica del LES, obteniendo datos precisos sobre miocarditis aguda, miocardiopatía dilatada, IAM, vasculitis y enfermedad valvular (Mavrogeni S et al. Int J Cardiol 2014). En este estudio con 33 pacientes con LES y 31 controles, los pacientes con LES tuvieron un deterioro miocárdico subclínico, medido como una reducción de la deformación longitudinal del VI, aumento en el miocardio en la señal T1 y alteración de la fracción de eyección del VI (Puntmann V et al. Circ Cardiovasc Imaging 2013).

Velocidad de onda de pulso:

La VOP proporciona una medición directa de la rigidez arterial. La onda de pulso generada en el VI se va retrasando a medida que se transmite a través del árbol arterial. El registro simultáneo de la presión en distintos puntos arteriales refleja un desfase temporal entre las ondas, que es progresivo proporcionalmente al alejamiento de los puntos hacia la periferia. La medición se realiza con dos transductores de presión desde el arco aórtico o carótida común a la arteria femoral común. De esta manera, se conoce el tiempo que necesita la onda de pulso para recorrer ese trayecto arterial determinado, resultando su velocidad. Esta velocidad de propagación constituye un índice de distensibilidad y rigidez arterial: mayor velocidad significa menor distensibilidad y mayor rigidez. La medida de la VOP carótida-femoral se realiza dividiendo la distancia (del punto carotídeo al punto femoral) entre el tiempo de tránsito (tiempo entre el inicio de las ondas de pulso en cada localización). Entonces $VOP = D \text{ (metros)} / \Delta t \text{ (segundos)}$. La VOP se calcula para cada latido y luego se promedian los valores obtenidos para varios ciclos cardíacos. Desde el punto de vista patológico, existen condiciones en las cuales la estructura de la pared arterial se modifica (fibrosis, ateromatosis, incremento de la capa muscular por hipertrofia, cambios funcionales del músculo liso) con la consecuente alteración de su distensibilidad. Los métodos de cuantificación de la VOP han permitido demostrar la relación entre el aumento de los valores de la VOP, la PA, la PP y la rigidez de la pared arterial, asociada con el incremento del riesgo cardiovascular (Bjarnegråd N et al. *Lupus* 2006; (1) Selzer F et al. *Hypertension* 2001; Yildiz M et al. *Kardiol Pol.* 2008).

En un estudio con 17.635 pacientes se trató de evaluar si la VOP mejoraba la predicción de eventos cardiovasculares más allá de los FRCVT. De todos estos participantes, un 10% tuvo un evento cardiovascular. Después de ajustarse por edad, sexo y los factores de riesgo convencionales, la VOP siguió siendo un predictor de la enfermedad coronaria y ACV. Los índices de reclasificación mostraron que la adición de la VOP mejoró la predicción del riesgo (hasta un 13% para el riesgo de ECV a los 10 años para pacientes de riesgo intermedio) para algunos subgrupos. Un aumento de 1m/s de la VOP se asoció con un aumento del riesgo del 7% para una persona de 60 años sin otros factores de riesgo cardiovasculares clásicos. De modo que la VOP puede permitir una mejor identificación de las poblaciones de alto riesgo que podrían beneficiarse de un manejo más agresivo de los factores de riesgo de ECV (Ben-Shlomo Y et al. J Am Coll Cardiol. 2014).

En algunos estudios se ha evaluado la utilidad de la VOP en pacientes con LES. Así, Yildiz et al en un estudio con 24 mujeres premenopáusicas con LES y 24 controles determinó que la VOP carótida-femoral fue significativamente mayor en las mujeres con LES (8.98 ± 2.05 vs 8.05 ± 0.94 m / s, $p = 0.04$) (Yildiz M et al. Kardiol Pol 2008). Bjarnegra et al en un estudio con 27 mujeres con LES y 27 controles demostraron que la VOP carotídeo-femoral era mayor en las mujeres con LES después de la corrección por la PAM y el IMC (Bjarnegrád N et al. Lupus 2006). Sabio et al determinaron en un estudio con 128 pacientes con LES que las personas con SM presentaban una VOP mayor en comparación con aquellas sin SM ((2) Sabio JM et al. J Rheumatol 2009).

4. HIPERTENSION ARTERIAL

4.1. Definición de hipertensión arterial.

La HTA es una de las principales causas tratables de morbimortalidad en ictus, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y enfermedad renal crónica (Chobanian AV et al. JAMA 2003; Lewington S et al. Lancet 2002; Mancia G et al. Rev Esp Cardiol 2013). De ahí que sea importante estratificar e identificar a los pacientes de alto riesgo que podrían obtener el máximo beneficio de un adecuado control de la PA.

Según las distintas series, la prevalencia de HTA en la población general oscila entre el 10-15% en las personas de 40-59 años y el 35-40% en las personas mayores de 60 años (Pereira M et al. J Hypertens 2009; Wolf Maier K et al. JAMA 2003).

La definición y clasificación de la HTA medida en la consulta se realiza según la guía de 2013 de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial y la Sociedad Europea de Cardiología (Mancia G et al. Rev Esp Cardiol 2013):

| CATEGORIA | TA SISTOLICA (mmHg) | | TA DIASTOLICA (mmHg) |
|-------------------------------|--------------------------------|-----|---------------------------------|
| Óptima | < 120 | y | < 80 |
| Normal | 120-129 | y/o | 80-84 |
| En el límite de la normalidad | 130-130 | y/o | 85-89 |
| Grado 1 de HTA | 140-159 | y/o | 90-99 |
| Grado 2 de HTA | 160-179 | y/o | 100-109 |
| Grado 3 de HTA | ≥ 180 | y/o | ≥ 110 |
| HTA sistólica aislada | ≥ 140 | y | < 90 |

4.2. Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular.

En un primer momento, el manejo de la HTA se centraba únicamente en los valores concretos de PA, pero actualmente se acepta la necesidad de prevenir los eventos cardiovasculares atendiendo a la evaluación del riesgo cardiovascular global. Esto permite establecer distintas estrategias de

tratamiento en función de los objetivos planteados para los distintos grupos de riesgo cardiovascular.

En la mayoría de los pacientes el cálculo del riesgo es fácil atendiendo a antecedentes previos de eventos cardiovasculares y a la presencia de FRCVT. Sin embargo, hay pacientes que no pueden ser incluidos en ninguno de estos grupos. Por ejemplo, el método SCORE, atendiendo a estudios sobre cohortes Europeas, permite calcular el riesgo de fallecer por una causa cardiovascular, no sólo de origen coronario, a los 10 años (Conroy RM et al. Eur Heart J 2003). Una de las limitaciones más importantes de este modelo es que la edad tiene un fuerte impacto en el cálculo global del riesgo, de tal forma que los adultos más jóvenes, especialmente mujeres jóvenes, es poco probable que alcancen un nivel de riesgo alto a pesar de contar con más de un factor de riesgo importante que aumenta el RR de un evento cardiovascular. Y es que el cálculo mediante esas ecuaciones clásicas infraestima el riesgo y no conlleva diferencias significativas en el manejo de los factores de riesgo, tal y como demuestra un estudio de cohortes publicado en el año 2009 por O'Neill et al. En este trabajo se analizó el impacto sobre el tratamiento de los pacientes con LES tras calcular su riesgo cardiovascular a 10 años. En aquellos con riesgo mayor del 7,5% se propuso una intervención. Sin embargo, el cálculo de estas puntuaciones de riesgo no alteró el tratamiento en el 96,5% de los casos. Los autores concluyen la necesidad de establecer escalas de riesgo que integren los FRCVT con aquellos relacionados con el propio LES (O'Neill SG et al. Rheumatology 2009).

Los datos derivados del estudio Framingham indican una mayor influencia de la PAS sobre la PAD en el desarrollo de eventos

cardiovasculares. Además, el riesgo aumenta de forma gradual con el aumento de la PA, aunque no alcance el rango de HTA (Lewington S et al. Lancet 2002). La PAM en la que aparecieron ECV en el estudio Framingham fue de 130/80. En un estudio en el que se comparaba pacientes normotensos (<120/80 mmHg), prehipertensos (120-139/80-89 mmHg) e hipertensos (\geq 140/90 mmHg), los pacientes prehipertensos presentaban mayor GIM carotídea y mayor HVI que los pacientes normotensos y los pacientes con HTA de bata blanca. Mientras que no hubo diferencias entre los pacientes prehipertensos y los hipertensos, y los pacientes prehipertensos y con HTA enmascarada. De modo que la prehipertensión se relaciona con aterosclerosis subclínica y lesión de órgano diana, posiblemente por favorecer un escenario proinflamatorio que contribuiría a la aterosclerosis acelerada (Manios et al. Stroke 2009). Además, los datos del mismo estudio indican que la PA tiende a agruparse con otros factores de riesgo importantes, como la obesidad, la DLP, la intolerancia a la glucosa y la HVI. Menos del 20% de la HTA ocurre en ausencia de estos factores de riesgo. Este dato es importante porque el riesgo de una ECV en los pacientes hipertensos aumenta en proporción a la carga de otros factores de riesgo asociados. Entre las personas con una PA elevada, alrededor del 30% de los eventos en hombres y del 70% en mujeres se atribuyen a grupos de 2 ó más factores adicionales (Kannel W. Am J Hypertens 2000). En este estudio sobre la HTA como factor de riesgo cardiovascular en pacientes jóvenes, la tasa de mortalidad fue 2 veces mayor en pacientes con HTA aislada que en los normotensos. Sin embargo, esta tasa aumentaba 5 veces cuando aparecían 1 ó 2 factores de riesgo cardiovascular, y en 15 veces cuando había 3 ó más factores. Las tasas de supervivencia disminuyen cuando la HTA se asocia a

otros factores de riesgo (Thomas F et al. Hypertension 2001). Por otro lado, un descenso en la PAS de 10 mmHg se asoció con un 30% de menor riesgo de muerte cardiovascular (Britton K et al. Eur J Heart Fail 2009).

Así, el riesgo cardiovascular global puede clasificarse actualmente valiéndose del esquema propuesto por la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología en su guía de 2013 (Mancia G et al. Rev Esp Cardiol 2013):

| Otros factores de riesgo, daño de órgano diana asintomático, o enfermedad | PA en el límite de la normalidad | HTA grado 1 | HTA grado 2 | HTA grado 3 |
|--|----------------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|
| Sin otros factores | | Bajo riesgo | Moderado riesgo | Alto riesgo |
| 1 ó 2 factores | Bajo riesgo | Moderado riesgo | Moderado a alto riesgo | Alto riesgo |
| ≥ 3 factores | Bajo a moderado riesgo | Moderado riesgo | Moderado riesgo | Alto riesgo |
| Daño de órgano diana, enfermedad hepática crónica o diabetes | Moderado a alto riesgo | Alto riesgo | Alto riesgo | Alto a muy alto riesgo |
| Enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática crónica estadio ≥ 4 o diabetes con lesión de órgano | Muy alto riesgo | Muy alto riesgo | Muy alto riesgo | Muy alto riesgo |

4.3. Hipertensión arterial y lupus eritematoso sistémico.

Algunos estudios revelan la alta prevalencia de HTA en pacientes con LES. En el estudio de Rahman et al sobre la cohorte Hopkin, la prevalencia fue del 50% (Rahman P et al. J Rheumatol 1999). En el estudio de Petri et al, el 39% de los pacientes con LES requirieron tratamiento con antihipertensivos ((6) Petri M et al. Am J Med 1992). En el estudio de Cervera et al sobre 1.000 pacientes europeos con LES, la prevalencia fue del 11.3% (Cervera R et al. Medicine 2003). En el estudio con 160 pacientes de Sabio et al sobre la cohorte de pacientes seguidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS) del Hospital Virgen de las Nieves de Granada la prevalencia fue del 73% ((1) Sabio JM et al. Lupus 2008).

4.4. Etiopatogenia de la hipertensión arterial en el lupus eritematoso sistémico.

La PA es el producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica. La interacción de diversos sistemas induce cambios en ambos parámetros contribuyendo al desarrollo de HTA.

Papel renal:

En los pacientes con LES, la relación presión-natriuresis se altera, por lo que se requiere una presión más alta para excretar la misma cantidad de sodio. Esto da lugar a una vasoconstricción a nivel renal, con una disminución del flujo y de la tasa de filtración glomerular (TFG) (Nakano M et al. Ann Rheum Dis 1998). Por otro lado, modelos con ratones muestran un aumento de la lipocalina

asociada a la gelatinasa de neutrófilos, que es un marcador de lesión tubular proximal (Mishra J et al. J Am Soc Nephrol 2003). En cuanto al papel de la glomerulonefritis, el daño renal también podría inducir cambios en la hemodinámica renal.

Papel de la disfunción endotelial:

Como ya se ha visto en la parte de etiopatogenia en el LES, existen numerosos estudios que demuestran cómo la disfunción del endotelio vascular contribuye al desarrollo de aterosclerosis, que a su vez sería causa de HTA.

Papel del sistema endocrino:

Algunos estudios sugieren que el sistema renina- angiotensina- aldosterona está activado en los pacientes con LES (Metsarinne KP et al. Rheumatol Int 1992). También se observan niveles altos de endotelina I (Julkunen H et al. Ann Rheum Dis 1991).

Estrés oxidativo:

El estrés oxidativo contribuye al desarrollo de HTA al estar relacionado con la disfunción del endotelio vascular, el daño renal y el aumento de la reabsorción de sodio (Manning RD et al. Am J Nephrol 2005).

Factores metabólicos:

La obesidad, el SM y la DM2 son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal e HTA. Los pacientes con LES tienen mayor prevalencia de todos estos factores ((2) Bruce IN et al. *Arthritis Rheum* 2003; Parker B et al. *Ann Rheum Dis* 2013; (1) Sabio JM et al. *Lupus* 2008; (2) Sabio JM et al. *J Rheumatol* 2009). Además, algunas citoquinas proinflamatorias como la PCR, la IL-6 y el TFN α se asocian a la presencia de SM (Parker B et al. *Ann Rheum Dis* 2013; (2) Sabio JM et al. *J Rheumatol* 2009; Wisse BE et al. *J Am Soc Nephrol* 2004).

Utilizando datos del National Health and Nutrition Examination Survey se observa que un aumento de 1-DE (desviación estandar) de homocisteína se asocia con un aumento de la PAD y PAS de 0.5 y 0.7 mmHg respectivamente en hombres y de 0.7 y 1.2 mmHg en mujeres. Además, al comparar los quintiles más altos con los más bajos, las mujeres tuvieron un riesgo 3 veces mayor de HTA (IC95%: 1.7-5.4) y los hombres del doble (IC95%: 0.7-5.1) (Lim U et al. *Am J Epidemiol* 2002). El objetivo de este otro estudio fue establecer una asociación entre la homocisteína y la PAS y la HTA en pacientes con LES, así como su impacto sobre la rigidez arterial como un marcador de aterosclerosis subclínica. La homocisteína fue mayor en las mujeres con LES que en los controles. Las mujeres con LES que tenían hiperhomocisteinemia tenían mayor PAS y PAD, menor filtrado glomerular, niveles altos de triglicéridos, mayor duración de la enfermedad, mayor VOP y menor HDL. Además, la presencia de HTA y SM fue mayor en las pacientes con hiperhomocisteinemia. Las mujeres con LES hipertensas tenían niveles más altos de homocisteína que las normotensas. En el análisis de regresión multivariante, la homocisteína se asoció de forma independiente con la HTA, junto con el IMC y la dosis diaria

de prednisona. De modo que estos datos sugieren que la homocisteína puede tener un papel en la patogenia de la HTA en las pacientes con LES ((4) Sabio JM et al. Arthritis Care Res 2014).

Estrógenos:

Los estrógenos se han relacionado con la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF α y la IL-6, así como con el aumento de la adherencia de los leucocitos a las células endoteliales (Cid MC et al. J Clin Invest 1994; Cohen-Solal JF et al. Curr Top Microbiol Immunol 2006).

Inflamación:

La PA se correlaciona directamente con citocinas proinflamatorias en como el TNF α , la IL-6 y la PCR, todas ellas aumentadas en los pacientes con LES (Bautista LE et al. J Hum Hypertens 2005). El mecanismo por el que se contribuirían a la HTA serían promoviendo la disfunción endotelial, la producción de endotelina 1, el aumento del estrés oxidativo y la producción de resistencia a la insulina (Vaziri ND et al. Nat Clin Pract Nephrol 2006).

4.5. Medida ambulatoria de la presión arterial.

La medida de la PA puede realizarse en el momento de la consulta (PA en la consulta). Esto puede realizarse mediante auscultación o con esfigmomanómetros oscilométricos semiautomáticos. Sin embargo, se suelen obtener valores más elevados que los reales. Por ello se propone la medición

domiciliaria de la presión arterial, en la cual el paciente se realiza las mediciones en diversas horas a lo largo del día, obteniendo una mejor precisión de la presión arterial real y una aproximación sobre cómo está funcionando el tratamiento prescrito. Sin embargo, esto requiere que el paciente esté entrenado para la toma de la medición, las tomas son insuficientes y algo fundamental es que no se consigue una valoración de la presión arterial nocturna ((1) Parati G et al. J Hypertens 2010). En este aspecto, adquiere especial relevancia la Medición Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA). En él se aplica un tensiómetro digital programado para tomar la presión arterial cada 20-30 minutos a lo largo de 24 horas. Se instruye al paciente para que realice sus actividades habituales, excepto ejercicio intenso, y que durante el inflado del manguito mantenga el brazo inmóvil y no hable. Después, las mediciones se descargan en un ordenador y se procede al análisis de los resultados. Es importante que quede reflejado las horas de sueño y vigila, la toma de medicación y eventos que puedan influir en los resultados. Al menos el 70% de las mediciones durante el día y durante la noche deben ser satisfactorias. El MAPA permite la medición más precisa de la presión arterial durante las actividades diarias del periodo diurno y también durante el descanso nocturno, permitiendo establecer el patrón nocturno de presión arterial. Permite establecer el tipo de presión arterial (normotenso, hipertenso verdadero, hipertensión de bata blanca e hipertensión enmascarada). Otros datos que aporta son en relación a la variabilidad de la presión arterial, cargas tensionales, frecuencia cardiaca y su variabilidad, así como en la evaluación de la respuesta al tratamiento antihipertensivo (O'Brien E et al. J Hypertens 2014).

Todo ello es importante porque diversos estudios han demostrado que la HVI, los eventos cerebrovasculares, el GIM carotídeo y la proteinuria se correlacionan más estrechamente con la presión ambulatoria que con la de la consulta ((1) Boggia J et al. Hypertension 2013; Clement D et al. N Engl J Med 2003; Iwata S et al. Atherosclerosis . 2012; Krakoff L. Curr Atheroscler Rep 2013).

A su vez, PA ambulatoria predice los eventos cardiovasculares mejor que la presión arterial en la consulta. Algunos estudios han demostrado una mejor predicción del riesgo cardiovascular de la presión arterial nocturna con respecto a la diurna y hay evidencia que el patrón no dipper se relaciona más con los eventos cardiovasculares, así como la variabilidad de la presión arterial (Pickering TG et al. N Engl J Med 2006). En este estudio el MAPA fue un predictor de mortalidad total y cardiovascular más importante que el filtrado glomerular. El MAPA añade un riesgo de 0.35% para la mortalidad cardiovascular total, 1.17% para la mortalidad cardíaca y 1% para la mortalidad por ictus al riesgo explicado por el sexo, edad, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol, ECV previas, DM2 y tratamiento antihipertensivo ((1) Boggia et al. Hypertension 2013; (2) Boggia J et al. Hypertension 2011). En otro estudio los pacientes con lesiones cerebrovasculares silentes tuvieron valores mayores de PA medidas en el domicilio o por MAPA, pero no en la consulta. De los valores de PAS medido por MAPA, el valor de la PAS nocturna fue el valor que más se asoció con el riesgo de lesiones cerebrovasculares silentes. Los pacientes con aterosclerosis carotídea tuvieron mayor PAS en el domicilio y medida por MAPA, pero no en la consulta. La variabilidad de la PAS nocturna también se relacionó con aterosclerosis carotídea ((1) Hara A et al. Hypertension 2012).

Valores umbrales de referencia de la MAPA

Valoración de normalidad de la PA en MAPA ((2) Parati G et al. J

Hypertens 2008):

| | PAS/PAD diurna, mmHg | | PAS/PAD nocturna, mmHg |
|--|---------------------------------|-----|-----------------------------------|
| Normotensión | < 135/85 | y | < 120/70 |
| HTA | ≥ 135/85 | y/o | ≥ 120/70 |
| HTA diurna aislada | ≥ 135/85 | y | < 120/70 |
| HTA nocturna aislada | < 135/85 | y | ≥ 120/70 |
| HTA diurna y nocturna mantenida | ≥ 135/85 | y | ≥ 120/70 |
| HTA nocturna | Cualquiera. | y | ≥ 120/70 |

Papel del ciclo sueño- vigilia. Patrones nocturnos e implicaciones de riesgo cardiovascular.

En la mayoría de los individuos, la PA presenta un aumento matutino, un pequeño valle post-prandial y un descenso más profundo durante el descanso nocturno.

Se considera normal la reducción de los valores de la presión arterial sistólica y/o diastólica entre un 10-20% respecto al periodo diurno. Descripción de los patrones nocturnos ((2) Parati G et al. J Hypertens 2008):

| | | |
|----------------|--|-----------------------|
| Descenso > 10% | 10-20% | DIPPER |
| | > 20 % | DIPPER EXTREMO |
| Descenso < 10% | 0- 10% | NO DIPPER |
| | Valores superior al periodo de actividad | RISER |

Los patrones nocturnos alterados se relacionan con aterosclerosis subclínica y ECV. Shimada et al demostraron un aumento significativo en la HVI en pacientes no dipper en comparación con los dippers (Shimada K et al. Blood Press Monit 1997). Además, la excreción de albúmina urinaria es significativamente mayor que en los dippers (Bianchi S et al. Am J Hypertens 1994). Timio et al demostró que el patrón no dipper estaba estrechamente asociado con la ICC (Timio M et al. Clinical nephrology 1995). O'Brien et al halló que los sujetos hipertensos no dipper eran más propensos a sufrir un ACV que los dipper (O'Brien E et al. Lancet 1988). En el estudio prospectivo de Verdecchia et al,

los pacientes hipertensos no dipper experimentaron casi tres veces más ECV que los dipper (Verdecchia P et al. Hypertension 1994). Staessen et al informó que los no-dippers experimentaron una mayor incidencia de ACV e IAM que los dippers (Staessen JA et al. Jama 1999). También sugirió que la PA nocturna es el mejor predictor de riesgo de ACV e IAM. Ingelsson et al demostró que un patrón no dipper y el aumento de la PAD nocturna son predictoros de incidencia de ICC en los ancianos (Ingelsson E et al. JAMA 2006). En el estudio de Kario et al, los pacientes riser tuvieron mayor incidencia de ACV que los pacientes dippers ((1) Kario K et al. Hypertension 2001). En el estudio OPERA el patrón no dipper se relacionó con un mayor GIM carotídea tras ajustar por edad, sexo, tabaquismo, colesterol, PAS en la consulta o uso de fármacos antihipertensivos (Vasunta R et al. Am J Hypertens 2012). En el estudio de Salvetti et al, el patrón no dipper se relacionó con el GIM carotídea, incluso tras ajustar por edad, sexo, tabaquismo, glucosa y colesterol (Salvetti M et al J Hum Hypertens 2001). Hansen et al, en una revisión constata que la PA nocturna es un factor predictivo más fuerte desde el punto de vista cardiovascular que la PA diurna (Hansen TW et al. Hypertension 2011). Känel et al estableció una relación entre el patrón no dipper y las moléculas relacionadas con disfunción endotelial y aterosclerosis, y propuso que la disfunción endotelial y los cambios procoagulantes son mecanismos que relacionan el patrón no dipper con la aterosclerosis (Känel R et al. J Hypertens 2004). En el estudio Ohasama se observó un 35% más de riesgo de mortalidad cardiovascular por cada 5% de PA que no desciende por la noche (Ohkubo T et al. J Hypertens 2002). En el estudio Dublin se observa un RR de 1.12 por cada incremento de 10 mmHg en la presión arterial diurna y 1.21 para la nocturna. Se observa un riesgo de 1.02 por cada

incremento de 5 mmHg en la PAD diurna y de 1.09 en la nocturna. Por cada 10 mmHg en la PAM nocturna, el riesgo de mortalidad aumenta un 21% (Dolan E et al. Hypertension 2005).

La pregunta fundamental sería: ¿Remitir el estado no dipper reduce las complicaciones cardiovasculares? Algunos estudios han documentado la reducción de la albuminuria cuando la medicación se administra por la noche ((1) Hermida RC et al. Hypertension 2005; (2) Kario K et al. J Hypertens 2010). El estudio MAPEC se diseñó para investigar si la normalización del perfil circadiano de la PA hacia un patrón más equilibrado mediante estrategias cronoterapéuticas reducía el riesgo cardiovascular. El grupo de pacientes que tomaba uno o más medicamentos por la noche consiguió un mejor control de la PA nocturna y diurna. En el total de los 5 años de seguimiento, se produjeron 255 eventos cardiovasculares. En las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se detectó una diferencia significativa en la supervivencia libre de eventos (log-rank 54.0, $p < .001$) en el grupo de pacientes que tomaba uno o más fármacos por la noche. Las muertes totales fueron significativamente más frecuentes entre los sujetos que tomaron todos sus medicamentos por la mañana, fundamentalmente por una mayor mortalidad por causa cardiovascular ($p = 0.008$). Por otro lado, el RR de eventos cardiovasculares (IAM, ACV isquémico y ACV hemorrágico) fue menor en los pacientes que tomaban al menos un fármaco por la noche. La PAM nocturna fue el único parámetro que se asoció a la supervivencia tras ajustar por el modelo de Cox ((5) Hermida RC et al. Chronobiol Int 2010).

Tipo de HTA: normotenso, HTA verdadera, HTA de bata blanca, HTA enmascarada. Implicaciones pronósticas.

La persona normotensa se define como aquella persona con unos niveles normales de PA medidas en consulta y con MAPA, según los valores que hemos definido previamente. El hipertenso verdadero se define como aquella persona con unos niveles patológicos tanto en consulta como en MAPA según el mismo criterio.

La HTA de bata blanca se define como una persona con cifras de PA elevadas en la consulta con cifras normales de PA domiciliaria o por MAPA. Se da en el 15% de la población general y podría explicar hasta un tercio de los sujetos en que se diagnostica finalmente HTA. Es difícil saber en qué pacientes de los que se detecta HTA en la consulta hay un fenómeno de "bata blanca". En este estudio la prevalencia de HTA mantenida en pacientes con sospecha de HTA de bata blanca fue del 48.3%. En el análisis multivariante, el sexo masculino, la edad mayor a 35 años, el tabaquismo y la PAS mayor de 145 mmHg tomada en la consulta fueron predictores de HTA mantenida ((7) Sabio JM et al. Lupus 2001).

En cualquier caso debe sospecharse cuando la PAS en la consulta sea de 140/90 mmHg o más en al menos 3 ocasiones, con al menos dos mediciones de menos de 140/90 mmHg en entornos no clínicos, además de haber ausencia de lesión de órgano diana.

La HTA enmascarada se define como sujetos con una PA normal en la consulta que tienen valores elevados de PA ambulatoria o domiciliaria.

En The International Database of Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDACO), la prevalencia de HTA enmascarada fue del 13.4%. En the International Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO), la prevalencia de HTA enmascarada aumenta de un 5% a un 18.4% y un 30.3% en participantes con PA medida en la consulta óptima (<120/80), normal (120-129/80-84) y normal-alta (130-139/85-89) respectivamente. Tanto la HTA de bata blanca como la enmascarada se asocian a ECV y a enfermedad arterial subclínica. En este estudio los pacientes con HTA de bata blanca tienen un GIM carotídea similar a los normotensos, pero es un predictor significativo para el desarrollo de HTA y aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular a los 6 años ((1) Stergiou GS et al. Hypertension 2014).

En este estudio sobre la HTA de bata blanca, se comparó pacientes con HTA, HTA de bata blanca y normotensos. Se determina una disfunción diastólica ventricular alterada en los pacientes con HTA de bata blanca. El coeficiente de distensibilidad de la arteria carótida también fue menor en los pacientes hipertensos y con HTA de bata blanca que en los normotensos. En otros estudios, la HTA de bata blanca también se ha relacionado con hipertrofia de VI, enfermedad cardiovascular y otras alteraciones como la aparición de microalbuminuria (Glen G et al. Lancet 1996).

En el estudio Ohasama se estudió la relación entre la aterosclerosis subclínica medida por el GIM carotídea con ecografía doppler y la presencia de HTA de bata blanca, HTA enmascarada e HTA. El GIM carotídea fue mayor en los pacientes con HTA y con HTA enmascarada que en aquellos con HTA de

bata blanca y normotensos, y mayor entre los sujetos con HTA de bata blanca que entre los normotensos ((2) Hara A et al. J Hypertens 2007).

En este estudio la HTA enmascarada se relaciona con HVI, aumento de la VOP y mayor GIM carotídea (Hänninen MR et al. J Hypertens 2013; (2) Hara A et al. J Hypertens 2007; Sega R et al. Circulation 2001). Además, estos pacientes tienen mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular en comparación con las personas normotensas.

En este estudio (metanálisis de 12 estudios) para evaluar la asociación de la HTA enmascarada con la HVI, el índice de masa ventricular aumenta desde los pacientes normotensos a los pacientes con HTA enmascarada, y de mayor forma a pacientes con HTA. El sexo masculino, la PA alta en la consulta, el sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo, el alcohol y la edad fueron las principales variables asociadas a la HTA enmascarada (Cuspidi C et al. Am J Hypertens 2015).

Otros datos: importancia de las cargas tensionales, frecuencia cardiaca, presión de pulso, variabilidad.

Carga tensional:

Es el porcentaje de tomas que superan los valores de la normalidad. No deben superar el 30%. La carga tensional se relaciona con aterosclerosis carotídea, HVI y microalbuminuria, aunque no es independiente del nivel de PA ((1) Li Y et al. Hypertension 2014; (1) White WB. J Hypertens Suppl 1991; Zachariah PK et al. Am J Hypertens 1993).

Variabilidad de la presión arterial:

La variabilidad de la PA se cuantifica como la DE de las lecturas de PA evaluadas durante una determinada actividad o período de tiempo. Sería la dispersión de medidas en relación a la media.

La variabilidad de la PA se asocia a aterosclerosis carotídea, ya que provoca una alteración del flujo sanguíneo que puede llevar al daño de los vasos, la formación de trombos y la rotura de placas de ateroma.

En este estudio la variabilidad de la PAS, en 24h, diurna y nocturna se relaciona con la presencia de placa carotídea (Iwata S et al. Atherosclerosis 2012).

En el estudio OPERA, la variabilidad de la PAS nocturna se relacionó con el GIM carotídea (Vasunta R et al. Hypertens 2012).

En este estudio la variabilidad de la PA se relaciona de forma independiente de la edad y la PA con el GIM carotídea, pero no con la hipertrofia de ventrículo izquierdo ((3) Roman MJ et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001).

Presión de pulso:

La PP se define como la diferencia entre la PAS y la PAD, se expresa en mmHg y se considera un indicador de la distensibilidad arterial. No se han establecido unos valores de normalidad para la PP, aunque se recomienda unas cifras entorno a 50-55mmHg. Sin embargo, en algunos estudios, por cada aumento de 10 mmHg en la PP, hay un aumento del 23% en el riesgo de aterosclerosis medida por GIM carotídea y un 31% de aterosclerosis compleja (Agmon Y et al. Circulation 2000). En otros estudios, como los de Benetos et al y Madhavan et al, la presión de PP se relacionó con la mortalidad total,

cardiovascular y de origen cardíaco (Benetos A et al. Hypertension 1998; Madhavan S et al Hypertension 1994).

Frecuencia cardíaca y su variabilidad:

En este estudio cada incremento de 10 lpm significa un aumento del 20% en la mortalidad total y un 14% en mortalidad cardiovascular (Känel R et al J Hypertens 2004).

Importancias en el tratamiento: cronoterapia

Los cambios en la PA ambulatoria presentan ventajas en cuanto a evaluar la duración de la acción del fármaco y a los efectos sobre la PA durante la noche.

El estudio “Monitoreo Ambulatorio de la presión arterial para la Predicción de Eventos Cardiovasculares” fue diseñado para investigar si el tratamiento de al menos un fármaco antes de acostarse ejerce un mejor control de la PA y de la reducción de ECV que todo el tratamiento por la mañana. La disminución de la PAS y PAD durante la noche fue mayor en el régimen de tratamiento por la noche. De modo que en el régimen de noche, el patrón no dipper fue menor con respecto al régimen diurno. La tasa de eventos cardiovasculares en el grupo de la noche fue menor que en el de mañana. El régimen de tratamiento a la hora de acostarse mostró una incidencia significativamente menor de muerte cardiovascular, muerte no cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales que los pacientes normotensos. En el régimen diurno, la tasa de ECV fue similar para todos los regímenes. Sólo el

uso de BB (b- bloqueantes) mostró un ligero aumento del riesgo, aunque no significativo. En el régimen con al menos un fármaco por la noche, los pacientes que ingerían un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) tenían significativamente menor riesgo que los pacientes que ingerían otro medicamento. También se comparó el mismo fármaco tomado por la mañana y por la noche. La misma clase de medicamento tomado por la noche se asoció con un número más bajo de ECV en comparación con su toma por la mañana. La tasa de eventos también fue mayor en los pacientes que no tomaban un ARAII. En este estudio el principal predictor libre de eventos fue la reducción de la media de la PAS nocturna ((3) Hermida R et al. Chronobiology International 2013).

En cuanto al tratamiento en función de los patrones nocturnos, en el paciente dipper, se requiere un descenso de la PA homogéneo en la misma cantidad a lo largo de las 24h. Los sujetos no dipper, requerirían una reducción de la PA durante las 24h, aunque en una medida diferente durante el día y la noche. Un dipper extremo requeriría un control de la PA con un tratamiento eficiente para la PA diurna. En el paciente riser requiere invertir el patrón nocturno, descendiendo la PA nocturna mucho más que la diurna. En este contexto, se pueden obtener ventajas del tratamiento basado en la cronoterapia ((4) Hermida R et al Adv Drug Deliv Rev 2007).

4.6. Medida de la presión arterial y lupus eritematoso sistémico.

En la literatura sólo encontramos un estudio con 24 pacientes con LES a los que se realiza una MAPA para evaluar la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica y su relación con factores de riesgo cardiovascular. De los 24 pacientes estudiados, uno tenía HTA de bata blanca, dos pre hipertensión, uno HTA enmascarada y tres se diagnosticaron de HTA. Los pacientes con LES tenían mayor PA nocturna que los controles. Los pacientes hipertensos tenían una menor distensibilidad de la arteria carótida, mayor VOP y mayor HVI. En el análisis multivariante, la PAD fue predictor de la alteración en el índice carotídeo. La distensibilidad de la arteria carótida y la VOP se relacionaron con la PAS diurna y nocturna, y la carga tensional nocturna y diurna de la PAS. La HVI se relacionó con la PAS nocturna (Canpolat N et al. *Pediatr Nephrol* 2013).

II.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- El LES es una enfermedad inflamatoria crónica, que se caracteriza por el desarrollo de una aterosclerosis precoz y acelerada. La ECV de origen aterosclerótico constituye en la actualidad la principal causa de mortalidad en estos enfermos.
- La etiopatogenia de la aterosclerosis en el LES es compleja. Se considera que es consecuencia de la interacción de FRCVT, inflamación sistémica relacionada con la actividad de la enfermedad, factores inmunológicos, efectos adversos del tratamiento, en especial de los glucocorticoides y factores socioeconómicos, psicológicos y genéticos.
- La aterosclerosis es un proceso potencialmente reversible. Su diagnóstico precoz permite implementar medidas farmacológicas y de estilo de vida dirigidas a prevenir o enlentecer su desarrollo.
- La VOP es un método no invasivo que permite determinar la rigidez de la pared vascular y de las propiedades funcionales de las arterias, constituyendo un marcador indirecto de aterosclerosis precoz (subclínica) generalizada.
- Entre los FRCVT más importantes implicados en la aterosclerosis del LES se encuentra la HTA, el cual es un factor modificable.

- Los pacientes con LES tienen una mayor prevalencia de HTA que la población general.
- La MAPA tiene un valor pronóstico mayor que la PA clínica. Diversos estudios han demostrado que la HVI, los eventos cerebrovasculares, el GIM carotídea y la proteinuria se correlacionan más estrechamente con la MAPA que con la PA medida en la consulta.
- Además, la MAPA aporta información adicional respecto a la PA determinada en consulta como son: datos sobre la PA nocturna, patrones nocturnos de PA y carga tensional, todos ellos relacionados con ECV.
- La PA nocturna es un predictor de riesgo cardiovascular más fuerte que la diurna. Con respecto al patrón de inmersión nocturno, los eventos cardiovasculares son mayores en las pacientes que tienen una menor inmersión por la noche que los que tienen mayor inmersión.
- Los estudios realizados sobre la PA nocturna y los patrones de PA en los pacientes con LES son casi inexistentes.
- Por todo ello, consideramos que es interesante estudiar los patrones nocturnos de la PA de los pacientes con LES y su posible asociación con la presencia de aterosclerosis subclínica medida mediante VOP.

III.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

I.- HIPÓTESIS

Los pacientes con LES tienen un patrón de PA nocturno alterado, el cual favorece el desarrollo de aterosclerosis subclínica.

II.- OBJETIVOS

Generales

Determinar la asociación entre la HTA nocturna y el patrón no dipper con la presencia de aterosclerosis subclínica medida mediante VOP.

Específicos

- Determinar qué factores clínicos (relacionados con el LES), analíticos (parámetros cardiometabólicos, inflamatorios e inmunológicos) y de tratamiento se asocian de forma independiente con la HTA nocturna y el patrón arterial no-dipper.
- Calcular el índice de concordancia entre la presión PA determinada mediante MAPA y la medida en consulta.
- Comparar la PA diurna, nocturna y de 24h de los pacientes con LES respecto a los controles.
- Comparar la carga tensional de las pacientes lúpicas respecto a los controles.
- Establecer la prevalencia de patrones dipper, no dipper y riser en las pacientes con LES respecto a los controles
- Comparar la prevalencia de HTA verdadera, enmascarada y de bata blanca entre pacientes con LES y controles

IV.- PACIENTES Y MÉTODOS

1. DESCRIPCIÓN DE PACIENTES Y CONTROLES.

El estudio englobó a 70 mujeres diagnosticadas de LES que estaban en seguimiento por la UEAS del Hospital Universitario Virgen de Las Nieves de Granada. El número de pacientes con LES seguidos en esta consulta es de 268. Se seleccionaron a 65 mujeres como grupo control de características demográficas similares, procedentes del personal del hospital, conocidas y familiares de los enfermos e investigadores.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Pacientes mujeres de entre 18 y 60 años diagnosticadas de LES, que cumplieron al menos 4 criterios de la ACR, con al menos 1 año de seguimiento en la UEAS del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes sin plena posesión de sus facultades mentales.
2. Pacientes con enfermedades sistémicas inflamatorias, distintas del LES, o con signos o síntomas de infección activa a cualquier nivel.
3. Mujeres embarazadas.
4. IMC mayor de 40.

5. Pacientes con menos de un año de seguimiento en la Unidad.
6. Pacientes que no dieran su consentimiento informado.

3. MÉTODOS.

3.1. Hoja de información y consentimiento informado.

A todos los participantes incluidos en el estudio les fueron entregados los siguientes documentos:

a) Hoja de información (ANEXOS 3 y 4):

Donde se explicó de forma resumida los conocimientos actuales sobre la relación entre el LES y la HTA, y su importancia como factor de riesgo cardiovascular. Así como los beneficios derivados de un diagnóstico precoz. También se explicó pormenorizadamente en qué consistía el estudio y las pruebas a las que iban a ser sometidas, así como los riesgos que ello conllevaba. Se incluyó así mismo el compromiso de confidencialidad y protección de los datos obtenidos, los cuales serían únicamente utilizados con el fin de alcanzar los objetivos del estudio.

b) Consentimiento informado (ANEXO 5):

A través del mismo, el paciente, considerándose bien informado y libre para tomar una decisión, aceptó ser incluido en el estudio.

3.2. Variables recogidas.

3.2.1. Datos demográficos.

Nombre, género, raza y edad. También se consideró el nivel educacional, otorgando 1 a las personas sin estudios, 2 a las personas con nivel EGB/ESO/FP y 3 a las personas con estudios superiores.

3.2.2. Medidas antropométricas.

Se midieron el **peso** (Kg); la **altura** (cm); la **cintura** (cm), que se obtuvieron con la persona de pie y después de haber expulsado el aire, colocando la cinta métrica en el punto medio situado entre la cresta iliaca y la última costilla. Un valor por encima de 88 cm en mujeres y de 102 en hombres es considerado en la actualidad factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares. Por último, se calculó el **Índice de masa corporal**.

$$\text{IMC: peso (kg)/altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Se utilizó como parámetro para evaluar el estado nutricional, de acuerdo con los valores propuestos por la Organización Mundial de la Salud:

| CLASIFICACION | IMC | |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Principal punto de corte | Punto de corte adicional |
| DESNUTRICIÓN | < 18.5 | < 18.5 |
| Desnutrición Severa | < 16 | < 16 |
| Desnutrición Moderada | 16-16.99 | 16-16.99 |
| Desnutrición Grave | 17-18.49 | 17-18.49 |
| NORMAL | 18.5-24.99 | 18.5-22.99 |
| | | 23-24.99 |
| SOBREPESO | ≥ 25 | ≥ 25 |
| Pre OBESIDAD | 25-29.99 | 25-27.49 |
| | | 27.5-29.99 |
| OBESIDAD | ≥ 30 | ≥ 30 |
| Obesidad grado 1 | 30-34.99 | 30-32.49 |
| | | 32.5-34.99 |
| Obesidad grado 2 | 35-39.99 | 35-37.49 |
| | | 37.5-39.99 |
| Obesidad grado 3 | ≥ 40 | ≥ 40 |

Clasificación IMC según la OMS.

3.2.3. Datos clínicos.

Criterios de la ACR de clasificación del LES:

Según el Colegio Americano de Reumatología de 1997 para poder clasificar de LES a un paciente es necesaria la presencia, en algún momento durante el curso evolutivo de la enfermedad, de 4 o más de estos criterios.

También se recogió el año de diagnóstico del LES y tiempo de evolución de la enfermedad en años, y los órganos y sistemas afectados (cutáneo-mucoso, fotosensibilidad, músculo-esquelético, hematológico, serositis, neurológico, renal).

Actividad de la enfermedad lúpica (ANEXO 6):

Valorada a través del índice SLEDAI, tiene en cuenta la presencia de diversas alteraciones clínicas y analíticas presentes en el día de la visita ó 10 días antes, que van puntuando hasta obtenerse un valor entre 0 y 105, siendo la cifra resultante directamente proporcional al grado de actividad lúpica.

Índice de actividad SLAQ (ANEXO 7):

Se trata de un cuestionario realizado por el paciente para evaluar la actividad de la enfermedad durante los últimos 3 meses y mide la actividad de LES desde la perspectiva del propio paciente. Está compuesto por una valoración de 24 síntomas (positivo sólo si está directamente relacionado con el LES y evaluados de 0 a 3 según la severidad), evaluación del brote (no brote, mínimo, moderado o severo) y evaluación de la actividad global de la enfermedad de 0 (no actividad) a 10 (máxima actividad). Existen 4 métodos

para puntuar este cuestionario: de forma análoga al SLAM (0-44), basado en la presencia o no de los 24 síntomas (número de positivos), presencia y severidad del brote de 0-3 y actividad de la enfermedad en una escala analógica visual de 0 a 10.

Daño corporal acumulado por la enfermedad lúpica (ANEXO 8):

Valorada a través del índice SDI. El daño se define como aquel cambio no reversible y no relacionado con un proceso inflamatorio activo, que debe ocurrir desde el inicio de la enfermedad, determinado por un facultativo y presente durante al menos 6 meses. Se adjudica 1 punto a cada afectación de órgano salvo que éstas aparezcan en más de una ocasión con una separación de al menos 6 meses (2 puntos) o se trate de una afectación renal en estadio terminal (3 puntos).

Tratamientos usados:

Se registraron los tratamientos que las participantes estaban tomando en el momento de la inclusión en el estudio. Para la actividad del LES: HCQ; dosis diaria de prednisona y acumulada en el año previo a la inclusión en el estudio; inmunosupresores (AZA, MTX, CTX, MFM); tratamientos biológicos; AINES; y cremas de protección solar. Antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), ARA II, antagonistas de los canales de calcio (ACC), BB, diuréticos. Hipolipemiantes (estatinas, fibratos, ácido omega 3, ácido nicotínico). Para la DM2 (antidiabéticos orales, insulina). Para la osteoporosis (vitamina D + calcio, bifosfonato, ranelato de estroncio).

Coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular:

1. Diabetes mellitus: cuando la glucemia plasmática ≥ 126 mg/dL en ayunas o glucemia plasmática ≥ 200 mg/dL a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa con 75 g o glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL en cualquier momento del día con síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) encontradas en al menos 2 ocasiones o estar en tratamiento antidiabético.
2. Dislipemia: si colesterol total ≥ 200 mg/dL o LDLc ≥ 115 mg/dL o Triglicéridos >150 mg/dL o HDLc mujeres < 46 mg/dL o cuando se encontraban en tratamiento hipolipemiante (estatinas, fibratos, ácido nicotínico u omega 3).
3. Enfermedad cardiovascular: IAM, Angina de pecho, Angioplastia o colocación de stent o by-pass, ACV isquémico (incluido el AIT), Enfermedad arterial periférica.
4. Fumador: cuando se era fumador actual o menos de 6 meses sin fumar.
5. Número de bebidas alcohólicas por semana.
7. Sedentarismo: **No sedentarismo**: ≥ 3 horas semanales de actividad física moderada o intensa (correr, montar en bicicleta, practicar algún deporte, ir a un gimnasio, etc) o andar rápido durante al menos 1 hora y al menos 5 días por semana. **Sedentarismo**: lo contrario.

8. Síndrome metabólico: según los criterios del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) de la International Diabetes Federation (IDF).

Presentar 3 ó más de los siguientes criterios:

| | Mujeres | Hombres |
|-----------------------------|---|--|
| Cintura | ≥ 88 cm | ≥ 102 cm |
| Glucemia | ≥ 100 mg/dl o en tratamiento | ≥ 100 mg/dl o en tratamiento |
| Triglicéridos | ≥ 150 mg/dl o en tratamiento | ≥ 150 mg/dl o en tratamiento |
| HDL colesterol | < 50 mg/dl | <40 mg/dl |
| Presión arterial | ≥ 130 o ≥ 85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo. | ≥ 130 o ≥ 85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo |

9. Obesidad: cuando IMC ≥ 30 según la clasificación de la OMS.

Coexistencia de otras comorbilidades:

Se registró también la presencia de SAF, hipotiroidismo, menopausia.

Cálculo de riesgo de mortalidad cardiovascular y riesgo coronario:

- **Escala de Framingham** (Wilson PW et al. Circulation 1998): estima el riesgo de mortalidad coronaria de un paciente a los 10 años en comparación con el riesgo promedio de la población, analizando tanto la edad media de la misma como la prevalencia de los FRCVT considerados: género, colesterol total (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), PAS (mm Hg), DM2 (sí/no) y tabaquismo (sí/no).

- **Escala SCORE** (Conroy RM et al. Eur Heart J 2003): dada la escasa aplicabilidad del índice Framingham en algunos países, entre ellos los europeos, se han propuesto distintas escalas orientadas fundamentalmente al cálculo del riesgo cardiovascular en estas poblaciones, entre las que destaca el SCORE cardiovascular propuesto en 2003 para Europa, donde se consideran los siguientes parámetros: edad, género, colesterol total (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), PAS (mm Hg), tabaquismo (sí/no) y región europea (alto o bajo riesgo). A diferencia del índice de Framingham, el SCORE informa tanto del riesgo de muerte cardiovascular coronaria como no-coronaria a los 10 años, así como el riesgo de muerte cardiovascular global del paciente en ese periodo.

3.2.4. Datos analíticos.

- Hemoglobina (Hb, g/dL), leucocitos (cel/mm³), neutrófilos (cel/mm³), linfocitos (cel/mm³), plaquetas (cel/mm³). La determinación de dichos valores fue efectuada por medio del autoanalizador Hitachi 917 con reactivos suministrados por Roche Diagnostic ® de acuerdo a los procedimientos de rutina de nuestro hospital.
- Valores de Glucosa (mg/dl), Urea (mg/dl), Creatinina (mg/dl), Colesterol total (mg/dl), LDL colesterol (mg/dl), HDL colesterol (mg/dl), Triglicéridos (mg/dl), Ácido úrico (mg/dl), Albúmina (g/dl), Hierro (µg/dl), Ferritina (ng/ml), GOT (AST) (U/L), GPT (AST) (U/L), GGT (AST) (U/L), PCR (mg/dl), VSG 1º h (mm), C3 (mg/dl), C4 (mg/dl). La determinación de dichos valores fue efectuada por medio del autoanalizador Hitachi 917 con reactivos suministrados por Roche Diagnostic ® de acuerdo a los procedimientos de rutina de nuestro hospital.
- Insulina (mU/L, BioRad, France).
- Índice HOMA-IR: permite la valoración de los estados de resistencia a la insulina a través de una sola toma de sangre en ayunas, lo cual, junto a su simplicidad y bajo coste, los ha convertido en la técnica de elección. Su capacidad para detectar alteraciones de la sensibilidad de la insulina en pacientes con Diabetes tipo 2 o SM ha sido puesto de manifiesto en diversos estudios, describiéndose una relación directa entre el grado de

resistencia a la insulina y el valor de HOMA-IR. En el presente estudio, de forma arbitraria, los pacientes cuyo índice HOMA-IR fue mayor o igual al percentil 75 de la población estudio (≥ 2.53), fueron considerados como sujetos con resistencia a la insulina. Los valores de HOMA-IR fueron obtenidos a partir de los valores de glucosa e insulina de acuerdo a la siguiente fórmula matemática:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glucosa en ayunas } (\text{mg/dl}) \times 0.055}{22.5}$$

- Valores de Fibrinógeno (mg/dl, von Clauss assay) y Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$, AxSYM Homocysteine, Abbott Laboratories).
- Metabolismo fosfocalcio: PTH (pg/ mL) y 1,25 dihidroxicolecalciferol (ng/mL).
- Autoanticuerpos: anti-DNAn (UI/ml, ELISA), anticardiolipina (UGPL y UMPL, ELISA), anticoagulante lúdico (titulación, pruebas coagulométricas) y anti- β_2 glicoproteína (U/ml, ELISA)
- Proteinuria en orina de 24 horas (g/24h).

3.3. Tipo de estudio y duración.

Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal, de casos y controles durante un periodo de 1 año.

3.4. Recogida de datos y técnicas empleadas.

Aquellos pacientes que acudieron a nuestra consulta y que cumplían los criterios de inclusión, fueron informados y seleccionados para participar en el estudio. La analítica se extrajo en ayunas por parte del personal de enfermería de la planta de Medicina Interna y se procesó siguiendo el procedimiento habitual. Posteriormente se procedió a la realización del cuestionario para recoger los datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. Los datos más antiguos referentes al SDI y dosis acumuladas de prednisona fueron obtenidos de la historia clínica del paciente. El cuestionario se realizó en el momento de la realización de la MAPA. Después se realizó las medidas antropométricas y se realizó la medición de la presión arterial. Posteriormente se procedió a la realización de la VOP carotídeo-femoral. Por último, se remitió al paciente a la consulta de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular donde se procedió a la colocación del holter de tensión y se les instruyó en las nociones básicas de su funcionamiento.

3.4.1. Determinación de la presión arterial en la consulta:

Se realizó en sedestación con un esfigmomanómetro automático tras 5 minutos de reposo. La PA se midió en 2 ocasiones separadas por un intervalo

de 5 minutos, siendo las cifras de PA consignadas la menor de ambas mediciones.

La definición y clasificación de los niveles de presión PA medida en consulta se obtuvo según la Guía 2013 de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial y la Sociedad Europea de Cardiología ya expuestas.

3.4.2. Cálculo de la presión de pulso:

Se define como la diferencia entre la PAS y la PAD, y se considera un indicador de la distensibilidad arterial. A partir de estudios observacionales como el de Framingham, se sabe que la PP aumenta con la edad, especialmente a partir de los 60 años, tanto en hombres como en mujeres de forma paralela al aumento de la TAS. Fisiopatológicamente, el incremento de la PP con la edad se debe al progresivo endurecimiento de las arterias principales secundario a la sustitución de la elastina por colágeno y calcio de la capa muscular de los vasos. Aunque en la actualidad no es posible definir la PP normal, diferentes estudios poblacionales han puesto de manifiesto que una PP superior a 65 mmHg se asocia a la presencia de mayor enfermedad coronaria y una mayor morbimortalidad cardiovascular, tanto en la población normotensa como hipertensa. No se dispone de muchos datos acerca de las posibles diferencias entre los distintos fármacos antihipertensivos en su capacidad para reducir la PP. Aunque algunos estudios han señalado a los diuréticos como los de mejor perfil para producir un descenso de la PP, las consecuencias a largo plazo sobre la morbimortalidad cardiovascular de dichos descensos permanece aún desconocida.

3.4.3. Velocidad de la onda de pulso:

Para la valoración de la rigidez arterial se empleó el sistema Complior® (Complior; Colson; Createch Industric, France). Dicho sistema es un método no invasivo de estimación de la distensibilidad arterial que mide de forma automática la VOP carotídeo-femoral. El sistema Complior posee coeficientes de reproducción tanto intra como inter observador ≥ 0.9 y una fiabilidad en la determinación de la rigidez arterial debidamente contrastada en el estudio Complior. Está compuesto por un software en el que se introducen, previamente a la medición de la VOP, los valores de PA, talla, peso y distancia entre el punto de registro del pulso carotídeo y el del pulso femoral. Cuenta también con 2 sensores o transductores de presión de frecuencias entre 0.1-100 Hz, que son los que se colocarán sobre la arteria carótida y la femoral. Una vez localizados los pulsos a través de ambos sensores, se realiza la grabación de al menos diez ondas de pulso mediante el empleo de un pedal o ratón acoplados al ordenador. El valor de la VOP obtenido resulta del valor medio de las 10 determinaciones registradas. La VOP se calcula dividiendo la distancia entre los 2 sensores y el tiempo de tránsito de la onda pulsátil entre ambos puntos. Se ensaya con distintas posiciones de los sensores hasta obtener una buena calidad de las ondas de pulso. No se requiere monitorización electrocardiográfica durante el estudio.

Se definió, de forma arbitraria como valor de VOP patológico o incrementado aquel igual o superior al del percentil 75 de nuestra población de estudio considerada (≥ 8.5).

3.4.4. Electrocardiograma:

- *Datos de HVI*: aunque la ecocardiografía es el método de elección para el diagnóstico de la HVI, el ECG se sigue empleando en la práctica clínica diaria dado su precio, disponibilidad y rapidez de obtención, pese a su sensibilidad y especificidad moderadas, determinadas tanto por las limitaciones intrínsecas del ECG como por factores extracardiacos (complexión, edad, broncopatía, etc) (Devereux RB. Hypertension: Pathophysiology. Diagnosis, Treatment. 1990). Los hallazgos más destacables que podemos encontrar en el ECG de un paciente con HVI son: aumento del voltaje QRS, aumento de la duración QRS, desviación del eje hacia la izquierda, cambios en la repolarización (segmento ST-T) y alteraciones a nivel de la aurícula izquierda. Existen distintos criterios diagnósticos de HVI, siendo los índices de Sokolow-Lyon (suma de onda S en V1 y R en V5-6 mayor de 35 mm) y Cornell (suma de onda R en aVL y onda S en V3 mayor de 20 mm en mujeres o 28 mm en varones) los más utilizados.

La detección mediante ECG o ecocardiografía de HVI tiene gran implicación clínica, ya que se asocia a un claro aumento de la morbimortalidad cardiovascular ((2) Verdecchia P et al. Circulation 2011; Haider AW et al. J Am Coll Cardiol 1998): ICC, arritmias ventriculares, muerte tras IAM, disminución de la fracción de eyección del VI, muerte súbita cardiaca, dilatación de la raíz aórtica, ACV, etc.

- El intervalo QT es el tiempo (s) transcurrido entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el ECG. Su valor depende inversamente de la FC, motivo por el que su cálculo debe ajustarse a la misma mediante el empleo de la fórmula de Bazett (Figura 2, Bazett HC. Heart 1920), obteniendo así el valor

del **intervalo QT corregido** (QTc), oscilando su valor normal en adultos entre 0.35s y 0.44s (0.45s en mujeres).

Figura 2. Cálculo del intervalo QT corregido

$$QTc = \frac{QTj}{\sqrt{RR}}$$

Tanto la prolongación como el acortamiento del intervalo QTc se asocia a un mayor riesgo de arritmias ventriculares (Bazett HC. Heart 1920). Las causas adquiridas relacionadas con mayor frecuencia con la prolongación del intervalo QTc (Ishikawa J et al. J Cardiol 2015; Ohtani H et al. Antimicrob Agents Chemother 2000) son el empleo de determinados fármacos (antiarrítmicos III y Ia; psicotrópicos, como haloperidol, risperidona, antidepresivos tricíclicos; antimicrobianos, como eritromicina, trimetoprim-sulfometoxazol; etc) y algunos trastornos hidroelectrolíticos (hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia).

3.4.5. Monitorización ambulatoria de la presión arterial:

Los pacientes fueron sometidos a una MAPA de 24 horas en una jornada de actividad habitual. Se utilizó el sistema oscilométrico modelo SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., EE.UU), cuyo monitor se programó para realizar lecturas cada 20 minutos durante las 24 horas del registro. Para la realización de esta prueba los pacientes suspendieron el tratamiento con antihipertensivos el día antes de la colocación del dispositivo y el día en que se realizaba la prueba. El manguito se colocó en el brazo no dominante a las 9:30 horas en la consulta de la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo

cardiovascular y se retira al día siguiente a la misma hora. Se indicaba al paciente que realice las actividades normales de su vida diaria pero que se abstengan de llevar a cabo ejercicios extenuantes y que, en el momento en que el manguito se hinche, deje de moverse y de hablar y mantenga el brazo quieto, con el manguito a la altura del corazón. En el momento de la retirada del Holter se interrogaba al paciente sobre las horas de actividad y descanso nocturno así como de eventos que pudieran influir en la PA. Se excluyeron del análisis las determinaciones que el sistema detecta como medidas erróneas y que elimina automáticamente; esto es: PAS > 260 ó < 70 mmHg, PAD >150 ó < 40 mmHg y FC >200 ó < 20 lat/min. Se consideraron técnicamente válidos los registros: a) con al menos un 75% de lecturas teóricas realizadas (es decir, al menos 54 sobre 72 lecturas posibles); b) los que incluían al menos una lectura por hora; c) los que completaron las 24 horas del registro.

La valoración de normalidad de la Presión Arterial en la MAPA se estableció según la Guía 2013 de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial y la Sociedad Europea de Cardiología ya expuesta previamente.

Gracias a los datos obtenidos de la MAPA, se establecieron los patrones de presión arterial nocturno: dipper, dipper extremo, no dipper y risser ya expuestos previamente.

Se estableció también la carga tensional, definida como el porcentaje de tomas que superan los valores de la normalidad. Esta no debe superar el 30%.

Con los datos obtenidos de la MAPA y de la medición de la presión arterial en la consulta se estableció el tipo de tensión arterial: HTA de bata blanca, HTA enmascarada, Normotensión e HTA verdadera, ya explicadas previamente.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- En un primer paso se llevó a cabo un análisis descriptivo expresado como mediana (rango intercuartil) para las variables cuantitativas y número absoluto (porcentaje) para las variables cualitativas.

- En un segundo paso, los participantes se compararon en función de las siguientes variables:
 - a) Características de la PA de 24h en el grupo LES y en el control.
 - b) Tipo de PA en el grupo LES y en el control.
 - c) Comparación entre dippers y no dippers, y entre presencia o no de HTA nocturna en el grupo LES.

La prueba de Shapiro- Wilk se utilizó para la distribución de las variables continuas. Las pruebas t de Student, Mann- Whitney y chi cuadrado se utilizaron para comparar variables paramétricas, no paramétricos y categóricas respectivamente. También se calculó la OR y el IC al 95%. Para medir la concordancia entre la HTA en la oficina y la ambulatoria se empleó el estadístico de Cohen k. Nuevamente, los resultados fueron expresados como mediana (rango) en el caso de variables cuantitativas (aún cuando se utilicen términos como “valores medios” o “promedio” en la descripción de los resultados y números absolutos (porcentaje) en el caso de variables cualitativas.

En un tercer paso se realizó un análisis multivariante para determinar las variables que se asociaban con el patrón nocturno no dipper y con la HTA nocturna. Dado que no se encontraron diferencias significativas entre los patrones dipper y no dipper en los pacientes con LES en el análisis univariable, las variables que se incluyeron en el análisis multivariante fueron elegidas de acuerdo a su relevancia clínica en la población general (edad, IRC) y de potencial interés en pacientes con LES (uso de prednisona, VOP, SLEDAI, SLICC). Asimismo, las variables incluidas en el modelo de HTA nocturna (variable dependiente) fueron la edad, SLICC, VOP, duración de la enfermedad, IRC e HTA en la consulta, las cuales fueron más altas en los pacientes con HTA nocturna.

En todos los casos, se consideró significación estadística para una $p < 0.05$ mediante la utilización de un test de dos colas. El análisis se realizó mediante el programa estadístico SPSS (versión 15.0 SPSS Inc., Chicago, USA).

V.- RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE DE PACIENTES.

En la realización del estudio se incluyeron un total de 70 mujeres con LES y 65 mujeres sanas para el grupo control. La duración media del LES fue de 8 años (5-16) y la edad media al diagnóstico fue de 25 años (20-33). En la tabla 1 se incluyen los datos de la actividad lúpica en el momento de la visita. Clínicamente, la frecuencia acumulada de NL, afectación neurológica, afectación hematológica, serositis y SAF fue de 40%, 4%, 28%, 26% y 10% respectivamente. La mayoría de los pacientes tuvieron una enfermedad estable con un SLEDAI medio de 2 (0-4). El 91% de los pacientes tuvieron un SLEDAI \leq 4, y en el 26% de los casos el índice SLEDAI fue de 0. El daño crónico de órganos también fue bajo, con un SDI = 0 (0-1).

Tabla 1. Datos relacionados con el LES.

| | LES |
|---|--------------|
| Edad al diagnóstico (años) | 25 (20 – 33) |
| Duración de la enfermedad (años) | 8 (5 – 16) |
| Cutáneo/mucoso <i>n</i> (%) | 60 (86) |
| Fotosensibilidad <i>n</i> (%) | 57 (81) |
| Articular <i>n</i> (%) | 63 (90) |
| Hematológico <i>n</i> (%) | 20 (28) |
| Serositis <i>n</i> (%) | 18 (26) |
| Neurológico <i>n</i> (%) | 3 (4) |
| Renal <i>n</i> (%) | 28 (40) |
| SAF <i>n</i> (%) | 7 (10) |

SAF: síndrome antifosfolípido.

En la tabla 2 se recogen las características inmunológicas de los pacientes con LES. El DNA fue positivo en el 69% de los casos, mientras que el C3 y el C4 fueron positivos en el 34% y 46% respectivamente.

Tabla 2. Características inmunológicas del LES

| | LES |
|--|---------------|
| DNA <i>n</i> (%) | 22 (3 – 62) |
| DNA patológico ≥ 40, <i>n</i> (%) | 48 (69) |
| C3 (mg/dl) | 91 (76 – 106) |
| C3 patológico < 70, <i>n</i> (%) | 17 (34) |
| C4 (mg/dl) | 15 (9 – 22) |
| C4 patológico < 13, <i>n</i> (%) | 32 (46) |

En la tabla 3 se recoge el tratamiento farmacológico específico en relación a la enfermedad. Destacó el uso de HCQ en el 94% de los pacientes y de prednisona en el 61%. La dosis media diaria de prednisona fue de 5 mg (0-7.5) y la dosis acumulada anual fue de 1.275 mg (0-1.825). Los fármacos inmunosupresores se emplearon en el 39% de los pacientes (7% AZA, 7% MTX y 27% de MFM).

Tabla 3. Tratamiento pacientes con LES.

| | LES |
|--|-------------------|
| Uso Prednisona <i>n</i> (%) | 43 (61) |
| Dosis diaria prednisona (<i>mg</i>) | 5 (0 – 7.5) |
| Dosis acumulada prednisona (<i>mg</i>) | 1.275 (0 – 1.825) |
| Hidroxicloroquina <i>n</i> (%) | 66 (94) |
| Tratamiento inmunosupresor <i>n</i> (%) | 27 (39) |
| Azatioprina <i>n</i> (%) | 5 (7) |
| Metotrexato <i>n</i> (%) | 5 (7) |
| Micofenolato <i>n</i> (%) | 19 (27) |
| Ciclofosfamida <i>n</i> (%) | 1 (1) |
| Biológicos <i>n</i> (%) | 0 |
| Crema <i>n</i> (%) | 59 (84) |

2. COMPARACIÓN UNIVARIANTE DE PACIENTES Y CONTROLES.

2.1. Datos demográficos y medidas antropométricas.

En la tabla 4 se recogen los datos demográficos y medidas antropométricas obtenidas en la consulta. La edad media de las pacientes con LES fue de 38 años y de 42 años en el grupo control, sin que hubiese diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias en cuanto al IMC, porcentaje de obesidad ni en la medida de la cintura. Hubo una tendencia de las pacientes con LES a tener unas cifras más elevadas de PAS, PAD y PAM, sin embargo, sólo hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a FC, con unas cifras de 79 lpm (69 – 87) en los LES y 74 lpm (67 – 79) en el grupo control.

Tabla 4. Datos demográficos y antropométricos.

| | LES | Control | p |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Edad (años) | 38 (30 – 46) | 42 (28 – 49) | 0.353 |
| Altura (cm) | 161 (156 – 165) | 163 (158 – 168) | 0.159 |
| IMC (Kg/m²) | 24 (22 – 27) | 23 (20 – 26) | 0.156 |
| Obesidad n (%) | 7 (10) | 5 (7.7) | 0.767 |
| Cintura (cm) | 83 (76 – 90) | 79 (73 – 87) | 0.347 |
| PAS (mmHg) | 116 (107 – 126) | 114 (107 – 119) | 0.492 |
| PAD (mmHg) | 75 (68 – 82) | 72 (65 – 77) | 0.074 |
| PAM (mmHg) | 90 (82 – 97) | 85 (80 – 92) | 0.154 |
| PP (mmHg) | 42 (36 – 48) | 43 (38 – 48) | 0.431 |
| FC (lpm) | 79 (69 – 87) | 74 (67 – 79) | 0.020 |
| Educación secundaria n (%) | 38 (49) | 18 (30) | 0.287 |

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media; PP: presión de pulso; FC: frecuencia cardiaca.

2.2. Uso de tratamientos.

En la tabla 5 se recogen los datos sobre el tratamiento de la cohorte. No hubo diferencias significativas en cuanto al uso diario de AINEs, aunque sí una tendencia a su uso 3 días a la semana por parte de las pacientes con LES. También hubo diferencias significativas en cuanto al uso de tratamiento antihipertensivo. De ellos, 13 pacientes (48%) y 3 controles (75%), utilizaron \geq 2 fármacos. También hubo diferencias significativas en cuanto al uso de hipolipemiantes por parte del grupo LES. No hubo diferencias significativas en cuanto al uso de antidiabéticos, ni diferenciando entre tratamiento con insulina o antidiabéticos orales.

Tabla 5. Tratamiento de la cohorte

| | LES | Control | p | OR, IC95% |
|------------------------------|---------|---------|-------|----------------|
| AINES diarios n (%) | 2 (3) | 1 (2) | 1.000 | |
| AINES 3d/semana n (%) | 7 (10) | 1 (2) | 0.066 | |
| AntiHTA n (%) | 27 (39) | 4 (6) | 0.001 | 9.5 (3-29) |
| IECAS n (%) | 19 (70) | 3 (75) | 0.000 | 0.46 (0.4-0.6) |
| ARA II n (%) | 10 (37) | 0 | 0.017 | 4.5 (1.1-16.5) |
| AntCa n (%) | 6 (22) | 0 | 0.014 | 0.5 (0.4-0.6) |
| BB n (%) | 6 (22) | 1 (25) | 0.172 | |
| Diuréticos n (%) | 6 (22) | 2 (50) | 0.216 | |
| AntiDM2 n (%) | 2 (3) | 1 (2) | 0.398 | |
| ADO n (%) | 1 (1) | 1 (2) | 1.000 | |
| Insulina n (%) | 1 (1) | 0 | 1.000 | |
| AntiDLP n (%) | 18 (26) | 4 (6) | 0.004 | 5 (1.6-15.7) |
| Estatinas n (%) | 14 (20) | 4 (7) | 0.022 | 4.3 (1.4-13.6) |
| Fibratos n (%) | 2 (3) | 0 | 0.498 | |
| Nicotina n (%) | 0 | 0 | | |

AINES: antiinflamatorios no esteroideos, antiHTA: antihipertensivos; IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II; AntCA: antagonistas del calcio; BB: beta-bloqueantes; antiDM2: tratamiento antidiabético; ADO: antidiabéticos orales; antiDKP: tratamiento para la dislipemia.

2.3. Factores de riesgo cardiovasculares clásicos.

En las pacientes con LES el porcentaje de sedentarismo, hipotiroidismo, DM-2 y dislipemia fue mayor; mientras que en los controles hubo un mayor porcentaje de hábito tabáquico y alteración en ayunas de la glucosa. Sin embargo, no fueron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 5. Factores de riesgo de la cohorte

| | LES | Control | p |
|------------------------------------|--------------|----------------|----------|
| Sedentarismo <i>n</i> (%) | 33 (47) | 26 (40) | 0.488 |
| Hipotiroidismo <i>n</i> (%) | 11 (16) | 8 (13) | 0.805 |
| Fumador <i>n</i> (%) | 18 (26) | 19 (29) | 0.702 |
| Alteración glucosa ayunas | 79 (74 – 84) | 81 (76 – 87) | 0.430 |
| Menopausia <i>n</i> (%) | 14 (20) | 13 (20) | 1.000 |
| DM2 <i>n</i> (%) | 3 (4) | 1 (1.5) | 0.620 |
| Dislipemia <i>n</i> (%) | 43 (61) | 28 (43) | 0.130 |

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

2.4. Síndrome metabólico y sus componenetes.

Los datos referentes al SM y sus criterios se recogen en la tabla 7.

Como datos a destacar, en los pacientes con LES hubo más prevalencia de SM. Además, tuvieron más número de criterios de SM, más presencia de un criterio de SM, más presencia de tres criterios de SM, de HDL como criterio de SM y de HTA como criterio de SM. Por otro lado, hubo más controles que no cumplieron ningún criterio.

Tabla 7. Síndrome metabólico

| | LES | Control | p | IC 95% |
|----------------------------------|------------|----------------|----------|-------------------|
| SM | 9 (12.9) | 1 (1.5%) | 0.018 | 6.8 (1.3-56.7) |
| Media de criterios de SM | 1 (0-2) | 0 (0-1) | 0.000 | |
| Número de criterios de SM | | | | |
| 0 | 19 (27.1) | 43 (66.2) | 0.000 | 0.19 (0.04-0.40) |
| 1 | 27 (38.6) | 10 (15.4) | 0.005 | 3.14 (1.39-7.12) |
| 2 | 15 (21.4) | 11 (16.9) | 0.442 | |
| 3 | 7 (10) | 1 (1.42) | 0.019 | 8.47 (1.04-68.76) |
| 4 | 2 (2.9) | 0 | 0.180 | |
| Cintura | 22 (31.4) | 14 (21.9) | 0.331 | |
| HDL | 26 (37.2) | 4 (6.2) | 0.000 | 8.5 (2.8-26.0) |
| TG | 12 (17.2) | 6 (9.4) | 0.311 | |
| Glucosa | 3 (4.3) | 1 (1.5) | 0.622 | |
| HTA | 23 (32.9) | 10 (15.6) | 0.029 | 2.5 (1.1-5.9) |

2.5. Datos analíticos cardiometabólicos.

En la tabla 8 se recogen los datos referentes al hemograma y la coagulación. Los niveles de hemoglobina fueron menores en las pacientes con LES. Como reactantes de fase aguda, la VSG fue mayor en las pacientes con LES. También tuvieron una tendencia a tener niveles de fibrinógeno más elevados, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 8. Hemograma y coagulación.

| | LES | Control | p |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Leucocitos | 5400 (4150 – 7050) | 5880 (4950 – 6850) | 0.307 |
| Neutrófilos | 3260 (2550 – 4250) | 3600 (2690 – 4200) | 0.560 |
| Linfocitos | 1600 (1005 – 1980) | 1720 (1515 – 2110) | 0.154 |
| Hemoglobina | 13 (12.1 – 14.1) | 13.6 (13.1 – 14.25) | 0.001 |
| Plaquetas | 233000 (198000 – 299000) | 242000 (200500 – 285500) | 0.981 |
| VSG | 20 (12 – 37) | 9 (7 – 15) | 0.001 |
| Fibrinógeno | 337 (285 – 393) | 310 (253 – 354) | 0.081 |

En la Tabla 9 se recogen los datos referentes a la bioquímica. Las pacientes con LES tuvieron mayores cifras de PCR y menores de albúmina. Aunque de forma no significativa, tuvieron cifras más elevadas de ácido úrico. En las pacientes con LES hubo un mayor porcentaje de insuficiencia renal crónica.

Tabla 9. Bioquímica.

| | LES | Control | p | OR, IC 95% |
|--|------------------|--------------------|----------|---------------------|
| Glucosa | 79 (75 – 85) | 80 (75 – 87) | 0.474 | |
| Urea | 29 (24 – 38) | 29 (24 – 35) | 0.065 | |
| Creatinina | 0.7 (0.6 – 0.84) | 0.73 (0.66 – 0.80) | 0.252 | |
| Filtrado glomerular | 85 (71 – 105) | 85 (77 – 95) | 0.706 | |
| Insuficiencia renal crónica <i>n (%)</i> | 8 (11.42) | 1 (1.42) | 0.034 | 7.87 (1.86 – 64.80) |
| Ácido úrico | 4.1 (3.4 – 5.2) | 4 (3.3 – 4.6) | 0.060 | |
| Albúmina | 4.3 (4 – 4.5) | 4.5 (4.3 – 4.7) | 0.000 | |
| PCR | 0.2 (0.1 – 0.4) | 0.1 (0.1 – 0.2) | 0.039 | |

En la tabla 10 se recogen los datos referentes al perfil lipídico y ferrocínético. Las pacientes con LES tuvieron de forma significativa cifras menores de colesterol total y de HDL. Por otro lado, las pacientes con LES tuvieron valores mayores de TG y niveles menores de hierro que el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al nivel de ferritina. Aunque la tendencia de las pacientes con LES fue a tener niveles más elevados.

Tabla 10. Perfil lipídico y ferrocínético.

| | LES | Control | p |
|-------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Colesterol total | 171 (156 – 192) | 190 (168 – 219) | 0.001 |
| LDL | 93 (76 – 107) | 101 (79 – 118) | 0.056 |
| HDL | 59 (45 – 72) | 73 (64 – 84) | 0.001 |
| TG | 87 (63 – 119) | 67 (54 – 93) | 0.010 |
| Hierro | 64 (46.5 – 85) | 93 (56 – 117) | 0.001 |
| Ferritina | 47 (24 – 83) | 39 (18 – 72) | 0.079 |

LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos.

En la tabla 11 se resumen otros parámetros analíticos metabólicos. Así, las pacientes con LES tuvieron cifras mayores de homocisteína, insulina y e índice HOMA-IR. No hubo diferencias significativas cuando se determinó el HOMA-IR patológico.

Tabla 11. Otros parámetros analíticos.

| | LES | Control | p |
|--|--------------------|--------------------|----------|
| Homocisteína | 11 (9 – 15) | 10 (9 – 12) | 0.003 |
| Insulina | 8.7 (6.45 – 11.55) | 6.9 (4.3 – 9.95) | 0.030 |
| HOMA- IR | 1.64 (1.21 – 2.53) | 1.45 (0.78 – 2.09) | 0.046 |
| HOMA- IR patológico ≥ 2.53, n (%) | 14 (20) | 9 (14.1) | 0.494 |
| Vitamina D | 22 (16 – 27) | 23 (17 – 27) | 0.442 |
| PTH | 30 (22 – 46) | 38 (30 – 44) | 0.386 |

PTH: parathormona.

2.6. Datos electrocardiográficos.

En cuanto a los datos que se obtuvieron de los ECG, no hubo ninguna paciente y ni ningún control con HVI, ni tampoco hubo diferencias en cuanto a la media. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la presencia de segmento QT largo, ni corto, ni en la medición total del segmento. Los datos se recogen en la tabla 8.

Tabla 12. Datos del ECG

| | LES | Control | p |
|------------------|----------------------|----------------------|----------|
| QT total | 0.41 (0.388 – 0.473) | 0.42 (0.40 – 0.43) | 0.182 |
| QT normal | 55 (78.57) | 47 (72.30) | 0.560 |
| QT largo | 13 (18.57) | 12 (17.14) | 1 |
| QT corto | 1 (1.42) | 0 | 1 |
| HVI total | 17.5 (15 – 22) | 17.5 (15.25 – 20.75) | 0.638 |
| HVI (%) | 0 | 0 | |

2.7. Riesgo de mortalidad cardiovascular y riesgo coronario (Escala de Framingham y SCORE).

En cuanto a los datos sobre riesgo de mortalidad, los controles tuvieron un mayor score de riesgo coronario y del score de riesgo global, aunque sin ser estadísticamente significativos (tabla 13).

Tabla 13. Datos riesgo de mortalidad.

| | LES | Controles | p |
|-------------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Score riesgo coronario | 0.01 (0 – 0.085) | 0.01 (0 – 0.135) | 0.085 |
| Score global | 0.02 (0 – 0.135) | 0.02 (0 – 0.195) | 0.065 |
| Framingham | 0.30 (0.10 – 1.45) | 0.2 (0 – 01.10) | 0.596 |

2.8. Velocidad de onda de pulso.

En cuanto a los datos sobre VOP, los pacientes con LES tuvieron cifras más elevadas de VOP y de VOP patológica, sin que estos datos fuesen estadísticamente significativos.

Tabla 14. Datos velocidad de onda de pulso.

| | LES | Controles | p |
|-----------------------------------|---------------|------------------|----------|
| VOP | 7.3 (6.5-8.1) | 7.1 (6.5-7.8) | 0.474 |
| VOP patológica (≥ 8.5) | 16 (22.85%) | 10 (15.6%) | 0.386 |

2.9. Grado de presión arterial.

En la tabla 15 se recogen los datos sobre el grado de PA según los valores en consulta. Hubo mayor porcentaje de controles con PA óptima que en el grupo LES, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 15. *Grado de presión arterial.*

| | LES | Control | p | IC 95% |
|---------------------------------------|------------|----------------|----------|--------------------|
| Óptima, n (%) | 37 (52.9) | 46 (70.8) | 0.052 | 0.47 (0.23 – 0.95) |
| Normal, n (%) | 18 (25.7) | 8 (12.5) | 0.053 | 2.50 (1.01 – 6.21) |
| En el límite alto, n (%) | 8 (11.42) | 8 (12.5) | 1 | |
| HTA grado 1, n (%) | 4 (5.7) | 0 | 0.122 | |
| HTA grado 2, n (%) | 1 (1.4) | 2 (3.1) | 0.601 | |
| HTA grado 3, n (%) | 0 | 0 | | |
| HTA sistólica aislada1, n (%) | 2 (2.9) | 1 (1.5) | 1 | |
| HTA sistólica aislada 2, n (%) | 0 | 0 | | |
| HTA sistólica aislada 3, n (%) | 0 | 0 | | |

2.10. Parámetros obtenidos de la monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Presión arterial sistólica:

En la tabla 16 se recogen los datos medidos con MAPA sobre los datos de PAS. Las pacientes con LES tuvieron cifras mayor de PAS nocturna. No hubo diferencias significativas en cuanto a la PAS diurna, ni de 24 horas, ni en cuanto a las DE de la PAS 24h, diurna y ni nocturna.

Tabla 16. Datos presión arterial sistólica.

| | LES | Controles | p |
|-------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| PAS 24h | 112 (105 – 119) | 109 (105 – 116) | 0.203 |
| PAS diurna | 116 (109 – 124) | 114 (109 – 120) | 0.311 |
| PAS nocturna | 103 (97 – 112) | 98 (94 – 107) | 0.010 |
| DE-PAS 24h | 10.58 (9.05 – 12.30) | 10.97 (9.00 – 12.77) | 0.713 |
| DE-PAS diurna | 9.34 (7.60 – 11.10) | 8.65 (7.52 – 9.70) | 0.162 |
| DE- PAS nocturna | 7.32 (6.00 – 9.40) | 6.83 (5.38 – 8.20) | 0.097 |

DE: desviación estándar.

Presión arterial diastólica:

En cuanto a los datos sobre PAD del MAPA que se recogen en la tabla 17, los pacientes con LES tuvieron cifras mayores de PAD nocturna y de variabilidad de la PAD diurna. No hubo diferencias significativas en la PAD 24h ni diurna, así como en las variabilidades de la PAD 24h ni nocturna.

Tabla 17. Datos presión arterial diastólica.

| | LES | Controles | p |
|-------------------------|----------------------|---------------------|----------|
| PAD 24h | 71 (65 – 76) | 69 (66 – 73) | 0.318 |
| PAD diurna | 74 (68 – 80) | 73 (70 – 76) | 0.475 |
| PAD nocturna | 62 (56 – 69) | 59 (55 – 64) | 0.014 |
| DE- PAD 24h | 10.36 (8.23 – 11.74) | 9.79 (8.57 – 11.25) | 0.747 |
| DE-PAD diurna | 9.07 (7.24 – 10.37) | 7.38 (6.30 – 8.80) | 0.022 |
| DE- PAD nocturna | 6.90 (5.69 – 8.46) | 6.50 (5.37 – 8.23) | 0.372 |

Presión arterial media:

En la tabla 18 se recogen los datos sobre PAM. Las pacientes con LES tuvieron cifras mayores de PAM nocturna y de variabilidad de la PAM diurna. No hubo diferencias significativas en la PAM 24h, PAM diurna así como en la variabilidad de la PAM 24h ni nocturna.

Tabla 18. Datos presión arterial media.

| | LES | Controles | p |
|-------------------------|----------------------|---------------------|----------|
| PAM 24h | 84 (79 – 91) | 83 (80 – 88) | 0.344 |
| PAM diurna | 88 (83 – 94) | 87 (84 – 91) | 0.415 |
| PAM nocturna | 77 (70 – 83) | 73 (69 – 79) | 0.036 |
| DE-PAM 24h | 10.33 (8.65 – 12.20) | 9.78 (8.59 – 11.36) | 0.631 |
| DE- PAM diurna | 8.90 (6.95 – 10.35) | 7.37 (6.34 – 8.43) | 0.015 |
| DE- PAM nocturna | 7.0 (5.60 – 8.65) | 6.26 (5.42 – 7.37) | 0.080 |

Frecuencia cardiaca:

En cuanto a los datos sobre FC que se recogen en la tabla 19, los pacientes con LES tuvieron cifras mayores de FC nocturna y de variabilidad de la FC nocturna. No hubo diferencias significativas en cuanto a la FC 24h ni diurna, así como en la variabilidad de la FC 24h ni diurna.

Tabla 19. Datos frecuencia cardiaca.

| | LES | Controles | p |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Frecuencia cardiaca 24h | 77 (74 – 84) | 76 (72 – 81) | 0.119 |
| Frecuencia cardiaca diurna | 82 (77 – 89) | 79 (75 – 84) | 0.169 |
| Frecuencia cardiaca nocturna | 70 (64 – 76) | 65 (62 – 72) | 0.016 |
| DE-FC 24h | 11.20 (9.07 – 13.88) | 11.59 (9.75 – 14.27) | 0.576 |
| DE- FC diurna | 10.16 (8.33 – 12.26) | 10.50 (8.85 – 13.43) | 0.411 |
| DE- FC nocturna | 6.40 (4.46 – 9.55) | 5.96 (4.69 – 7.46) | 0.021 |

Presión de pulso y carga:

En la tabla 20 se recogen los datos sobre presión de pulso y carga tensional. Hubo diferencias significativas en cuanto a la media de carga tensional. Sin embargo, no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con carga tensional. Tampoco hubo diferencias significativas en la presión de pulso.

Tabla 20. Datos presión de pulso y carga tensional.

| | LES | Controles | P |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------|----------|
| Presión de pulso | 42 (37 – 46) | 41 (37 – 43) | 0.328 |
| Carga tensional, n (%) | 20 (28.6) | 10 (15.4) | 0.061 |
| Carga tensional | 13.80 (5.67 – 36.31) | 8.33 (2.77 – 19.98) | 0.022 |

Resultados generales en la medida ambulatoria de la presión arterial y la medida en la consulta:

En la tabla 22 se resumen los datos generales del análisis entre MAPA y medida en la consulta. En ella, las pacientes con LES tenían mayor presencia de HTA en la consulta, de HTA en MAPA, de HTA nocturna aislada, de HTA diurna y nocturna mantenida y de HTA nocturna. No hubo diferencias significativas en cuanto a la HTA diurna aislada.

Tabla 20. Resultados generales del análisis entre MAPA y mediación en la consulta.

| | LES | Control | p | OR, IC 95% |
|---|--------------|----------------|----------|---------------------|
| HTA en la consulta, n (%) | 20 (28.6) | 5 (7.7) | 0.002 | 4.8 (1.7 – 13.7) |
| HTA en MAPA, n (%) | 19 (27.1) | 7 (11) | 0.017 | 2.7 (1.02 – 6.9) |
| HTA diurna aislada, n (%) | 2 (2.9) | 3 (4.6) | 0.672 | |
| HTA nocturna aislada, n (%) | 12 (17.1) | 4 (6.2) | 0.042 | 3.1 (1.5 – 11.8) |
| HTA diurna y nocturna mantenida, n (%) | 5 (7.1) | 0 | 0.053 | 0.515 (0.43 – 0.60) |
| HTA nocturna, n (%) | 17 (24.3) | 4 (6.2) | 0.004 | 4.9 (1.5 – 15.4) |

Tipo de presión arterial:

En la tabla 21 se recogen los datos sobre tipo de presión arterial. Hubo mayor porcentaje de normotensos en el grupo control y de HTA verdadera en el grupo de las pacientes con LES. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la HTA de bata blanca ni HTA enmascarada.

Tabla 21. Tipo de presión arterial.

| | LES | Control | p | IC 95% |
|----------------------------------|------------|----------------|----------|---------------------|
| Normotenso, n (%) | 45 (64.3) | 57 (87.7) | 0.002 | 0.25 (0.11 – 0.61) |
| HTA de bata blanca, n (%) | 2 (2.9) | 1 (1.5) | 0.504 | |
| HTA enmascarada, n (%) | 8 (11.4) | 5 (7.7) | 0.565 | |
| HTA verdadera, n (%) | 15 (21.4) | 2 (3.1) | 0.002 | 8.16 (1.79 – 37.25) |

Patrón nocturno:

En cuanto a los datos del patrón nocturno que se recogen en la tabla 22, los controles tuvieron mayor patrón dipper mientras que las pacientes con LES tuvieron mayor patrón no dipper. Los controles también presentaron un mayor porcentaje de descenso de la presión nocturna. No hubo diferencias significativas en cuanto a los patrones riser ni en el dipper extremo.

Tabla 22. Patrón nocturno.

| | LES | Control | p | IC 95% |
|------------------------------------|------------|----------------|----------|--------------------|
| Dipper, n (%) | 26 (37.1) | 36 (55.4) | 0.039 | 0.46 (0.23 – 0.92) |
| Dipper extremo, n (%) | 0 | 1 (1.5) | 1.000 | |
| No dipper, n (%) | 43 (61) | 27 (42) | 0.025 | 2.2 (1.1 – 4.5) |
| Riser, n (%) | 1 (1.4) | 1 (1.5) | 0.622 | |
| Total descenso nocturno (%) | 9 (6 – 14) | 12 (12 – 17) | 0.027 | |

3. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN CONSULTA Y DEFINIDA MEDIANTE MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

La concordancia entre el diagnóstico de HTA ambulatoria y de consulta en los controles (k 0.451, $p < 0.001$) y en las pacientes con LES (k 0.325, $p = 0.007$) fue modesta. Por lo tanto, en los controles, de las 5 mujeres con HTA en la consulta, 3 (60%) también se clasificaron como HTA ambulatoria. A la inversa, de los 60 controles que se consideraron que tenían una PA normal en la consulta, 56 (93%) también fueron normotensas para las mediciones de MAPA. En contraste, en las mujeres con LES, de las 20 pacientes con HTA en la consulta, sólo 10 (50%) fueron diagnosticadas con HTA ambulatoria. Por otro lado, de las 50 pacientes con PA normal en la consulta, la medición del MAPA fue normal en 41 de ellas (82%).

4. COMPARACIÓN UNIVARIANTE DE PACIENTES CON Y SIN HIPERTENSIÓN ARTERIAL NOCTURNA.

Como se recoge en la tabla 23, las pacientes con LES con HTA nocturna eran mayores, tenían una duración más prolongada de la enfermedad y un SDI mayor. Además, eran más propensas a tener menopausia, enfermedad renal crónica (ERC) e HTA en la consulta. Finalmente, tuvieron mayor VOP.

No se observan diferencias en ninguna de las siguientes variables cardiometabólicas y relacionadas con el LES evaluadas: IMC, perfil lipídico, presencia de DM-2, SM, estilo de vida sedentario, tabaquismo, homocisteína, edad diagnóstico, niveles de complemento C3 y C4, uso de prednisona o HCQ, frecuencia de NL, SAF o proteinuria superior a 0.5 g/24h.

Tabla 23. Comparación entre pacientes con LES con y sin hipertensión arterial nocturna.

| | Con HTA nocturna, n= 17 | Sin HTA nocturna, n= 53 | p |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Edad | 46 (39 – 49) | 33 (28 – 44) | 0.002 |
| HTA en la consulta | 9 (53) | 11 (21) | 0.015 |
| ERC | 5 (29) | 3 (6) | 0.017 |
| Menopausia | 7 (41) | 7 (13) | 0.031 |
| VOP | 8.1 (7.3 – 8.9) | 7.1 (6.3 – 7.6) | 0.003 |
| Duración de la enfermedad | 16 (7 – 20) | 8 (3 – 14) | 0.008 |
| Edad al diagnóstico | 30 (24 – 33) | 25 (19 – 35) | 0.181 |
| Uso PRED | 11 (65) | 32 (60) | 1.0 |
| USO HCQ | 16 (94) | 50 (94) | 1.0 |
| SLEDAI | 2 (0 – 4) | 2 (2– 4) | 0.379 |
| SDI | 1 (0 – 1) | 0 (0 – 0) | 0.004 |

5. COMPARACIÓN UNIVARIANTE DE PACIENTES DIPPERS Y NO DIPPERS.

Como se puede observar en la tabla 24, en el caso de las pacientes con LES con patrón nocturno dipper y no dippers, no hubo ninguna diferencia en cuanto a edad, duración de la enfermedad, SLICC, menopausia, enfermedad renal crónica, HTA en la consulta o VOP.

Al igual que ocurre entre las pacientes con LES con y sin HTA nocturna, no se observan diferencias en ninguna de las siguientes variables cardiometabólicas y relacionadas con el LES evaluadas: IMC, perfil lipídico, presencia de DM-2, SM, estilo de vida sedentario, tabaquismo, homocisteína, edad diagnóstico, niveles de complemento C3 y C4, uso de prednisona o HCQ, frecuencia de NL, SAF o proteinuria superior a 0.5 g/24h.

Tabla 24. Comparación entre pacientes con LES dippers y no dippers.

| | Dippers | No dippers | p |
|----------------------------------|------------------|-------------------|----------|
| Edad | 34 (28 – 47) | 39 (31 – 46) | 0.454 |
| HTA en la consulta | 5 (19) | 15 (34) | 0.274 |
| IRC | 1 (3.8) | 7 (16) | 0.243 |
| Menopausia | 3 (12) | 11 (25) | 0.225 |
| VOP | 7.2 (6.1 – 7.8) | 7.4 (6.5 – 8.3) | 0.173 |
| Duración de la enfermedad | 10 (3 – 16) | 8 (7 – 16) | 0.770 |
| Edad al diagnóstico | 22 (15 – 35) | 26 (22 – 33) | 0.319 |
| Uso PRED | 13 (50) | 30 (68) | 0.203 |
| USO HCQ | 23 (89) | 43 (98) | 0.141 |
| SLEDAI | 2 (0 – 4) | 2 (2 – 4) | 0.213 |
| SDI | 0 (0 – 0) | 0 (0 – 1) | 0.326 |

6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En la tabla 25 se recoge el análisis multivariante de las pacientes con LES con HTA nocturna. La VOP y la ERC se asociaron de forma independiente con la HTA nocturna. Hubo una tendencia a la asociación de la duración de la enfermedad con la HTA nocturna, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativa. Las 3 variables juntas representaron el 22% de su varianza (R^2 ajustado = 0.220) y el 20% (R^2 ajustado = 0.196) cuando la duración de la enfermedad se excluyó del modelo. Al hacer un análisis secundario, no se encontró otras posibles variables explicativas (SLEDAI, IMC, uso de prednisona, SM, perfil lipídico).

Tabla 25. Análisis multivariante pacientes con LES con HTA nocturna.

| | Coefficiente | IC 95% | p |
|----------------------------------|---------------------|-----------------|----------|
| VOP | 0.11 | 0.028- 0.188 | 0.009 |
| ERC | 0.35 | 0.052 – 0.644 | 0.022 |
| Duración de la enfermedad | 0.01 | - 0.002 a 0.024 | 0.085 |

En la tabla 26 se muestran los datos del análisis multivariante de las pacientes con LES con patrón no dipper. En este caso, la VOP y el SLEDAI surgieron como factores independientes asociados con el patrón no dipper. Estos factores, junto con la ERC representaron aproximadamente el 13% de su varianza (R2 ajustado = 0.127) y el 8,5% cuando se excluyó la ERC (R2 ajustado = 0.085). La inclusión de otras variables no mejoró la R2 ajustada del modelo y no cambió las variables asociadas de forma independiente con el patrón de no dipper.

Tabla 26. Análisis multivariante en pacientes con LES con patrón dipper y no dipper.

| | Coefficiente | IC 95% | p |
|----------------------------------|---------------------|-----------------|----------|
| VOP | 0.11 | 0.028- 0.188 | 0.009 |
| ERC | 0.35 | 0.052 – 0.644 | 0.022 |
| Duración de la enfermedad | 0.01 | - 0.002 a 0.024 | 0.085 |

VI.- DISCUSIÓN

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica, que se caracteriza por el desarrollo de una aterosclerosis precoz y acelerada. Las ECV de origen aterosclerótico constituyen la principal causa de mortalidad en estos pacientes.

La HTA es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular modificable, por lo que fue objeto de nuestro estudio. La MAPA tiene un valor pronóstico mayor que la PAI medida en la consulta. Además, aporta información adicional con respecto a la PA medida en la consulta, como son los datos sobre la PA nocturna, los patrones nocturnos de PA, posibilidad de determinar HTA enmascarada y de bata blanca, y datos sobre la carga tensional, todos ellos relacionados con ECV. Precisamente la PA nocturna es un predictor de riesgo cardiovascular más fuerte que la PA diurna.

Los estudios realizados sobre PA nocturna y los patrones de PA nocturna en los pacientes con LES son casi inexistentes. Por este motivo, diseñamos este estudio con el objetivo fundamental de determinar la asociación entre la HTA nocturna y el patrón no dipper con la presencia de aterosclerosis subclínica mediante la VOP.

I.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE

En el análisis descriptivo de la cohorte de las pacientes con LES, la edad media de las pacientes fue de 38 años (30-46), la duración media del LES fue de 8 años (5-16) y la edad media al diagnóstico fue de 25 años (25-33). Estos datos se encontraban de acuerdo a lo descrito previamente en la literatura (Ramsey-Goldman R et al. Academic Press 2000; (1) Sabio JM et al. Lupus 2008; (2) Sabio JM et al. J Rheumatol. 2009).

Los valores medios de SLEDAI fueron de 2 (0-4) y el SDI medio fue de 0 (0-1), lo que desprende que la mayor parte de los pacientes se encontraban en una fase de su enfermedad inactiva o levemente activa, y que el daño corporal acumulado por ésta era globalmente bajo.

En cuanto al uso de fármacos específicos para el LES, el 94% de los pacientes tomaban HCQ, dato similar al de otros estudios (Schanberg LE et al. Arthritis Rheum 2009). Aunque algo más elevado que en otros estudios, con unos porcentajes entre el 74% ((1) Roman MJ et al. N Engl J Med 2003) y el 45% ((2) Selzer F et al. Arthritis Rheum 2004). Incluso en anteriores estudios sobre SM del grupo de EAUS del Hospital Virgen de las Nieves, el uso de HCQ había sido del 70% ((1) Sabio JM et al. Lupus. 2008; (2) Sabio JM et al. J Rheumatol 2009). Esto podría relacionarse con la mayor concienciación sobre los beneficios del uso de este fármacos, que como ya hemos mencionado, se ha asociado a una reducción de colesterol total, LDL, VLDL, TG y aumento de HDL, descenso de glucosa en ayunas, reducción de la incidencia de eventos trombóticos y mejoría de la

supervivencia global de los pacientes con LES ((2) Bruce N et al. Arthritis Rheum 2003; (1) Roman MJ et al. N Engl J Med. 2003; (2) Selzer F et al. Arthritis Rheum 2004; Stojan G et al. J Cardiovasc Pharmacol 2013).

El 61% de las pacientes estaba en tratamiento con prednisona, que fue algo menor al del reportado en el estudio de ((1) Sabio JM et al. Lupus 2008) con un 67%. También menor al 81.9% de (Schanberg LE et al. Arthritis Rheum 2009) o el 88% de ((1) Roman MJ et al. N Engl J Med 2003), pero mayor a otras series descritas, como en el estudio de (Ahmad Y et al. Rheumatology 2007), que resultó del 53%. Sin embargo, tanto en ese estudio como en el nuestro, la dosis diaria de prednisona se sitúa en 5mg al día. Aunque, la dosis acumulada de nuestro estudio es mucho más inferior (1.275 mg vs 6.13 mg). Además, esa dosis de 5mg al día está por debajo de los 7.5 mg sugeridos como punto de corte a partir del cual aumenta significativamente la incidencia de efectos adversos (Posadas Romero C et al. Arthritis Rheum 2004).

El uso de tratamiento inmunosupresor en nuestra cohorte fue del 39%, que resultó ser mayor que otros descritos previamente como el de ((2) Selzer F et al. Arthritis Rheum 2004) con un 14%, pero similar al 40% descrito en el de (Karadag O et al. Clinical rheumatology 2007). Un 7% de nuestros paciente estaban en tratamiento con AZA, frente a un 13.6% en el de (Schanberg LE et al. Arthritis Rheum 2009), 21% en el de (Ahmad Y et al. Rheumatology 2007), un 36.4% en el de ((1) Roman MJ et al. N Engl J Med 2003) o del 37% en el de ((1) Sabio JM et al. Lupus 2008). El 7% de nuestros pacientes recibía tratamiento con MTX, que fue una dosis menor que la del 11.5 del estudio de (Ahmad Y et al. Rheumatology 2007) y del 13.1% del estudio de (Schanberg LE et al. Arthritis Rheum 2009). El 27% de los

pacientes estaba en tratamiento con MFM, que es un porcentaje mayor que en el grupo (Schanberg LE et al. Arthritis Rheum 2009) con un 24%. Sólo el 1% de los pacientes estaba en tratamiento con CTX. Dato muy bajo si lo comparamos con el 11.8% de los pacientes del estudio de (Schanberg LE et al. Arthritis Rheum 2009) y el 26% de los pacientes de ((1) Roman MJ et al. N Engl J Med 2003). Ninguno de nuestros pacientes estaba con tratamientos biológicos.

En cuanto a los antecedentes no cardiovasculares, destaca el hipotiroidismo (16%), la menopausia (20%) y el SAF (10%). Mientras que en los factores de riesgo cardiovasculares destacaron la presencia de sedentarismo (47%), fumador (26%), HTA en MAPA (27.1%) y DLP (61%). Esta elevada proporción de FRCVT se correlaciona con lo descrito con anterioridad en la literatura. Ya en los primeros estudios de 1992 de ((6) Petri M et al. Am J Med 1992) y de 1999 de ((2) Manzi S et al. Arthritis Rheum 1999) se describe una asociación entre la mayor carga de FRCV tradicionales (DLP, DM-2, HTA, sedentarismo y tabaco) y el desarrollo de aterosclerosis precoz en los pacientes con LES. Esos mismos resultados se refrendan en el resto de estudios más recientes ((2) Bruce IN et al. Arthritis Rheum 2003; Schoenfeld SR et al. Semin Arthritis Rheum 2013). En los pacientes con LES se describe un trastorno de lípidos típico, denominado "patrón lipídico del lupus", que se caracteriza por niveles altos de VLDL, junto con niveles bajos o normales de LDL y HDL, lo que aumenta los triglicéridos séricos en lugar del colesterol, lo que lo diferencia de la DLP común en la población general. En nuestro estudio se identificó un total de 61% de pacientes con DLP. Si bien es cierto, que el 14% fue tipo TG y el 16% tipo LDL, lo que sí quedó de manifiesto son los niveles reducidos de HDL, con un 29% de

dislipemia HDL. Sí que hubo una gran diferencia con respecto a los controles, donde el 33.8% de los controles presentó una dislipemia LDL frente al 3% de los que tuvieron una dislipemia por TG y HDL. También llama la atención, que el 43% de los controles presentaba dislipemia, sin haber diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes con LES. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas en cuanto al tratamiento para la dislipemia, con un 26% en el caso de las pacientes y un 6% en el caso de los controles. Esto refleja que los pacientes presentan un mayor control de los FRCVT que los controles al incidir en ello en las visitas a consulta ((1) Bruce IN. Rheumatology 2005; De Carvalho JF et al. Arthritis Rheum 2004).

Es de destacar que a pesar del 21% de pacientes con HTA, las cifras de PAS [116 mmHg (107-126)], PAD [75 mmHg (68-82)], PAM [90 mmHg (82-97)] y PP [42 mmHg (36-48)] son más bajas que las publicadas en otros estudios (Ahmad Y et al. Rheumatology 2007; Esdaile JM et al. Arthritis Rheum 2001).

En cuanto al IMC y perímetro abdominal, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes y los controles, aunque la tendencia siempre fue mayor en el grupo LES: IMC 24 Kg/m² vs 23Kg/m²; cintura 83 cm vs 79 cm. Aunque tampoco queda claro los puntos de corte de estos parámetros para predecir el desarrollo de ECV (Moireira Andrés MN et al. Med Clin (Barc). 2010).

La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar DM, HTA, DLP, ICC, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, apnea obstructiva del sueño,

proteinuria y osteoartritis (Stojan G et al. J Cardiovasc Pharmacol 2013). En nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles, aunque sí una tendencia mayor en el grupo LES: 10% vs 7.7%. Sin embargo, las pacientes con LES presentaron mayor SM de forma estadísticamente significativas (12.9% vs 1.5%). Por el contrario, los controles tuvieron de forma estadísticamente significativa más porcentaje en la categoría de no presentar ningún criterio de SM con un 66.2% vs a un 27.1% de pacientes con LES. Aún así, la prevalencia es relativamente baja en nuestro estudio si lo comparamos con otros previos como el de (Parker B et al. Ann Rheum Dis 2013) con un 16%, el 20% de ((2) Sabio JM et al. J Rheumatol 2009), el 28%, de ((2) Bruce IN et al. Arthritis Rheum 2003) o el 32% de ((2) Chung CP et al. J Rheumatol 2007). Probablemente este hecho se deba al bajo número de pacientes de nuestro estudio. Otro dato a destacar es el hecho que las pacientes también cumplían en mayor medida el criterio de HDL (37.2% vs 6.2%) probablemente en relación al perfil lipídico típico de los pacientes con LES y de HTA (32.9% vs 15.6%) que también refleja, como ya hemos comentado, el hecho que los pacientes con LES tienen una prevalencia mayor de FRCVT.

En nuestro estudio se utilizaron los niveles de insulina y el índice HOMA-IR para medir el estado de insulinoresistencia, ya que los pacientes con LES tienen mayor riesgo de resistencia a la insulina y de secreción anómala de insulina (Tso TK et al. Clin Rheumatol 2004). Las pacientes con LES tuvieron de forma significativa niveles mayores de insulina y de índice HOMA-IR: Insulina 8.7 (6.45-11.55) vs 6.9 (4.3-9.95) y HOMA-IR 1.64 (1.21-2.53) vs 1.45 (0.78-2.09). Los datos son muy similares a los que se obtuvieron en el estudio de ((4)

Sabio JM et al. *Arthritis Care Res* 2014) con niveles de insulina de 8 (2-30) y HOMA de 1.7 (0.3-12.1) y a los estudio de (El Magadmi M et al. *J Rheumatol* 2006), con una insulina de 10 (2.8-38) y un HOMA de 1.65 (5.4-15.1). En nuestro estudio, al determinar el punto de corte para determinar los niveles de HOMA-IR patológico (≥ 2.53), ya no hubo diferencias estadísticamente significativas a pesar que las pacientes con LES tenían mayor porcentaje de HOMA-IR patológico: 20% vs 14.1%, $p= 0.494$.

Como ya se ha descrito ampliamente, el LES en una enfermedad autoinmune con base inflamatoria crónica. En estos pacientes se han descrito niveles mayores de PCR (Nikpou M et al. *Curr Rheumatol Rep* 2009) y de fibrinógeno (Ames PR et al. *J Rheumatol* 2000; Karadag O et al. *Clinical rheumatology*. 2007).

En nuestro estudio, las pacientes con LES tuvieron de forma estadísticamente significativa cifras mayores de PCR 0.2 (0.1-0.4) con respecto a los controles 0.1 (0.1-0.2). En cuanto a los niveles de fibrinógeno, las pacientes con LES tuvieron cifras mayores, aunque no alcanzaron la significación estadística 337 (285-393) vs 310 (253-354), $p= 0.081$. Otros parámetros indirectos de inflamación que podrían utilizarse son los niveles de ferritina y albúmina. En este sentido, los pacientes con LES tuvieron de forma significativa cifras menores de albúmina 4.3 (4-4.5) que los controles 4.5 (4.3-4.7). Lo mismo ocurre en el caso de la ferritina 47 (24-83) vs 39 (18-72).

El ácido úrico también se había relacionado con la HTA, el SM, la cardiopatía isquémica y el ictus. En este estudio los niveles de ácido úrico se

relacionaron con la VOP y con el índice SDI ((3) Sabio JM et al. *Lupus* 2010). En nuestro estudio, las pacientes con LES tuvieron niveles más altos de ácido úrico, aunque sin alcanzar la significación estadística 4.1 (3.4-5.2) vs 4 (3.3 (4.6), $p= 0.060$).

La homocisteína también se considera un factor de riesgo para la aterosclerosis en la población general y también para los pacientes con LES (Wilhelm AJ et al. *Int J Clin Rheumatol* 2012). Al igual que ocurría en el estudio de ((4) Sabio JM et al *Arthritis Care Res* 2014), las pacientes con LES tenían niveles mayores de homocisteína 11 (9-15) vs 10 (9-12) en comparación con los controles.

Por último en relación a los parámetros analíticos, el déficit de vitamina D se ha asociado con el aumento de enfermedades cardiovasculares (Reynolds JA et al. *Rheumatology* 2012) y aterosclerosis subclínica (Ravenell RL et al. *Am J Med Sci* 2012), y en algunos estudios con actividad de la enfermedad ((2) Sakthiswary R et al. *PLoS One* 2013). En nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes y el grupo control.

Al igual que se han realizado en otros estudios de la UEAS, también en éste se utilizó la VOP como indicador de aterosclerosis subclínica. Si bien es cierto que hubo una mayor tendencia a presentar una VOP más elevada con 7.3 (6.5-8.1) y 7.1 (6.5-7.8) y un porcentaje mayor de VOP patológica, 22.85% vs 15.6%, en ambos casos los resultados no fueron estadísticamente

significativos. Probablemente este hecho se deba al bajo número de pacientes de nuestro estudio.

II.- ANÁLISIS EN RELACIÓN A LOS DATOS DE PRESIÓN ARTERIAL

El dato más relevante, y que fue el objetivo de nuestro estudio, fue comprobar que las pacientes con LES tenían un patrón nocturno alterado así como valores alterados de la PA nocturna. Las pacientes eran más propensas a tener un patrón no dipper, a presentar menor inmersión nocturna de la PA, a tener más HTA nocturna (fundamentalmente HTA nocturna aislada) y a presentar niveles mayores de PA. En esa relación, también se observaron cifras más elevadas de FC nocturna. Sin embargo, los resultados de las PA diurnas y FC diurna fueron similares a los observados en los controles.

| | LES | Controles | p |
|---------------------|--------------|------------------|----------|
| PAS nocturna | 103 (97-112) | 98 (94-107) | 0.010 |
| PAD nocturna | 62 (56-69) | 59 (55-64) | 0.014 |
| PAM nocturna | 77 (70-83) | 73 (69-79) | 0.036 |
| FC nocturna | 70 (64-76) | 65 (62-72) | 0.016 |

Estos hallazgos son relevantes ya que, como hemos explicado, el perfil de HTA nocturna y el patrón nocturno no dipper se asocian con un mayor riesgo de ECV y mortalidad ((2) Boggia J et al. Hypertension 2011; (1) De La Sierra A et al. Hypertension 2009, Hansen TW et al. Hypertension 2011; Hoshida S et al. Am J Hypertens 2003). Además, la presencia concomitante de ambos factores se asocia a peor perfil de riesgo CV que cada uno por separado ((2) De la Sierra A et al. Am J Hypertens 2013). En un registro internacional, 577 pacientes con HTA nocturna aislada tuvieron mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (HR 1.29) y todos los eventos cardiovasculares (HR 1.36) después del ajuste para los FRCVT (Fan HQ et al. J Hypertens 2010). En consecuencia, el hecho que los pacientes con LES tengan más probabilidades de tener un patrón nocturno dañino podría constituir un riesgo cardiovascular adicional, que no se ha tenido en cuenta hasta la fecha, ya que la MAPA no es la técnica utilizada habitualmente en pacientes con LES.

Por otro lado, la frecuencia del patrón no dipper en los controles fue del 42%, que es similar (50%) a la reportada en mujeres postmenopáusicas sin enfermedad coronaria (Sherwood A et al. Am J Hypertens 2012). Además, la frecuencia de HTA nocturna aislada e HTA diurna aislada en nuestros controles fue del 6.2% y del 4.6%, que también fue similar a la observada en los países de Europa Occidental (6.0% y 9.1%). Esta similitud de los resultados encontrados en el grupo control, refuerza los obtenidos en los pacientes con LES ((2) Li Y et al. Hypertension 2013).

Al realizar el análisis multivariante, la VOP apareció como un factor asociado de forma independiente con el patrón no dipper y con la HTA

nocturna. Esto sugiere que ambas condiciones podrían contribuir al aumento de la carga aterosclerótica observada en estos pacientes. Estas asociaciones también se han encontrado en individuos hipertensos (Syrseoudis D et al. Hypertens Res 2011) y en otras enfermedades como la diabetes (Wijkman M et al. Diabetologia 2009). Sin embargo, las variaciones de la PA circadiana y su asociación con la aterosclerosis subclínica han sido menos investigadas en los pacientes con LES. Según nuestro conocimiento previo a la publicación del artículo de esta tesis, la asociación entre los valores de la MAPA, la aterosclerosis subclínica y la HVI sólo se había evaluado en un estudio con 24 pacientes con LES con pacientes menores de 21 años (Canpolat N et al. Pediatr Nephrol 2013). En este estudio, la PAS nocturna se correlacionó positivamente con la VOP e inversamente con la distensibilidad de la arteria coronaria. Además, el GIM carotídea se correlacionó significativamente con la PAD nocturna. De acuerdo con nuestro estudio, estos resultados parecen respaldar el efecto dañino de los valores elevados de la PA nocturna en la aterosclerosis subclínica en el LES, incluso en pacientes jóvenes.

La ERC se asoció de forma independiente con la HTA nocturna y tendió a asociarse con el patrón no dipper en las pacientes con LES. En general, los pacientes con disfunción renal con frecuencia tienen un ritmo circadiano alterado, con un aumento del patrón no dipper y de HTA nocturna. De hecho, la prevalencia de patrón no dipper aumenta progresivamente a medida que avanza la insuficiencia renal (Cohen DL et al. Curr Hypertens Rep 2013). Un estudio con pacientes con ERC mostró que la PAS ambulatoria estaba elevada de forma significativa por la noche, independientemente de la presencia o no de

tratamiento antihipertensivo (Mojón A et al. *Chronobiol Int* 2013). Además, entre los pacientes hipertensos no controlados con ERC, el 90% tenía HTA nocturna. En nuestro estudio no se encontró que la NL fuera más frecuente en los pacientes no dipper ni con HTA nocturna. Probablemente porque la mayoría de los pacientes con NL no desarrollaron ERC. Por último, la PAS nocturna se correlacionó con la proteinuria de 24 horas en pacientes con nefropatía diabética (Li J et al. *Clin Nephrol* 2013). En nuestro estudio, la proteinuria en las pacientes con LES fue independiente del patrón no dipper o la HTA nocturna.

Por otra parte, la actividad del LES medida por el índice SLEDAI, se asoció de forma independiente con el patrón no dipper. Debido a la falta de datos en la bibliografía y al diseño de nuestro estudio, no podemos establecer cómo el SLEDAI promueve este fenómeno. Sin embargo, podemos especular con que la actividad de la enfermedad está estrechamente relacionada con el uso de glucocorticoides, que afectan al equilibrio electrolítico, la retención de líquidos y al aumento de la PA y del gasto cardíaco. Todos ellos relacionados con la regulación circadiana de la PA (Fabbian F et al. *Chronobiol Int* 2013). El hipercortisolismo se ha asociado sistemáticamente con el patrón no dipper en pacientes con Síndrome de Cushing (Pecori Giraldi F et al. *Horm Metab Res* 2007). Sin embargo, no se encontraron diferencias en el uso o la dosis de prednisona entre las mujeres con patrón dipper y patrón no dipper.

Otro de los objetivos de nuestro estudio fue ver la concordancia entre el diagnóstico de HTA en la consulta y por MAPA. Tanto en el grupo de las pacientes con LES como en los controles fue modesta. Por lo tanto, de los 12

pacientes con LES con HTA nocturna aislada, sólo a 3 (25%) también se les diagnosticó de HTA en la consulta (con control tensional pero con tratamiento antihipertensivo). De modo que si sólo hubiéramos medido la PA en la consulta, el 75% de los pacientes con HTA nocturna aislada se habrían clasificado como normotensos. De forma similar, de las 50 pacientes con LES clasificadas como normotensas según las mediciones en la consulta, 9 (18%), tuvieron HTA verdadera según los criterios de la MAPA. Estos resultados sugieren que la MAPA podría ser útil en la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con LES para identificar aquellos con perfiles de PA nocturno alterados pero con PA en la consulta normales.

En cuanto a la HTA de bata blanca y enmascarada, los datos fueron similares en ambos grupos sin que hubiese diferencias estadísticamente significativas. Además, los datos son similares a los de la población española (Gorostidi M et al. *Hypertens Res* 2015). Tanto la HTA de bata blanca como la enmascarada se asocian a ECV y a enfermedad arterial subclínica. Si bien los pacientes con HTA de bata blanca tienen un GIM carotídea similar a los normotensos, es un predictor significativo para el desarrollo de HTA y aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular a los 6 años ((1) Stergiou GS et al. *Hypertension* 2014). En este otro estudio (Glen G et al. *The Lancet* 1996) los pacientes con HTA de bata blanca se relacionaron con disfunción diastólica del VI y un menor coeficiente de distensibilidad de la arteria carótida. En otros estudios, también se ha puesto de manifiesto la relación entre la HTA de bata blanca y la HTA enmascarada con la aterosclerosis subclínica, la HVI y las ECV (Cuspidi C et al. *Am J Hypertens* 2015; Hänninen MR et al. *J Hypertens* 2013; (2) Hara A et al. *J Hypertens* 2007; Pierdomenico SD et al. *Am J Hypertens* 2011; Segá R et al. *Circulation*

2001). En nuestro estudio, la frecuencia de HTA enmascarada fue del 11.4%. Aunque es un resultado modesto, debido al elevado riesgo de ECV en los pacientes con LES, se podría justificar en uso de la MAPA para identificar pacientes con mayor riesgo.

La carga tensional se relaciona con aterosclerosis carotídea, HVI y microalbuminuria, aunque no es independiente del nivel de PA. Las pacientes con LES tuvieron mayor carga tensional media 13.8 (5.67-36.31) vs 8.33 (2.77-19.98), $p= 0.022$. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes con carga tensional (28.6% vs 15.4%).

En este estudio cada incremento de 10 lpm significa un aumento del 20% en la mortalidad total y un 14% en mortalidad cardiovascular. En nuestro estudio destaca que las pacientes con LES presentaron mayor FC nocturna 70 (64-76) vs 65 (62-72). Esto podría tener relación con una alteración en la recuperación de la frecuencia cardiaca después del ejercicio, y que sería una función del sistema parasimpático que estaría alterado en los pacientes con LES (Kannel W et al. AJH 2000). A tal efecto, se realizó este estudio (Dogdu O et al. J Rheumatol 2010) con pacientes con LES y un grupo control para evaluar el índice de recuperación de la frecuencia cardiaca en pacientes con LES tras el ejercicio físico. El estudio concluye que los pacientes con LES tenían una alteración en el índice de resuperación cardiaca, siendo más baja que los controles. Además, la capacidad para el esfuerzo también fue menor en los pacientes con LES.

Nuestros hallazgos también podrían tener implicaciones terapéuticas. La toma de fármacos antihipertensivos (especialmente los IECAS) a la hora de acostarse en lugar de por la mañana han demostrado aumentar la proporción de pacientes con PA controlada, mejorando el patrón nocturno de PA y reduciendo la excreción de albúmina urinaria (Smolensky MH et al. Blood Press Monit 2010). Por otro lado, en un estudio prospectivo con 448 pacientes hipertensos con diabetes, el tratamiento por la noche con al menos 1 fármaco mejoró el control de los valores medidos por MAPA y redujo la morbimortalidad cardiovascular ((5) Hermida RC et al. Diabetes care 2011). Vale la pena investigar si esta estrategia terapéutica, además de mejorar los resultados cardiovasculares, también reduce la albuminuria en pacientes con NL.

Algunas limitaciones de este estudio tienen que ser consideradas. No se tuvieron en cuenta los efectos de la actividad física diurna y la calidad del sueño nocturno en la inmersión de la PA. Los fármacos antihipertensivos se eliminaron sólo 24 horas antes de realizar la MAPA y podría persistir un posible efecto antihipertensivo residual, especialmente durante el periodo diurno. La MAPA se realizó sólo una vez y podrían existir dudas sobre la reproductibilidad de los resultados. En este sentido, la reproductibilidad de la HTA nocturna y el patrón no dipper sólo fue moderada ($k \geq 0.46$ y ≥ 0.38 respectivamente) en un ensayo clínico controlado en el que la MAPA se determinó dos veces separadas por 4 a 8 semanas ((2) White WB et al. Am J Cardiol 2003). Por otro lado, a pesar que la VOP fue mayor en los pacientes con LES, no se observaron diferencias significativas, posiblemente porque los controles tenían mayor edad. Como consecuencia del pequeño tamaño de la cohorte, no se pudo

alcanzar ninguna significación estadística debido a la falta de poder estadístico. Además, dadas las características de la muestra del estudio (principalmente mujeres, pacientes jóvenes, con baja actividad de la enfermedad, con dosis bajas de prednisona y pocos fármacos inmunosupresores), los resultados obtenidos no pueden generalizarse para todos los pacientes con LES. Finalmente, dado que nuestro estudio fue un estudio transversal, las conclusiones sólo pueden usarse para generar hipótesis y no como prueba de causalidad.

Las alteraciones de la PA nocturna fueron comunes en las mujeres con LES. En particular, el patrón de HTA nocturna y no diurna se asoció con una VOP más alta, un predictor de ECV. Dado que estas alteraciones no se pueden detectar por medio de la medición convencional de la PA en la consulta, la MAPA podría ser una herramienta útil para la evaluación y estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con LES. Se necesitan estudios adicionales para evaluar la reproductibilidad de estos resultados.

VII.- CONCLUSIONES

1. Las pacientes con LES tienen mayor HTA nocturna e HTA nocturna aislada, así como mayor patrón nocturno alterado no dipper.
2. La VOP y la ERC se asociaron de forma independiente con la HTA nocturna. Hubo una tendencia a la asociación de la duración de la enfermedad con la HTA nocturna, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativa.
3. La VOP y el SLEDAI se asociaron de forma independiente con el patrón no dipper. La ERC tendió a asociarse al patrón no dipper, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativa.
4. El índice de concordancia entre el diagnóstico de HTA en la consulta y por MAPA fue modesto tanto en el grupo de las pacientes con LES como en los controles.
5. Las pacientes con LES tuvieron cifras significativamente más altas de PAS nocturna, PAD nocturna y PAM nocturna. No hubo diferencias en cuanto a las mediciones diurnas y de 24 horas.

6. Las pacientes con LES tuvieron mayor carga tensional media, pero no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con carga tensional.

7. Las pacientes presentaron de forma significativa mayor patrón no dipper. Las pacientes también tuvieron menor porcentaje de descenso nocturno de la presión arterial. No hubo diferencias significativas en cuanto a los patrones dipper extremo ni raisser.

8. Las pacientes con LES presentaron mayor HTA verdadera. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a HTA de bata blanca e HTA enmascarada.

VIII.- BIBLIOGRAFIA

Abud- Mendoza C, Herrera-Van Oostdam D, Martínez- Martínez MU. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2013 Feb;40(2):204.

Agmon Y, Khandheria B, Meissner I, Schwartz GM, Petterson T et al. Independent Association of High Blood Pressure and Aortic Atherosclerosis: A Population-Based Study. *Circulation* 2000;102:2087-2093.

Ahmad Y, Bodill H, Shelmerdine J. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology* 2007;46:983-8.

Akhavan PS, Su J, Lou W. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2013;40(6):831-841.

Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort LUMINA. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1168-72.

Ames PR, Alves J, Pap AF, Ramos P, Khamashta MA et al. Fibrinogen in systemic lupus erythematosus: more than an acute phase reactant? *J Rheumatol* 2000; 27(5),1190-1195.

Araújo- Fernández S, Ahijón- Lana M, Isenberg DA. Drug-induced lupus: Including anti-tumour necrosis factor and interferon induced. *Lupus* 2014;23,545-553.

Arévalo JF, Lowder CY, Muci- Mendoza R. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol* 2002 Dec;13(6):404-10.

Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003 Oct;16;349(16):1526-33.

(1) Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Shintani A, Turner E et al. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. *J Rheumatol* 2006; 33:539-545.

(2) Asanuma Y, Oeser A, Shintani A, Turner E, Olsen N et al. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407-15.

Bahrehmand F, Vaisi-Raygani A, Kiani A, Rahimi Z, Tavilani H et al. Matrix metalloproteinase-2 functional promoter polymorphism G1575A is associated with elevated circulatory MMP-2 levels and increased risk of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2012;21,616-624.

Barnes EV, Narain S, Naranjo A. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus* 2005;14:576-82.

Bassi N, Ghirardello A, Iaccarino L. OxLDL/b2GPI-anti-oxLDL/b2GPI complex and atherosclerosis in SLE patients. *Autoimmun Rev* 2007;7:52-8.

Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF α) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:149-154.

Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920; 7,353-370.

Benedek T. William Osier and Development of the Concept of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vol 27, No 1 (August), 1997:pp48-56.

Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson S et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014 February; 25; 63(7):636-646.

Benetos A, Rudnicki A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32(3), 560-564.

Bengtsson C, Öhman M, Nived O, Rantapa S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: Incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus* 2012;21:452-459.

Benvenuti F, Gatto M, Larosa M, Iaccarino L, Punzi L et al. Cardiovascular risk factors, burden of disease and preventive strategies in patients with systemic lupus erythematosus: a literature review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(9):1373-85.

Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008 Feb;67(2):195-205.

Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7(1),23-29.

Bjarnegråd N, Bengtsson C, Brodzki J, Sturfelt G, Nived O et al. Increased aortic pulse wave velocity in middle aged women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:644-650.

(1) Boggia J, Thijs L, Li Y, Hansen T, Kikuya M et al. Risk Stratification by 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Estimated Glomerular Filtration Rate in 5322 Subjects From 11 Populations. Novelty and Significance. *Hypertension* 2013;61:18-26.

(2) Boggia J, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Kikuya M et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011;57(3), 397-405.

Britton K, Gaziano J, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009 Dec;11(12):1129-34.

(1) Bruce IN . 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005;44:1492-1502.

(2) Bruce IN, Urowitz M, Gladman D, Ibañez D, Steiner G. Risk Factors for Coronary Heart Disease in Women With Systemic Lupus Erythematosus. The Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003 Nov;48(11):3159-67.

(3) Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. Prevalence and distribution of abnormalities. *J Rheumatol* 2000;27:2372-7.

Burgos PI, McGwin G, Reveille JD. Factors predictive of thrombotic events in LUMINA, a multi-ethnic cohort of SLE patients (LXXII). *Rheumatology* 2010;49:1720-5.

Canpolat N, Kasapcopur O, Caliskan S, Gokalp S, Bor M. Ambulatory blood pressure and subclinical cardiovascular disease in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2013;28:305-313.

Carli L, Tani C, Querci F, Della Rossa A, Vagnani S et al. Analysis of the prevalence of cataracts and glaucoma in systemic lupus erythematosus and evaluation of the rheumatologists' practice for the monitoring of glucocorticoid eye toxicity. *Clin Rheumatol* 2013;32(7),1071-1073.

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.

Carvalho MR, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecher RT, Schenkman S et al. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;53(6),838-844.

(1) Cederholm A, Svenungsson E, Stengel D, Fei GZ, Pockley AG et al. Platelet-activating factor-acetylhydrolase and other novel risk and protective factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:2869-2876.

(2) Cederholm A, Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Trollmo C, Ulfgren AK et al. Decreased binding of annexin v to endothelial cells: a potential mechanism in atherothrombosis of patients with systemic lupus erythematosus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:198-203.

Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani G, Gil A et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period. A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine* 2003;82:299-308.

Cheong C, Hok-Kung Ho M, Lee T, Lau Y, Cheung Y. Relation of arterial stiffness to left ventricular structure and function in adolescents and young adults with pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007;34:1345-1352.

Chiu CC, Huang CC, Chan WL, Chung CM, Huang PH et al. Increased Risk of Ischemic Stroke in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Population-based Study. *Intern Med* 2012; 51:17-21.

Chobanian AV, Roccella EJ. The JNC 7 hypertension guidelines. *JAMA* 2003; 290(10), 1312-1312.

Chu P, Pendry K, Blecher TE. Detection of lupus anticoagulant in patients attending an anticoagulation clinic. *BMJ* 1988 Dec; 3;297(6661):1449.

(1) Chung CP, Solus J, Oeser A, Li C, Raggi P et al. Genetic Variation and Coronary Atherosclerosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2014 August;23(9):876-880.

(2) Chung CP, Oeser A, Solus J, Avalos I, Gebretsadik T et al. Inflammatory mechanisms affecting the lipid profile in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007;34(9), 1849-1854.

Cid MC, Kleinman HK, Grant DS, Schnaper HW, Fauci AS et al. Estradiol enhances leukocyte binding to tumor necrosis factor (TNF)-stimulated endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule type 1, and vascular cell adhesion molecule type 1. *J Clin Invest* 1994;93:17-25.

Clement D, De Buyzere M, De Bacquer A, Leeuw P, Duprez D et al. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N Engl J Med* 2003 Jun;12;348(24):2407-15.

Cohen DL, Huan Y, Townsend RR. Ambulatory blood pressure in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2013;15(3),160-166.

Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Grimaldi CM, Peeva E, Diamond B. Sex hormones and SLE: influencing the fate of autoreactive B cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;305:67-88.

Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994; 236:619-632.

Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AE, Sans S, Menotti A et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11),987-1003.

Cortes S, Chambers S, Jerónimo A, Isenberg D. Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus—analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature. *Lupus* 2008;17(11),977-980.

Costenbader KH, Kin DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004 Mar;50(3):849-57.

Cullwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009 Aug;114(2 Pt1):341-53.

Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, Grassi G et al. Untreated Masked Hypertension and Subclinical Cardiac Damage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015 Jun;28(6):806-13.

Dag L, Svenungsson E, Sandling J, Berggren O, Jönsen A et al. Coronary Heart Disease in Systemic Lupus Erythematosus Is Associated With Interferon Regulatory Factor-8 Gene Variants. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:255-263.

Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005;294(14),1799-809.

Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. In *Semin Immunopathol* 2012 (Vol.34,No.1,pp.43-62).

De Carvalho JF, Borba EF, Viana VS, Bueno C, León EP et al. Anti-lipoprotein lipase antibodies: A new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2004;50(11),3610-3615.

(1) De La Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53(3),466-472.

(2) De la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, De la Cruz JJ et al. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens* 2013;27(5),680-687.

D`Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007 Feb;17;369(9561):587-96.

Delgado AJ, Kumar S, Isenberg DA. Cross-reactivity between anti-cardiolipin, anti-high-density lipoprotein and anti-apolipoprotein A-I IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2003;42:893-9.

Devereux RB. Evaluation of cardiac structure and function by echocardiography and other noninvasive techniques. *Hypertension: Pathophysiology. Diagnosis, Treatment* 1990;1479-1492.

Dogdu O, Yarlioglu M, Kaya MG, Ardic I, Oguzhan N et al. Deterioration of heart rate recovery index in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37(12),2511-2515.

Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46(1),156-161.

Doria A, Shoenfeld Y, Wu R. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1071-7.

Egger D, Fu P, Fang Q, Petri H. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity During a 12-month Period and Risk of New Onset Organ System Damage and/or Death: Observations in a Single Us Academic Medical Center. *Arthritis Rheum* 2011;63,1712.

Eid RE, Rao DA, Zhou J. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2009;119:1424-1432.

El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33(1),50-56.

Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001,44(10), 2331-2337.

Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R et al. Dipper and Non-Dipper Blood Pressure 24-Hour Patterns: Circadian Rhythm–Dependent Physiologic and Pathophysiologic Mechanisms. *Chronobiol Int* 2013;30(1-2),17-30.

Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010;28(10), 2036-2045.

Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC, De Jager PL, Goyette P et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS Genet* 2008 Apr; 25;4(4):e1000024.

Finkelstein Y, Adler Y, Harel L, Nussinovitch M, Youinou P. Anti-Ro (SSA) and anti-La (SSB) antibodies and complete congenital heart block. *Ann Med Interne (Paris)*1997;148(3):205-8.

Folsom AR, Aleksic N, Catellier D. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002;144: 233-238.

Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1052-1056.

Forslid J, Heigl Z, Jonsson J, Scheynius A. The prevalence of antinuclear antibodies in healthy young persons and adults, comparing rat liver tissue sections with HEp-2 cells as antigen substrate. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(2),137-141.

Frostegeård J. Atherosclerosis in Patients With Autoimmune Disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1776-1785.

Fuleihan GH, Bouillon R, Clarke B. Serum 25hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res* 2015;30:1119-33.

Full L, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009,11(2):217.

Gaipl US, Muñoz LE, Grossmayer G, Lauber K, Franz S et al. Clearance deficiency and systemic lupus erythematosus (SLE). *J Autoimmun* 2007 Mar-May;28(2-3):114-21.

Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011;3(73):73.

Gatto M, Zen M, Ghirardello A, Bettio S, Bassi N et al. Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmun Rev* 2013;12(4), 523-536.

Geiser AG, Letterio JJ, Kulkarni AB, Karlsson S, Roberts AB et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) controls expression of major histocompatibility genes in the postnatal mouse: aberrant histocompatibility antigen expression in the pathogenesis of the TGF-beta 1 null mouse phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:9944-8.

Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.

Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1955-9.

Glen G, Elliott H, Curzio J, Lees K, Reid J. White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet* 1996; Sep;7,348(9028):654-7.

Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, De la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res* 2015;38(1),1.

Grimaldi CM. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol* 2006 Sep;18(5):456-61.

Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-26.

Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol* 2006 Jan;21(1):1-6.

Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5),1454-1459.

Hak A, Karlson E, Feskanich D, Stampfer M, Costenbader KH. Systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease. Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2010;61:1396-1402.

Hanly JG, M. Urowitz B, Siannis F et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;vol.58,no.3,pp.843- 853.

Hänninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Kesäniemi YA, Jula AM. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens* 2013;31:1136-1143.

Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T et al. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011;57(1),3-10.

(1) Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(12):1876-90.

(2) Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281-91.

(1) Hara A, Tanaka K, Ohkubo T, Kondo T, Kikuya M et al. Ambulatory Versus Home Versus Clinic Blood Pressure : The Association With Subclinical Cerebrovascular Diseases: The Ohasama Study. *Hypertension* 2012;59:22-28.

(2) Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Obara T. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007 Feb;25(2):321-7.

Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, Katahira T, Nishi S, Koike T. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol* 1997;107:569-73.

(1) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE. Decrease in urinary albumin excretion associated with the normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2005;46(4), 960-968.

(2) Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27(8),1629-1651.

(3) Hermida R, Ayala D, Mojón A, Fernández J. Cardiovascular Risk of Essential Hypertension: Influence of Class, Number, and Treatment-Time Regimen of Hypertension Medications. *Chronobiology International* 2013,30(1-2):315-327.

(4) Hermida R, Ayala D, Portaluppi F. Circadian Variation of blood pressure: The basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev* 2007 Aug 31;59(9-10):904-22.

(5) Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure–lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2011;34(6),1270-1276.

Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In Wallace D, Hahn B eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Fifth edition. William & Wilkins, 1997: 49–69.

Hosenpud JD, Montanaro A, Hart MV. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1984;77:286-92.

Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, Umeda Y, Hashimoto T et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003;16(6),434-438.

Houssiau F. Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence. *Lupus* 2007;16:212- 6.

Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2015 Jul-Aug;33(4):449-56

Ingelsson E, Björklund-Bodegård K, Lind L, Ärnlöv J, Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006;295(24), 2859-2866.

Ishikawa J, Ishikawa S, Kario K. Relationships between the QTc interval and cardiovascular, stroke, or sudden cardiac mortality in the general Japanese population. *J Cardiol* 2015;65(3),237-242.

Iwata S, Jin Z, Schwartz J, Homma S, Elkind M et al. Relationship Between Ambulatory Blood Pressure and Aortic Arch Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012 April;221(2):427-431.

Jackson M, Ahmad Y, Bruce IN, Coupes B, Brenchley PE. Activation of transforming growth factor- β 1 and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3),R81.

Janssen BA, Luqmani RA, Gordon C. Correlation of blood levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 with disease activity in systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994;33:1112-16.

Jiménez S, Tàssies D, Espinosa G, García-Criado A, Plaza 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.

Julkunen H, Saijonmaa O, Gronhagen-Riska C, Teppo AM, Fyhrquist F. Raised plasma concentrations of endothelin-1 in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1991;50:526-527.

Jung H, Bobba R, Su J. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:863-8.

Känel R, Shamini J, Mills PJ, Nelesen RA, Adler KA et al. Relation of nocturnal blood pressure dipping to cellular adhesion, inflammation and hemostasis. *J Hypertens* 2004;22:2087-2093.

Kannel W. Risk Stratification in Hypertension: New Insights From the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13:3S-10S.

Karadag O, Calguneri M, Atalar E, Yavuz B, Akdogan A et al. Novel cardiovascular risk factors and cardiac event predictors in female inactive systemic lupus erythematosus patients. *Clinical rheumatology* 2007;26(5), 695-699.

Karassa FB, Afeltra A, Ambrozicetal A. Accuracy of antiribosomal Protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta analysis. *Arthritis Rheum* 2006;vol.54,no.1,pp.312-324.

(1) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38(4),852-857.

(2) Kario K, Hoshide S, Shimizu M, Yano Y, Eguchi K et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning SurgeTarget Organ Protection (J-TOP) study. *J Hypertens* 2010;28:1574-1583.

Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR: Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2008,59:169-175.

Krakoff L. Ambulatory Blood Pressure Improves Prediction of Cardiovascular Risk: Implications for Better Antihypertensive Management. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:317.

Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993 Dec;7(4):199-207.

(1) Kiani AN, Madger LS, Petri M. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. *Rheumatol Int* 2012;32:2701-5.

(2) Kiani AN, Magder L, Petri M: Coronary calcium in systemic lupus erythematosus is associated with traditional cardiovascular risk factors, but not with disease activity. *J Rheumatol* 2008,35:1300-1306.

Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen. *J Lipid Res* 2003;44:716-2.

Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(6),1489-1497.

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;36:1566-74.

Lahoute C, Herbin O, Mallat Z. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:348-358.

Larsson PT, Hallerstam S, Rosfors S, Wallén NH. Circulating markers of inflammation are related to carotid artery atherosclerosis. *Int Angiol* 2005;24(1):43-51.

Lazzerini PE, Capecchi PL, Selvi E. Hyperhomocysteinemia: a cardiovascular risk factor in autoimmune diseases? *Lupus* 2007;16:852-62.

Lee PY, Li Y, Richards HB. Type I interferon as a novel risk factor for endothelial progenitor cell depletion and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:3759-69.

Lehmann P, Hölzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990 Feb;22(2 Pt1):181-7.

Leuven SI, Mendez-Fernandez YV, Wilhelm AJ. Mycophenolate mofetil but not atorvastatin attenuates atherosclerosis in lupus-prone LDLr(-/-) mice. *Ann Rheum Dis* 2012;71:408-14.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.

Li J, Wang F, Jian G, Ma N, Fan Y et al. Analysis of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with diabetic nephropathy: a hospital-based study. *Clin Nephrol* 2013;79(3),199-205.

(1) Li Y, Thijs L, Boggia J, Asayama K, Hansen TW et al. Blood pressure load does not add to ambulatory blood pressure level for cardiovascular risk stratification. *Hypertension* 2014;63(5), 925-933.

(2) Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension* 2013;61(2),278-283.

(1) Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002;8:1257-1262.

(2) Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-74.

Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey 1988–1994. *Am J Epidemiol* 2002;156(12), 1105-1113.

Lopez LR, Salazar-Paramo M, Palafox-Sanchez C. Oxidized lowdensity lipoprotein and beta2glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune-mediated atherosclerosis. *Lupus* 2006;15:80-6.

López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003;12(11):860-5.

MacGregor AJ, Dhillon VB, Binder A. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:152-5.

Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, Atkinson E, Libby P. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature* 1998; 394(6689), 200-3.

Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23(3), 395-401.

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.

Mak A, Cheak A, Tan j, Cho-Su H, Ho R et al. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Aug;48(8):944-52.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2013;66(10):880.

Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel W et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2003;62:846-850.

Manios E, Tsivgoulis G, Koroboki E, Stamatelopoulos K, Papamichael C et al. Impact of Prehypertension on Common Carotid Artery Intima-Media Thickness and Left Ventricular Mass. *Stroke* 2009;40:1515-1518.

Manning RD Jr, Tian N, Meng S. Oxidative stress and antioxidant treatment in hypertension and the associated renal damage. *Am J Nephrol* 2005;25: 311-317.

(1) Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with SLE: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):408-15.

(2) Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(1):51-60.

Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52(2),402-411.

Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1 CD006612.

Mavrogeni S, Karabela G, Stavropoulos E, Plastiras S, Spiliotis G et al. Heart failure imaging patterns in systemic lupus erythematosus. Evaluation using cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2014 Sep; 20;176(2):559-61.

Maynard J, Hong F, Petri M. Low Socioeconomic Status Is Associated with Cardiovascular Risk Factors and Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2012 April;39(4):777-783.

McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM. 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.

Metsarinne KP, Nordstrom DC, Kontinen YT, Teppo AM, Fyhrquist FY. Plasma interleukin-6 and renin substrate in reactive arthritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1992;12: 93-96.

Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108:1362-70.

Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity* 2005 Feb;38(1):47-54.

Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North A* 2014 Feb;40(1):51-60.

Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-2543.

Moireira Andrés MN. Which of the anthropometric measures to define excess weight is the best discriminator of cardiovascular risk? *Med Clin (Barc)* 2010 Apr 3;134(9):396-8.

Mojón A, Ayala DE, Piñeiro L, Otero A, Crespo JJ et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int* 2013;30(1-2),145-158.

Mor A, Luboshits G, Planer D. Altered status of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2006;27:2530-7.

Morand EF, Leech M, Bernhagen J: MIF: a new cytokine link between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2006,5:399-410.

Moura Filho JP, Peixoto RL, Martins LG, Melo SD, Carvalho LL et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2014 Jan-Feb;89(1):118-25.

Nakano M, Ueno M, Hasegawa H, Watanabe T, Kuroda T, Ito S, Arakawa M. Renal haemodynamic characteristics in patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 226-230.

Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy R et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*.2011 Feb 26;377(9767):721-31.

Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramírez MI, Sabio JM, Coín M, Robles-Ortega H 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.

Nelson P, Rylance P, Roden D, Trela M, Tugnet N. Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014 May;23(6):596-605.

Nikpou M, Urowitz M, Gladman D. Epidemiology of Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2009 Aug;11(4):248-54.

O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014 Jul;32(7):1359-66.

O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 332(8607),397.

O'Neill SG, Pego-Reigosa JM, Hingorani AD, Bessant R, Isenberg D et al. Use of a strategy based on calculated risk scores in managing cardiovascular risk factors in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009;48:573-575.

Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20(11), 2183-2189.

Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, Kotaki H, Sato H et al. Comparative pharmacodynamic analysis of QT interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(10),2630-2637.

Orens JB, Martínez FJ, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 Feb;20(1):159-93.

Oryoji K, Kiyohara C, Horiuchi T. Reduced carotid intima-media thickness in systemic lupus erythematosus patients treated with cyclosporine A. *Mod Rheumatol* 2014;24:86-92.

Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. *Lupus* 2010;19,1365-1373.

Páramo JA, Rodríguez JA, Orbe, J. Fibrinogen. An old hemostatic protein with a new function: non-invasive marker of subclinical atherosclerosis. *Med Clín (Barc)* 2005;124(20),790-794.

(1) Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, Leeuw P et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779-785.

(2) Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, Leeuw P et al. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505-26.

Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, In BH et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46(7),1714-1719.

Parker B, Urowitz M, Gladman D, Lunt M, Bae S et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2013 Aug;72(8):1308-14.

Parks CG, De Roos AJ. Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014 May;23(6):527-36.

Pecori Giraldi F, Toja PM, De Martin M, Maronati A, Scacchi M et al. Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure. *Horm Metab Res* 2007;39(12), 908-914.

Pego-Reigosa JM, Lu TY, Fontanillo MF. Long-term improvement of lipid profile in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with B-cell depletion therapy: a retrospective observational study. *Rheumatology* 2010;49:691-6

Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009 May;27(5):963-75.

Perrins CJ, Bobryshev YV. Current advances in understanding of immunopathology of atherosclerosis. *Virchows Arch* 2011;458:117-123.

(1) Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012 August;64(8): 2677-2686.

(2) Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996; 5(suppl1):S16-S22.

(3) Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000;9:170-175.

(4) Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145-151.

(5) Petri M, Roubenoff R, Dallal GE: Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-1124.

Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*.2006;354(22), 2368-2374.

Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011;24(1),52-58.

(1) Pockley AG, Wu R, Lemne C, Kiessling R, Faire U et al. Circulating heat shock protein 60 is associated with early cardiovascular disease. *Hypertension* 2000;36:303-307.

(2) Pockley AG, Georgiades A, Thulin T, de Faire U, Frostegard J. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension. *Hypertension* 2003;42: 235-238.

Poole KES, Loveridge N, Barker PJ et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke* 2006;37:243-5.

Posadas Romero C, Torres- Tamayo M, Zamora- González J. High insulina levels and increased low-density lipoproteína oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:160-5.

Pretel M, Marquès L, España A. Drug-induced lupus erythematosus. *Actas Dermosifiliorg.* 2014 Jan-Feb;105(1):18-30.

Puntmann V, D'Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P et al. Native Myocardial T1 Mapping by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Subclinical Cardiomyopathy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013 Mar 1;6(2):295-301.

Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. 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 JJ. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26(11),2363-2368.

Ramsey-Goldman R, Manzi S. Systemic lupus erythematosus. Women and Health. Academic Press 2000:704-723.

Ravenell RL, Kamen DL, Spence JD. Premature atherosclerosis is associated with hypovitaminosis D and angiotensin-converting enzyme inhibitor non-use in lupus patients. *Am J Med Sci* 2012;344:268-73.

Record JL, Beukelman T, Cron RQ. High prevalence of myositis in a southeastern United States pediatric systemic lupus erythematosus cohort. *Pediatric Rheumatology* 2011,9(1),20.

Reddy V, Jayne D, Close D, Isenberg D. B-cell depletion in SLE: clinical and trial experience with rituximab and ocrelizumab and implications for study design. *Arthritis Res Ther* 2013;15 Suppl 1:S2.

Reichlin M, Fesmire J, Quintero-DeRio AI, Wolfson-Reichlin M. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2957-63.

Reiss AB, Awadallah NW, Malhotra S. Immune complexes and IFN-gamma decrease cholesterol 27-hydroxylase in human arterial endothelium and macrophages. *J Lipid Res* 2001;42:1913-22.

Reveille JD, "Predictive value of autoantibodies for activity of systemic lupus erythematosus," *Lupus* 2004;vol.13,no.5,pp.290-297.

Reveille JD, Bartolucci A, Alarcón GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990;33(1),37-48.

Reynolds JA, Haque S, Berry JL. 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2012;51:544-51.

Rho YH, Chung CP, Oeser A. Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008; 35:1789-1794.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.

Roldan P, Ratliff M, Snider R, Macias L, Rodríguez R et al. Aortic Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology* 2014; Suppl 5: 4172/2161-1149.

(1) Roman MJ, Shanker B, Davis A, Lockshin M, Sammaritano L et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-406.

(2) Roman MJ, Salmon JE, Sobel R. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol* 2001; 87:663-666.

(3) Roman MJ, Pickering T, Schwartz J, Pini R, Devereux R. Relation of Blood Pressure Variability to Carotid Atherosclerosis and Carotid Artery and Left Ventricular Hypertrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1507-1511.

Rostas S, Kim M, Gabardi S. Risk evaluation and mitigation strategies: a focus on the mycophenolic acid preparations. *Prog Transplant* 2014;24:33-6.

Rovin B, Furie R, Latinis K, Looney R, Fervenza F et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):1215-26.

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

(2) Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology* 2012;51:1145-1153.

(3) Ruiz-Irastorza G, Egurbide M, Pijoan J, Garmendia M, Villar I et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15,577-583.

(1) Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo A, Vargas-Hitos J et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008;17,849-859.

(2) Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete-Navarrete N. Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Arterial Stiffness and Biomarkers of Subclinical Atherosclerosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2009 Oct;36(10):2204-11.

(3) Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete- 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 Jul-Aug;28(4):483-9.

(4) Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Mediavilla JD, Navarrete-Navarrete N, Zamora-Posadas M et al. Correlation of asymptomatic hyperuricaemia and serum uric acid levels with arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus without clinically evident atherosclerotic cardiovascular disease. *Lupus* 2010;19,591-598.

(5) Sabio JM, Vargas- Hitos JA, Martínez Bordonado J, Navarrete- Navarrete N, Díaz-Chamorro A et al. Relationship Between Homocysteine Levels and Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res* 2014 Oct;66(10):1528-35.

(6) Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martínez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Díaz-Chamorro A et al. Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015 Feb;24(2):155-63.

(7) Sabio JM, Mediavilla JD, Fernández-Torres C, Aliaga L, Jimenez-Alonso J. Risk factors related to hypertension in a Spanish systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus* 2001;10,451±452.

(1) Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus* 2014 Mar;23(3):225-35.

(2) Sakthiswary R, Raymond A. The Clinical Significance of Vitamin D in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *PLoS One* 2013;8(1).

Salvetti M, Muiesan ML, Rizzoni D, Bettoni G, Monteduro C et al. Night time blood pressure and cardiovascular structure in a middle-aged general population in northern Italy: the Vobarno Study. *J Hum Hypertens* 2001;15:879-885.

Santiago MB, Galvão V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of clinical characteristics and review of the literature. *Medicine* 2008;87(1), 37-44.

Sazliyana S, Mohd Shahrir MS, Kong CT, et al. Implications of immunosuppressive agents in cardiovascular risks and carotid intima media thickness among lupus nephritis patients. *Lupus* 2011;20:1260-6.

Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001;104:1385-1392.

(1) Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L et al. Vascular Stiffness in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Hypertension* 2001; Apr;37(4):1075-82.

(2) Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:151-9.

Seshan SV, Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009 Feb;133(2):233-48.

Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus Investigators. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:1496-507.

Sherwood A, Bower JK, Routledge FS, Blumenthal JA, McFetridge-Durdle J et al. Nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women with coronary heart disease. *Am J Hypertens* 2012;25(10),1077-1082.

Shimada K, Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit* 1997;2(6),333-338.

Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Matucci M et al. Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation* 2005;112:3337-3347.

Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:1-54.

Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Tiseo R, Portaluppi F. Administration–time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit* 2010;15(4),173-180.

Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107(9),1303-1307.

Somers EC, Zhao W, Lewis EE. Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PLoS ONE* 2012;7(5).

Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'brien ET, Clement D et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282(6),539-546.

Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull WJ et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1994;14(5):840-56.

Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000;102(14),1634-1638.

Stefanadi E, Tousoulis D, Papageorgiou N, Briasoulis A, Stefanadis C. Inflammatory biomarkers predicting events in atherosclerosis. *Curr Med Chem* 2010;17(16),1690-1707.

Steiman AJ, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthrit Care Res* 2012;64:511-18.

(1) Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ et al. International Database on HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension* 2014;63:675-682.

Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013 September;62(3): 255-262.

(1) Sule S, Fivush B, Neu A, Furth S. Increased risk of death in pediatric and adult patients with ESRD secondary to lupus. *Pediatr Nephrol* 2011 January;26(1): 93-98.

(2) Sule S, Fivush B, Neu A, Furth S. Increased hospitalizations and death in patients with ESRD secondary to lupus. *Lupus* 2012 October;21(11):1208-1213.

Sutcliffe N, Clarke AE, Gordon C, Farewell V, Isenberg DA. The association of socio-economic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999 Nov;38(11):1130-7.

(1) Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Urstad K. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus* 2003;12:454-461.

(2) Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001;104:1887-93.

Syazliana S, Mohd R, Shahrir M, Gafor A. Persistent hypertension in lupus nephritis and the associated risk factors. *Clin Rheumatol* 2015;34:93–97.

Syrseloudis D, Tsioufis C, Andrikou I, Mazaraki A, Thomopoulos C et al. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. *Hypertens Res* 2011;34(1),120.

Swaak AJ, Van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus* 2001;10(1),51-58.

Taleb S, Romain M, Ramkhelawon B. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med* 2009; 206:2067-2077.

Tanay A, Leibovitz E, Frayman A, Zinlichman R, Gavish D. Vascular Elasticity of Systemic Lupus Erythematosus Patients Is Associated with Steroids and Hydroxychloroquine Treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Jun;1108:24-34.

Thacker SG, Berthier CC, Mattinzoli D. The detrimental effects of IFN- α on vasculogenesis in lupus are mediated by repression of IL-1 pathways: potential role in atherogenesis and renal vascular rarefaction. *J Immunol* 2010;185:4457-6.

Thamer M, Hernán MA, Zhang Y. Prednisone, lupus activity and permanent organ damage. *J Rheumatol* 2009;36:560-4.

Thiagarajan P. Atherosclerosis, Autoimmunity, and Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation* 2001;104:1876-1877.

Thomas F, Rudnichi A, Bacri A, Bean K, Guize L. Cardiovascular Mortality in Hypertensive Men According to Presence of Associated Risk Factors. *Hypertension* 2001;37:1256-1261.

Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Kao A, Fitzgerald SG et al. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58(3):835-42.

Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2010 Jun 28;16(24):2971-7.

Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clinical nephrology* 1995;43(6),382-387.

Tolosa SM, Uribe AG, McGwin G. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004;50:3947-57.

Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-1127.

Tseng CE, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006 Nov;54(11):3623-32

Tsimikas S, Brilakis ES, Lennon RJ. Relationship of IgG and IgM autoantibodies to oxidized low density lipoprotein with coronary artery disease and cardiovascular events. *J Lipid Res* 2007;48:425-33.

Tso TK, Huang HY, Chang CK, Liao YJ, Huang WN. Clinical evaluation of insulin resistance and β -cell function by the homeostasis model assessment in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004; 23(5), 416-420.

Urowitz M, Gladman D, Tom B, Ibáñez D, Farewell V. Changing Patterns in Mortality and Disease Outcomes for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:2152-2158.

Vaarala O, Manttari M, Manninen V. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995;91:23-7.

Van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma, JW. Deforming arthropathy or lupus and rhus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998;57(9), 540-544.

Vasunta R, Kesäniemi A, Ylitalo A, Ukkola O. Nondipping Pattern and Carotid Atherosclerosis in a Middle-Aged Population: OPERA Study. *Am J Hypertens* 2012 Jan;25(1):60-6.

Vaziri ND, Rodriguez-Iturbe B. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2: 582-593.

(1) Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24(6),793-801.

(2) Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2011;104(17), 2039-2044.

Viedt C, Hansch GM, Brandes RP, Kubler W, Kreuzer J. The terminal complement complex C5b-9 stimulates interleukin-6 production in human smooth muscle cells through activation of transcription factors NF-kappa B and AP-1. *FASEB J* 2000;14: 2370-2.

Wolf- Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003 May;14;289(18):2363-9.

Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990;89(3),322-326.

(1) Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42(2),338-346.

(2) Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis: the importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med* 1992;152(10),2082-2088.

Weber C, Meiler S, Döring Y, et al. CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice. *J Clin Invest* 2011;121:2898-2910.

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

(1) White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens Suppl* 1991;9(8),S39-41.

(2) White WB, Larocca GM. Improving the utility of the nocturnal hypertension definition by using absolute sleep blood pressure rather than the “dipping” proportion. *Am J Cardiol* 2003;92(12),1439-1441.

Wijkman M, Länne T, Engvall J, Lindström T, Östgren CJ et al. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(7),1258-64

Wilhelm AJ, Major AS. Accelerated atherosclerosis in SLE: mechanisms and prevention approaches. *Int J Clin Rheumatol* 2012;7:527-39.

Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18),1837-1847.

Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 2792-2800.

Wolf Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003 May;14;289(18):2363-9.

Wu R, Nityanand S, Berglund L, Lithell H, Holm G et al. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3159-63.

Wu PW, Rhew EY, Dyer AR, Dunlop DD, Langman CB et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61(10),1387-1395.

Yap DY, Tang CS, Ma MK, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(8),3248-3254.

Yesim K, Dressen A, Kammerer C, Barmada M, Kao H et al. Functional polymorphisms of the coagulation factor II gene (F2) and susceptibility to systemic lupus erythematosus (SLE). *J Rheumatol* 2011 April;38(4):652-657.

Yildiz M, Yildiz BS, Soy M, Tutkan H. Impairment of arterial distensibility in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Kardiol Pol* 2008; 66:1194-1199.

Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:606195.

Yu XH, Li YN. Echocardiographic abnormalities in a cohort of Chinese patients with systemic lupus erythematosus—a retrospective analysis of eighty-five cases. *J Clin Ultrasound* 2011;39:519-526.

Yuen H, Cunningham M. Optimal management of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* 2014 Oct 1;10:775-86.

Yung S, Chan TM. Autoantibodies and resident renal cell sin the pathogenesis of lupus nephritis: getting to know the unknown. Clin Dev Immunol 2012;2012: 139365.

Zachariah PK, Sumner WE. The clinical utility of blood pressure load in hypertension. Am J Hypertens 1993;6(6 Pt 2):194S-197S.

Zernecke A, Bernhagen J, Weber C: Macrophage migration inhibitory factor in cardiovascular disease. Circulation 2008;117:1594-1602.

Zoma A. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. Lupus 2004;13:851-853.

Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. Arthritis Rheum 2000;43:1801-8.

IX.- ANEXOS

ANEXO 1

Criterios de la ACR para la clasificación de LES revisados en 1997:

| CRITERIO | DEFINICION |
|-------------------------|---|
| ERITEMA MALAR | Eritema fijo, plano o elevado sobre eminencias malares. |
| LUPUS DISCOIDE | Lesiones cutáneas eritematosas, con cambios en la pigmentación y cicatrices residuales. |
| FOTOSENSIBILIDAD | Exantemas causados por exposición a luz UV. |
| ULCERAS ORALES | En cavidad oral o nasofaríngea, observadas por un facultativo. |
| ARTRITIS | No erosiva, que afecte a dos o más articulaciones periféricas con dolor, inflamación o derrame articular. |
| SEROSITIS | Pleuritis o pericarditis (ECG), o roce o evidencia de derrame pericárdico. |
| ALTERACIÓN RENAL | Proteinuria > 0,5 g/dL ó > 3+ ó cilindros celulares o hemáticos. |
| ALTERACIÓN NEUROLÓGICA | Convulsiones o psicosis, sin otra causa neurológica. |
| ALTERACIÓN HEMATOLOGICA | Anemia hemolítica; leucopenia (< 4.000/mm ³) o linfopenia (< 1.500/mm ³) o |

| | |
|---------------------------|---|
| | trombocitopenia (< 100.000/mm ³), en dos o más ocasiones, en ausencia de fármacos que las produzcan. |
| ALTERACIÓN INMUNOLÓGICA | Anticuerpos anti-DNAn, anti-Sm y/o anticuerpos antifosfolipídicos. |
| ANTICUERPOS ANTINUCLEARES | Título elevado de anticuerpos ANAs por IFI o ensayo equivalente en algún momento de la evolución, en ausencia de fármacos que los induzcan. |

ANEXO 2

Criterios de la ACR para la clasificación de LES revisados en 2012:

| CRITERIO | DEFINICIÓN |
|--------------------------------|--|
| LUPUS CUTÁNEO AGUDO O SUBAGUDO | <p>- Lupus cutáneo agudo: incluye erupción malar lúpica (no cuenta si es discoide malar), lupus bulloso, variante de necrólisis epidérmica tóxica de LES, erupción lúpica maculopapular, erupción lúpica fotosensible (en ausencia de dermatomiositis).</p> <p>- Lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriaformes no induradas y/o policíclicas anulares que se resuelven sin cicatrices, aunque ocasionalmente con dispigmentación postinflamatoria o telangiectasias)</p> |
| LUPUS CUTÁNEO CRÓNICO | Erupción discoide clásica, localizada (sobre el cuello), generalizada (arriba y debajo del cuello), lupus hipertrófico (verrugoso), paniculitis lúpica (profundo), lupus mucoso, lupus eritematoso tímido, lupus pernio, superposición lupus discoide/liquen plano. |

| | |
|------------------------|---|
| ÚLCERAS ORALES | Úlceras en paladar, bucales, linguales o nasales, en ausencia de otras causas, como vasculitis, Behcet, infección (herpes), enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y alimentos ácidos. |
| ALOPECIA NO CICATRICAL | Adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello con pelos rotos visibles en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, deficiencia de hierro y alopecia androgénica. |
| SINOVITIS | Que involucra dos o más articulaciones, caracterizada por hinchazón o derrame O sensibilidad en 2 o más articulaciones y treinta minutos o más de rigidez matinal. |
| SEROSITIS | <ul style="list-style-type: none"> - Pleuritis típica durante más de 1 día, o derrames pleurales, o frote pleural. - Dolor pericárdico típico (dolor que se alivia al sentarse inclinado hacia adelante) durante más de 1 día, o derrame pericárdico, o frote pericárdico, o pericarditis por ECG en ausencia de otras causas, como infección, uremia y pericarditis de Dressler. |
| RENAL: | Proteína urinaria/creatinina (o proteinuria de |

| | |
|----------------------------|---|
| | 24 horas) que representa 500 mg de proteínas/24 horas o cilindros hemáticos. |
| NEUROLÓGICO | Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria), mielitis, neuropatía periférica o craneal (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus), estado confusional agudo (en ausencia de otras causas, incluyendo metabólicas-tóxicas, uremia, drogas). |
| ANEMIA HEMOLÍTICA | |
| LEUCOPENIA O LINFOPENIA | - <i>Leucopenia</i> : (<4000/mm ³ al menos una vez) en ausencia de otras causas conocidas como síndrome de Felty, drogas e hipertensión portal - <i>Linfopenia</i> : (<1000/mm ³ al menos una vez) en ausencia de otras causas conocidas como corticosteroides, drogas e infección |
| TROMBOCITOPENIA | <100000/mm ³ al menos una vez, en ausencia de otras causas conocidas, como drogas, hipertensión portal y púrpura trombocitopénica trombótica (TTP). |
| ANA | Por encima del rango de referencia del laboratorio. |

| | |
|-------------------------------|--|
| ANTI-ADN | Por encima del rango de referencia del laboratorio, excepto ELISA: dos veces por encima del rango de referencia del laboratorio. |
| ANTI-SM | |
| ANTICUERPO ANTIFOSFOLÍPIDO | <ul style="list-style-type: none"> - anticoagulante lúpico - VDRL falso positivo - título medio o alto de anticardiolipina (IgA, IgG o IgM) - anti-β2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM) |
| COMPLEMENTO BAJO | <ul style="list-style-type: none"> - C3 bajo - C4 bajo - CH50 bajo |
| PRUEBA DE COOMBS DIRECTA | En ausencia de anemia hemolítica. |

Requisitos: ≥4 criterios (al menos 1 criterio clínico y 1 de laboratorio) o nefritis lúpica comprobada por biopsia con ANA positivo o anticuerpos anti-ADN.

ANEXO 3

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Justificación del estudio:

1. Este estudio tiene como objeto profundizar en el conocimiento de los mecanismos por los que los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen más posibilidades de padecer una enfermedad cardiovascular que el resto de la población general.
2. Uno de los principales factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes que se pueden modificar con tratamiento es la HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA).
3. Habitualmente la presencia de HTA se determina mediante la medida de la presión arterial con un aparato denominado esfigmomanómetro colocado en el antebrazo. Sin embargo, esta determinación puede verse modificada por muchas situaciones (por ejemplo, estrés, cambios emocionales, etc) y puede no ser representativa de la presión arterial verdadera. Además la presión arterial se modifica a lo largo del día, de modo que durante las horas nocturnas suele ser alrededor de un 10% más baja. El hecho de que no se produzca ese descenso también supone un riesgo para padecer una enfermedad cardiovascular. Esa información no se puede obtener con la medida de la presión arterial habitual. Por eso se ha ideado un aparato que permite tomar medidas de presión arterial de manera automática cada 20 minutos, a lo largo de 24 horas. Esta técnica se denomina Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA).
4. El objetivo principal de este estudio es determinar la utilidad de realizar esta técnica en los pacientes con LES.
5. Este estudio consiste en la realización de una entrevista en la que se le interrogará acerca de sus enfermedades, hábitos, y tratamientos. Se le pesará y medirá. Se determinará la presión arterial con un esfigmomanómetro y se realizará un ECG. También se le realizará una técnica denominada velocidad de onda de pulso para ver el grado de rigidez arterial (y por lo tanto de arteriosclerosis) que tiene el paciente. Esta técnica consiste en la colocación de dos receptores: uno en el cuello (arteria carótida) y otra en la ingle (arteria femoral). Esta técnica es completamente indolora. Por último se le colocará un holter de presión que deberá llevar durante las siguientes 24 h. Por último se extraerá sangre (unos 15 cc en total) mediante venopunción en el

pliegue del codo para la medición de parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular.

6. Las muestras de sangre SOLO Y EXCLUSIVAMENTE serán utilizadas para este estudio. Toda la información obtenida como resultado de este proyecto de investigación será considerada CONFIDENCIAL. Los resultados se comunicarán en la comunidad científica (congresos publicaciones, etc.) pero su nombre no se mencionará en ningún documento, con el fin de preservar la confidencialidad de sus datos en todo momento.
7. La participación en este estudio NO SUPONE NINGÚN RIESGO POTENCIAL para el participante.
8. Su participación en el estudio es totalmente VOLUNTARIA, y en caso de tomar parte en el mismo es libre de abandonarlo o pedir que sean retirados tanto los resultados como las muestras. La negativa a participar en este estudio NO tiene ninguna repercusión sobre la atención médica.

ANEXO 4

HOJA DE INFORMACIÓN AL DONANTE SANO

Título del estudio: UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Justificación del estudio:

1. Este estudio tiene como objeto profundizar en el conocimiento de los mecanismos por los que los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen más posibilidades de padecer una enfermedad cardiovascular que el resto de la población general.
2. Uno de los principales factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes que se pueden modificar con tratamiento es la HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA).
3. Habitualmente la presencia de HTA se determina mediante la medida de la presión arterial con un aparato denominado esfigmomanómetro colocado en el antebrazo. Sin embargo, esta determinación puede verse modificada por muchas situaciones (por ejemplo, estrés, cambios emocionales, etc) y puede no ser representativa de la presión arterial verdadera. Además la presión arterial se modifica a lo largo del día, de modo que durante las horas nocturnas suele ser alrededor de un 10% más baja. El hecho de que no se produzca ese descenso también supone un riesgo para padecer una enfermedad cardiovascular. Esa información no se puede obtener con la medida de la presión arterial habitual. Por eso se ha ideado un aparato que permite tomar medidas de presión arterial de manera automática cada 30 minutos, a lo largo del día. Esta técnica se denomina Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA).
4. El objetivo principal de este estudio es determinar la utilidad de realizar esta técnica en los pacientes con LES.
5. Para un correcto desarrollo de este estudio debe existir un GRUPO CONTROL DE INDIVIDUOS SANOS en el que pretendemos incluirle a USTED.
6. Este estudio consiste en la realización de una entrevista en la que se le interrogará acerca de sus enfermedades, hábitos, y tratamientos. Se le

pesará y medirá. Se determinará la presión arterial con un esfigmomanómetro y se realizará un ECG. También se le realizará una técnica denominada velocidad de onda de pulso para ver el grado de rigidez arterial (y por lo tanto de arteriosclerosis) que tiene el paciente. Esta técnica consiste en la colocación de dos receptores: uno en el cuello (arteria carótida) y otra en la ingle (arteria femoral). Esta técnica es completamente indolora. Se le colocará un holter de presión que deberá llevar durante las siguientes 24 h. Por último se extraerá sangre (unos 15 cc en total) mediante venopunción en el pliegue del codo para la medición de parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular.

7. Las muestras de sangre SOLO Y EXCLUSIVAMENTE serán utilizadas para este estudio. Toda la información obtenida como resultado de este proyecto de investigación será considerada CONFIDENCIAL. Los resultados se comunicarán en la comunidad científica (congresos publicaciones, etc.) pero su nombre no se mencionará en ningún documento, con el fin de preservar la confidencialidad de sus datos en todo momento.
8. La participación en este estudio NO SUPONE NINGÚN RIESGO POTENCIAL para el participante.
9. Su participación en el estudio es totalmente VOLUNTARIA, y en caso de tomar parte en el mismo es libre de abandonarlo o pedir que sean retirados tanto los resultados como las muestras.

ANEXO 5

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....
..... (Nombre y Apellidos del participante)

He leído la hoja de información del estudio.

He podido hacer preguntas sobre es estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por el Dr.:.....
(Nombre y Apellidos del Investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Y expreso mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante:

Firma del Investigador:

Fecha: ___/___/___

Fecha:___/___/___

ANEXO 6

ÍNDICE SLEDAI

| PUNTOS | DESCRIPTOR | DEFINICIÓN |
|--------|------------------------------|---|
| 8 | Convulsiones | De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos o convulsiones por daño irreversible en SNC en el pasado |
| 8 | Psicosis | Habilidad alterada para la actividad diaria debido a la alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado, y comportamiento catatónico. <i>Excluir encefalopatía urémica y fármacos.</i> |
| 8 | Síndrome orgánico cerebral | Función mental alterada con falta de orientación, memoria u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para mantener la focalización o atención, más al menos 2 de los siguientes: alteración de la percepción. Lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. <i>Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.</i> |
| 8 | Alteraciones visuales | Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos, y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica, escleritis o epiescleritis. <i>Excluir HTA, infección o fármacos.</i> |
| 8 | Alteraciones pares craneales | De reciente comienzo, motor o sensitivo. Incluye vértigo debido a LES. |
| 8 | Cefalea lúpica | Grave, persistente: puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos |
| 8 | ACV | De reciente comienzo. <i>Excluir arteriosclerosis e HTA</i> |
| 8 | Vasculitis | Ulceración, gangrena, nódulos cutáneos dolorosos, infartos periungueales, hemorragias en astillas, o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis. |
| 4 | Artritis | Más de dos articulaciones dolorosas e inflamadas |
| 4 | Miositis | Debilidad proximal y/o dolor asociado a elevación de CPK y/o aldolasa o EMG sugerente o biopsia compatible con miositis |
| 4 | Cilindros urinarios | Cilindros hemáticos o granulosos |
| 4 | Hematuria | >5 hematies por campo. <i>Excluir litiasis, infección u otras causas</i> |
| 4 | Proteinuria | >5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h. |

| | | |
|----------|-----------------------------|---|
| 4 | Piuria | >5 leucocitos/c. <i>Excluir infección</i> |
| 2 | Exantema nuevo | Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio |
| 2 | Alopecia | De comienzo reciente o recurrente, difuso o en placas, por LES activo |
| 2 | Úlceras mucosas | De comienzo reciente o recurrente, orales o nasales |
| 2 | Pleuritis | Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural |
| 2 | Pericarditis | Dolor pericárdico con alguno de los siguientes: roce, derrame, cambios en ECG o confirmación ecocardiográfica |
| 2 | Disminución del complemento | Descenso de CH50 y/o C3 y/o C4 por debajo del límite inferior del laboratorio |
| 2 | Aumento de Ac anti-DNA | >25% determinación anterior o por encima del valor del laboratorio |
| 1 | Fiebre | >38°C. <i>Excluir infección</i> |
| 1 | Trombopenia | <100.000 plaquetas/mm ³ |
| 1 | Leucopenia | <3.000 / mm ³ |

ANEXO 7

ÍNDICE SLAQ

1. En los últimos 3 meses: ¿Ha tenido usted un brote de lupus? (un brote de lupus significa que se encuentra peor de su enfermedad). ¿Cuál de las siguientes respuestas lo describiría mejor?

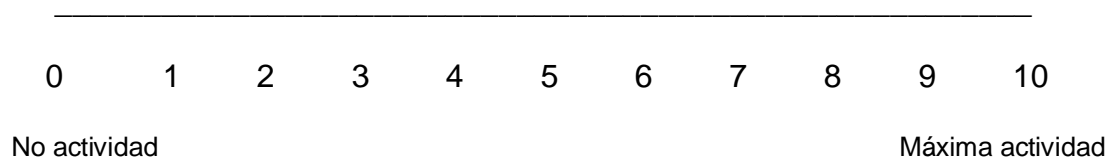
- No, sin brote.
- Sí, de poca intensidad.
- Sí, de moderada intensidad.
- Sí, de gran intensidad.

2. Por favor, revise la siguiente lista de síntomas de lupus. Si usted los ha presentado en los últimos 3 meses evalúa con qué intensidad:

| | MEDIO | MODERADO | SEVERO | NO PRESENTE |
|--|-------|----------|--------|-------------|
| Pérdida de peso sin dieta | | | | |
| Fatiga | | | | |
| Fiebre ($T^a > 38,5$ °C) | | | | |
| Úlceras orales o nasales | | | | |
| Rash en alas de mariposa (mejillas) | | | | |
| Otro tipo de rash (¿dónde?) | | | | |
| Lesiones en forma de puntos purpúricos en piel | | | | |
| Rash o malestar general tras exposición al sol | | | | |
| Parches de alopecia en cuero cabelludo o mechones en la almohada | | | | |
| Inflamación de glándulas del cuello | | | | |
| Dificultad respiratoria | | | | |
| Dolor torácico con la respiración | | | | |
| Palidez en la punta de los dedos con la exposición al frío (Raynaud) | | | | |
| Dolor de estómago | | | | |
| Hormigueos en | | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--|--|--|
| piernas y/o brazos | | | | |
| Convulsiones | | | | |
| Infarto cerebral | | | | |
| Pérdida de memoria | | | | |
| Dolores de cabeza inusuales | | | | |
| Dolor muscular | | | | |
| Debilidad muscular | | | | |
| Dolor o rigidez en las articulaciones | | | | |
| Inflamación en las articulaciones | | | | |

3. Por favor, evalúe la actividad de su enfermedad en los últimos 3 meses, marcando en la escala inferior, dónde 0 correspondo a sin síntomas y 10 los máximos síntomas posibles.



ANEXO 8

ÍNDICE SDI

| Item | PUNTUACIÓN |
|--|---|
| Ocular (ambos ojos, por evaluación clínica) | |
| Catarata | <input type="checkbox"/> 1 |
| Cambios en la retina o atrofia óptica | <input type="checkbox"/> 1 |
| Neuropsiquiátrico | |
| Afectación cognitiva (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor. | <input type="checkbox"/> 1 |
| Convulsiones | <input type="checkbox"/> 1 |
| ACV (puntuar 2 si más de uno) | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 |
| Neuropatía craneal o periférica | <input type="checkbox"/> 1 |
| Mielitis transversa | <input type="checkbox"/> 1 |
| Renal | |
| Filtrado glomerular medido o calculado < 50% | <input type="checkbox"/> 1 |
| Proteinuria > 3,5 g/24 h | <input type="checkbox"/> 1 |
| Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante) | <input type="checkbox"/> 3 |
| Pulmonar | |
| Hipertensión pulmonar | <input type="checkbox"/> 1 |
| Fibrosis pulmonar | <input type="checkbox"/> 1 |
| Pulmón encogido (Rx tórax) | <input type="checkbox"/> 1 |
| Fibrosis pleural (Rx tórax) | <input type="checkbox"/> 1 |
| Infarto pulmonar (Rx tórax) | <input type="checkbox"/> 1 |
| Cardiovascular | |
| Angina o bypass coronarios | <input type="checkbox"/> 1 |
| Infarto de miocardio (puntuar 2 si más de uno) | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 |
| Micardiopatía (disfunción ventricular) | <input type="checkbox"/> 1 |

| | |
|---|---|
| Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6) | <input type="checkbox"/> 1 |
| Pericarditis durante ≥6 meses o pericardiectomía | <input type="checkbox"/> 1 |
| Sistema vascular periférico | |
| Claudicación durante ≥6 meses | <input type="checkbox"/> 1 |
| Ulceración con pérdida de partes blandas | <input type="checkbox"/> 1 |
| Pérdida de tejido significativa y permanente (por ej., pérdida de dedos o miembros (puntuar 2 si más de una localización) | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 |
| Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o estasis venoso | <input type="checkbox"/> 1 |
| Gastrointestinal | |
| Infarto o resección intestinal por debajo de duodeno, bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa (puntuar 2 si más de una localización) | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 |
| Insuficiencia mesentérica | <input type="checkbox"/> 1 |
| Peritonitis crónica | <input type="checkbox"/> 1 |
| Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior | <input type="checkbox"/> 1 |
| Músculoesquelético | |
| Atrofia muscular o debilidad | <input type="checkbox"/> 1 |
| Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles y excluyendo necrosis avascular) | <input type="checkbox"/> 1 |
| Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular) | <input type="checkbox"/> 1 |
| Necrosis avascular (puntuar 2 si más de una) | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 |
| Osteomielitis | <input type="checkbox"/> 1 |
| Cutáneo | |
| Alopecia crónica cicatricial | <input type="checkbox"/> 1 |
| Cicatrices extensas excepto en cuero cabelludo o partes blandas | <input type="checkbox"/> 1 |
| Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante >6 meses | <input type="checkbox"/> 1 |
| Fallo gonadal prematuro | <input type="checkbox"/> 1 |
| Diabetes (indistintamente del tratamiento) | <input type="checkbox"/> 1 |
| Malignidad (excluyendo displasia) (puntuar 2 si más de una localización) | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 |

X.- COPIA ÍNTEGRA DEL TRABAJO PUBLICADO

The Journal of Rheumatology

The Journal of Rheumatology

Volume 42, no. 12

Nighttime Blood Pressure Patterns and Subclinical Atherosclerosis in Women with Systemic Lupus Erythematosus

José Mario Sabio, Josefina Martínez-Bordonado, Isabel Sánchez-Berná, José Antonio Vargas-Hitos, Juan Diego Mediavilla, Nuria Navarrete-Navarrete, Mónica Zamora-Pasadas, Manuela Expósito Ruíz and Juan Jiménez-Alonso

J Rheumatol 2015;42;2310-2317
<http://www.jrheum.org/content/42/12/2310>

1. Sign up for our monthly e-table of contents
<http://www.jrheum.org/cgi/alerts/etoc>
2. Information on Subscriptions
<http://jrheum.com/subscribe.html>
3. Have us contact your library about access options
Refer_your_library@jrheum.com
4. Information on permissions/orders of reprints
<http://jrheum.com/reprints.html>

The Journal of Rheumatology is a monthly international serial edited by Earl D. Silverman featuring research articles on clinical subjects from scientists working in rheumatology and related fields.

Downloaded from www.jrheum.org on January 14, 2016 - Published by The Journal of Rheumatology

Nighttime Blood Pressure Patterns and Subclinical Atherosclerosis in Women with Systemic Lupus Erythematosus

José Mario Sabio, Josefina Martínez-Bordonado, Isabel Sánchez-Berná, José Antonio Vargas-Hitos, Juan Diego Mediavilla, Nuria Navarrete-Navarrete, Mónica Zamora-Pasadas, Manuela Expósito Ruíz, and Juan Jiménez-Alonso

ABSTRACT. Objective. To compare 24-h ambulatory blood pressure (BP) monitoring (ABPM) values and patterns in women with systemic lupus erythematosus (SLE) with those of a matched control group and their relationship with the presence of subclinical atherosclerosis.

Methods. ABPM was assessed in 70 women with SLE and in 65 sex- and age-matched controls without a history of clinic cardiovascular disease (CVD). Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), which is a marker of subclinical atherosclerosis and a predictor of future CVD, was measured. Multivariate logistic analysis was used to determine which explanatory variables were independently associated with the non-dipper pattern and the presence of nocturnal hypertension (HTN) in women with SLE.

Results. No differences in PWV were found between patients and controls [median 7.3, interquartile range (IQR) 6.5–8.1 m/s vs median 7.1, IQR 6.5–7.8 m/s, $p = 0.474$]. The frequency of nondipper pattern ($p = 0.025$) and nocturnal HTN ($p = 0.004$) was significantly higher in women with SLE than in controls. White-coat and masked HTN were present in 10% and 11% of patients and in 20% and 8% of controls, respectively ($p > 0.05$ in all cases). The concordance between office and ambulatory HTN in the SLE and control groups was modest ($\kappa = 0.325$ and $\kappa = 0.451$, respectively). PWV and chronic kidney disease, and PWV and the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index were found to be independently associated with nocturnal HTN and nondipper pattern, respectively.

Conclusion. Women with SLE were more likely to have an altered nighttime BP pattern than controls. In women with SLE, nondipper pattern and nocturnal HTN were independently associated with increased subclinical atherosclerosis measured by PWV. (First Release November 15 2015; *J Rheumatol* 2015;42:2310–17; doi:10.3899/jrheum.150531)

Key Indexing Terms:

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS HYPERTENSION ATHEROSCLEROSIS
AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING NONDIPPER PATTERN

Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a 4- to 10-fold increased risk of developing cardiovascular (CV) diseases (CVD) compared with the general population¹ because they experience early and accelerated atherosclerosis². Hypertension (HTN) is one of the most important modifiable factors implicated in the development of the ather-

osclerosis and CVD in SLE³. Its pathophysiology is complex and a combination of SLE-related and neuroendocrine factors has been suggested^{4,5,6,7,8}. Although most authors agree that HTN is more common in SLE than in the general population, the prevalence ranges from 14%⁹ to 60%¹⁰ because of the differences in the definition of HTN used, the variability

From the Systemic Autoimmune Diseases Unit, Department of Internal Medicine, and Hypertension and Lipids Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital Virgen de las Nieves; Department of Statistics, Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental Foundation, Granada, Spain.

J.M. Sabio, MD, PhD, Systemic Autoimmune Diseases Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital Virgen de las Nieves;

J. Martínez-Bordonado, MD, Research Fellow, Systemic Autoimmune Diseases Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital Virgen de las Nieves; I. Sánchez-Berná, MD, Systemic Autoimmune Diseases Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital Virgen de las Nieves; J.A. Vargas-Hitos, MD, PhD, Systemic Autoimmune Diseases Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital Virgen de las Nieves; J.D. Mediavilla, MD, PhD, Hypertension and Lipids Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital Virgen de las

Nieves; N. Navarrete-Navarrete, MD, PhD, Systemic Autoimmune Diseases Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital Virgen de las Nieves; M. Zamora-Pasadas, MD, PhD, Systemic Autoimmune Diseases Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital Virgen de las Nieves; M.E. Ruíz, MD, Department of Statistics, Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental Foundation; J. Jiménez-Alonso, MD, PhD, Systemic Autoimmune Diseases Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital Virgen de las Nieves.

*Address correspondence to Dr. José Mario Sabio, Servicio de Medicina Interna, 9ª planta, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Avda. Fuerzas Armadas No. 2, 18012 Granada, Spain.
E-mail: jomasabio@gmail.com*

Accepted for publication August 31, 2015.

Personal non-commercial use only. The Journal of Rheumatology Copyright © 2015. All rights reserved.

reading-to-reading of blood pressure (BP), and the methodologies used in its measurement. BP measurements made in the physician's office (office BP) continues to be the basis of HTN diagnosis; however, 24-h ambulatory BP monitoring (ABPM) has emerged as a valuable tool in determining BP because it provides a more accurate assessment with respect to office BP¹¹. ABPM measures a person's BP during regular daily life, including sleeping hours at night, and hence provides accurate risk estimation of exposure to abnormal BP. Moreover, ABPM identifies white-coat and masked HTN. Specifically, nighttime BP is a stronger predictor of CV risk than office or daytime ambulatory BP¹². In addition, a nondipper pattern, defined as a decrease in the average BP while asleep below 10% with respect to the average awake BP, is also a strong prognostic indicator of CV morbidity and mortality for both hypertensive and normotensive individuals. Female sex, which represents about 90% of patients with SLE, has been identified as an independent predictor of nondipper pattern¹³. In addition, higher target organ damage has been observed among women who experience an attenuated BP decline at nighttime¹⁴, and the association between nocturnal BP and CV outcome has been reported to be stronger in women compared with men¹⁵. In spite of all this evidence, ABPM and its association with clinical and subclinical CVD in SLE has been scarcely investigated¹⁶.

Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) is considered to be the gold standard for assessing arterial stiffness and has shown to be an independent marker of CVD both in high-risk and in general populations¹⁷. Stiffness is affected by endothelial cell function and vascular wall elasticity, and it can be altered in the early stage of atherosclerosis¹⁸.

The purpose of our study was to evaluate the hypothesis that nighttime BP disturbances are more frequent in women with SLE than in controls, and that these disorders can be associated with increased PWV.

MATERIALS AND METHODS

Participants. Consecutive, nonpregnant women with SLE aged 18–60 years who were followed during at least 1 year and a matched control group for sex, age, and educational level recruited among nonconsanguineous acquaintances of patients and nonmedical staff from our hospital were invited to participate. Subjects with a history of overt CVD (acute myocardial infarction, angina pectoris, stroke, or peripheral arterial disease), sleep disorders, tachyarrhythmia, or with a body mass index (BMI) ≥ 40 that could hinder PWV measurement were excluded. All participants were white. The Institutional Review Board of our hospital approved our study and all subjects gave written informed consent.

Protocol, and BP and PWV measurements. Participants were evaluated using a standardized clinical interview. Fasting blood specimens for biochemical and immunological tests were collected and routinely processed using the techniques performed by the central laboratory of our hospital. Additional information necessary for our study was obtained from medical records. The office BP was taken in duplicate separated by 5 min on the dominant arm with the subject in a seated position after at least 5 min of rest using a validated automatic oscillometric device (HEM-7051T; Omron Health Care). BP was considered the lowest measure. Next, a 24-h ABPM was done according to the international recommendations¹⁹. An automated nonin-

vasive oscillometric device (SpaceLabs 90207) was used and programmed to register BP at 20-min intervals during the daytime and every 30 min during the nighttime, starting between 10:00 AM and 11:00 AM on a workday, until the same time the following day. Registries were considered valid when $\geq 80\%$ of BP measurements were successfully recorded during the daytime and nighttime, and at least 1 BP measurement was taken per hour. Daytime and nighttime periods were defined individually according to each patient's self-reported data of going-to-bed and getting-up times. In treated hypertensive participants, BP-lowering drugs were discontinued 24 h before the ABPM. Arterial stiffness was evaluated by measuring PWV using an automatic device (Complior Analyse from ALAM-MEDICAL), as previously described⁵.

BP definitions. Office HTN was deemed to be present if systolic BP (SBP) was > 140 mmHg and/or diastolic BP (DBP) was > 90 mmHg or if the subject was taking medications for HTN. Diagnostic criteria of HTN based on ABPM measurement are shown in Table 1. Nighttime SBP dipping was defined as the percentage of the decline in nighttime SBP with respect to the daytime SBP. When a participant had a nighttime SBP dipping $< 10\%$, she was classified as nondipper. White-coat HTN referred to participants who had elevated office BP but normal ABPM. Its frequency was calculated with respect to the number of individuals with office HTN. Masked HTN was diagnosed when office BP was normal but a diagnosis of ambulatory HTN was made, and its frequency was calculated with respect to the number of normotensive subjects.

Other definitions. Diabetes was considered to be present when the participant was taking antidiabetics or if fasting glucose was > 126 mg/dl. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was automatically calculated using the Modification of Diet in Renal Disease 7 equation (www.scmeregentabaria.org/calc/cacalc.htm). An eGFR < 60 ml/min/1.73 m² for 3 months indicated chronic kidney disease (CKD)²⁰. Obesity, low physical activity, smoking, menopausal status, and metabolic syndrome (MetS) have been defined⁵. Disease activity and cumulated organ damage were measured using the Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-SLE Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI)²¹ and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR-DI)²².

Statistical analysis. Data were presented as the median (interquartile range) for continuous variables and as a percentage for categorical variables. The Shapiro-Wilk test was used for the normality distribution of continuous variables. The Student t test, Mann-Whitney U test, and chi-square test were used to compare parametric, nonparametric, and categorical variables, respectively. OR and 95% CI were calculated. Cohen κ statistic was used for measuring the concordance between the diagnosis of office and ambulatory HTN. A multivariate logistic analysis was used to determine which explanatory variables were independently associated with nondipper pattern and nocturnal HTN. Since no significant differences were found between dippers and nondippers patients with SLE in the univariate analysis, the independent variables included in the multivariable analysis were chosen according to their clinical relevance in the general population (age, CKD) and the potential interest in patients with SLE [use of prednisone

Table 1. Diagnostic criteria of HTN based on 24-h ABPM measurement.

| Variable | Systolic/diastolic Blood Pressure, mmHg | |
|-------------------------|---|----------------------|
| | Daytime | Nighttime |
| Ambulatory normotension | $< 135/85$ | and $< 120/70$ |
| Ambulatory HTN | $\geq 135/85$ | and/or $\geq 120/70$ |
| Isolated daytime HTN | $\geq 135/85$ | and $< 120/70$ |
| Isolated nocturnal HTN | $< 135/85$ | and $\geq 120/70$ |
| Day-night sustained HTN | $\geq 135/85$ | and $\geq 120/70$ |
| Nocturnal HTN | Any | and $\geq 120/70$ |

HTN: hypertension; ABPM: ambulatory blood pressure monitoring.

(PRED), PWV, SELENA-SLEDAI, and SLICC/ACR-DI). Likewise, the variables included in the model for nocturnal HTN (dependent variable) were age, SLICC/ACR-DI, PWV, disease duration, CKD, and office HTN, which were significantly higher in patients with nocturnal HTN. All analyses used a 5% two-sided significance level and were done using SPSS statistical software, version 15.0 (SPSS).

RESULTS

Sample characteristics. We recruited 70 women with SLE and 65 controls. The median duration of SLE was 8 (5–16) years and the median age at diagnosis was 25 (20–33) years. Most of the patients had stable disease with a median SELENA-SLEDAI score of 2 (0–4), 26% with a SELENA-SLEDAI score = 0, and 91% with a SELENA-SLEDAI ≤ 4. Also, organ damage was low (SLICC/ACR-DI 0, 0–1). Clinically, the cumulated frequency of lupus nephritis, neurological involvement, hematological involvement, serositis, and antiphospholipid was 40%, 4%, 28%, 26%, and 10%, respectively. Eight patients with a history of lupus nephritis developed CKD. PRED and hydroxychloroquine (HCQ) were being taken by 61% and 94% of patients, respectively. The median daily PRED dose was 5.0 (0–7.5) mg/day, and immunosuppressive drugs were being used by 39% of patients (azathioprine 7%, methotrexate 7%, mycophenolate 27%).

Demographic and cardiometabolic data of participants. Baseline demographic and CV characteristics of women with SLE and controls are presented in Table 2.

Twenty-seven patients (39%) and 4 controls (6.2%) were receiving antihypertensive agents. Of them, 13 patients (48%) and 3 controls (75%) used ≥ 2 agents. The cumulative frequency of BP-lowering drugs was angiotensin-converting enzyme inhibitors (70%), angiotensin II antagonists (37%), calcium channel blockers (22%), β-blockers (22%), and diuretics (22%) in patients, and angiotensin II antagonists (75%), diuretics (50%), and β-blockers (25%) in controls.

BP measurements. The average correct reading rates were 97% (93–98) in SLE group and 97% (88–98) in controls. As shown in Table 3 and in Figure 1, office HTN (OR 4.8, 95% CI 1.7–13.7) and ambulatory HTN (OR 2.7, 95% CI 1.02–6.9) were more frequent in the SLE group. Likewise, nocturnal HTN (OR 4.9, 95% CI 1.5–15.4), nondipper pattern (OR 2.2, 95% CI 1.1–4.5), and isolated nighttime HTN (OR 3.1, 95% CI 1.5–11.8) were more likely to be present in women with SLE. Most women with SLE with nocturnal HTN had isolated nighttime HTN. The average nighttime SBP decline was lower in the SLE group ($p = 0.027$). Finally, the frequency of white-coat HTN and masked HTN was similar in both groups.

Concordance between the diagnosis of office and ambulatory HTN in the SLE and control groups. The concordance between the diagnosis of office and ambulatory HTN in controls (κ 0.451, $p < 0.001$) and in women with SLE (κ 0.325, $p = 0.007$) was modest. Thus, in controls, out of 5 subjects with office HTN, 3 (60%) were also classified as

Table 2. Demographic and cardiometabolic characteristics of participants. Values are n (%) or median (interquartile range) unless otherwise specified.

| Characteristics | Women with SLE, n = 70 | Controls, n = 65 | p [†] |
|----------------------------------|------------------------|------------------|----------------|
| Age, yrs | 38 (30–46) | 42 (28–49) | 0.353 |
| Secondary education | 38 (49) | 18 (30) | 0.287 |
| BMI, kg/m ² | 24 (22–27) | 23 (20–26) | 0.156 |
| Obesity | 7 (10) | 5 (7.8) | 0.767 |
| Diabetes | 3 (4.3) | 1 (1.5) | 0.620 |
| Fasting glucose, mg/dl | 79 (74–84) | 81 (76–87) | 0.430 |
| Metabolic syndrome | 9 (13) | 1 (1.6) | 0.018 |
| Total cholesterol | 171 (156–192) | 190 (168–219) | 0.001 |
| LDL, mg/dl | 93 (76–107) | 101 (79–118) | 0.056 |
| HDL, mg/dl | 59 (45–72) | 73 (64–84) | < 0.001 |
| Triglycerides, mg/dl | 87 (63–119) | 67 (54–93) | 0.010 |
| eGFR, ml/min/1.73 m ² | 85 (71–105) | 85 (77–95) | 0.706 |
| CKD, n (%) | 8 (11) | 1 (1.5) | 0.034 |
| Homocysteine, μmol/l | 11 (9–15) | 10 (9–12) | 0.003 |
| CRP, mg/dl | 0.2 (0.1–0.4) | 0.1 (0.1–0.2) | 0.039 |
| ESR, mm/h | 20 (12–37) | 9 (7–15) | < 0.001 |
| PWV, m/s | 7.3 (6.5–8.1) | 7.1 (6.5–7.8) | 0.474 |
| Smokers | 18 (26) | 19 (29) | 0.702 |
| Low physical activity | 33 (47) | 26 (40) | 0.488 |
| Menopause status | 14 (20) | 13 (20) | 1.000 |
| Statins | 14 (20) | 4 (6.2) | 0.022 |
| Antihypertensives* | 27 (39) | 4 (6.2) | < 0.001 |

[†] Student t test for continuous variables and chi-square for categorical variables. * Included drugs for treatment of HTN and antiproteinuric drugs. SLE: systemic lupus erythematosus; BMI: body mass index; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; eGFR: estimated glomerular filtration rate; CKD: chronic kidney disease; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; PWV: pulse wave velocity.

Table 3. Blood pressure characteristics in patients and in controls. Values are n (%) or median (interquartile range) unless otherwise specified.

| Characteristic | Women with SLE, n = 70 | Control, n = 65 | p [†] |
|--------------------------|------------------------|-----------------|----------------|
| Office HTN | 20 (29) | 5 (7.7) | 0.002 |
| Office SBP, mmHg | 116 (107–126) | 114 (107–119) | 0.492 |
| Office DBP, mmHg | 75 (68–82) | 72 (65–77) | 0.074 |
| Ambulatory HTN | 19 (27) | 7 (11) | 0.017 |
| Isolated daytime HTN | 2 (2.9) | 3 (4.6) | 0.672 |
| Isolated nighttime HTN | 12 (17) | 4 (6.2) | 0.042 |
| Day-night sustained HTN | 5 (7.1) | 0 | 0.053 |
| Nocturnal HTN | 17 (24) | 4 (6.2) | 0.004 |
| 24-h SBP, mmHg | 112 (105–119) | 109 (105–116) | 0.203 |
| 24-h DBP, mmHg | 71 (65–76) | 69 (66–73) | 0.318 |
| 24-h MBP, mmHg | 84 (79–91) | 83 (80–88) | 0.344 |
| Daytime SBP, mmHg | 116 (109–124) | 114 (109–120) | 0.311 |
| Daytime DBP, mmHg | 74 (68–80) | 73 (70–76) | 0.475 |
| Daytime MBP, mmHg | 88 (83–94) | 87 (84–91) | 0.415 |
| Nighttime SBP, mmHg | 103 (97–112) | 98 (94–107) | 0.010 |
| Nighttime DBP, mmHg | 62 (56–69) | 59 (55–64) | 0.014 |
| Nighttime MBP, mmHg | 77 (70–83) | 73 (69–79) | 0.036 |
| Nighttime SBP dipping, % | 9 (6–14) | 12 (12–17) | 0.027 |
| Nondipping | 43 (61) | 27 (42) | 0.025 |
| White-coat HTN | 2 (10) | 1 (20) | 0.504 |
| Masked HTN | 8 (16) | 5 (8.3) | 0.565 |

[†] Student t test for continuous variables and chi-square for categorical variables. SLE: systemic lupus erythematosus; HTN: hypertension; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure, MBP: mean blood pressure.

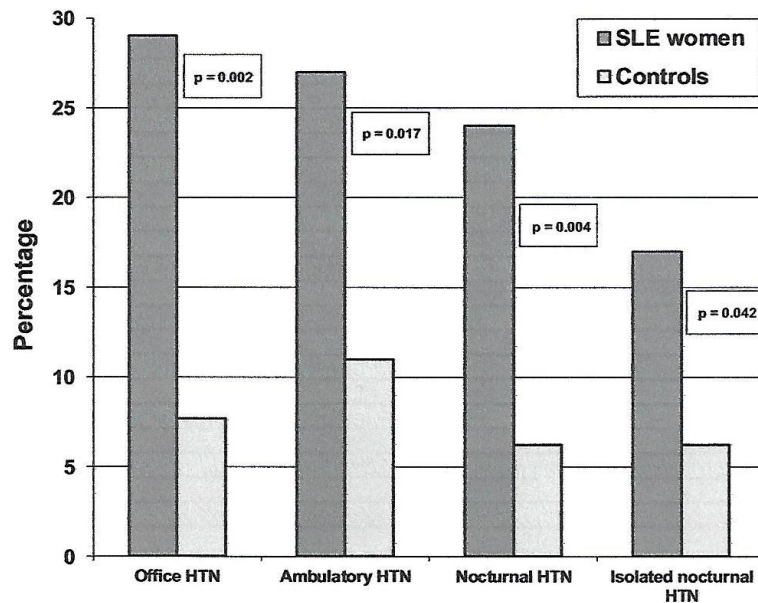


Figure 1. Frequencies of office, ambulatory, nocturnal, and isolated nighttime HTN in women with systemic SLE. HTN: hypertension; SLE: systemic lupus erythematosus.

Personal non-commercial use only. The Journal of Rheumatology Copyright © 2015. All rights reserved.

having ambulatory HTN. Conversely, out of 60 controls considered as having normal office BP, 56 (93%) were also normotensives for ABPM measurements. In contrast, in women with SLE, out of 20 patients with office HTN, only 10 (50%) were diagnosed with ambulatory HTN. In addition, out of 50 patients with normal office BP, ABPM measurement was normal in 41 (82%).

Comparison between patients with and without nocturnal HTN, and between dippers and nondippers. Patients with nocturnal HTN were older ($p = 0.002$), had a longer disease duration ($p = 0.008$), and were more often menopausal (OR 4.6, 95% CI 1.3–16.1). Also, they were more likely to have CKD (OR 6.9, 95% CI 1.5–33) and office HTN (OR 4.3, 95% CI 1.3–13.7). Finally, they had higher PWV ($p = 0.003$; Table 4).

No differences between groups (dippers/nondippers and with or without nocturnal HTN) were observed in any of the following cardiometabolic and SLE-related variables evaluated: BMI, lipid profile, frequency of diabetes, MetS, sedentary lifestyle, smoking, homocysteine, age at diagnosis, levels of complement factor 3 (C3) and C4, use of PRED or HCQ, and frequency of lupus nephritis, antiphospholipid syndrome, or proteinuria higher than 0.5 g/24 h.

Multivariable analysis. Results of these analyses are summarized in Table 5. PWV (95% CI 0.028–0.188) and CKD (95% CI 0.052–0.644) were independently associated with nocturnal HTN whereas SLE duration only tended to be associated ($p = 0.085$). The 3 variables together accounted for 22% of its variance (adjusted $R^2 = 0.220$; Table 5) and 20% (adjusted $R^2 = 0.196$) when SLE duration was excluded from the model. On the one hand, the robustness of the planned model was supported by a secondary analysis that found no other potential explanatory variables (SELENA-SLEDAI, BMI, PRED use, MetS, lipid profile) that met the criteria to be included into the model.

On the other hand, PWV (95% CI 0.002–1.198) and SELENA-SLEDAI (95% CI 0.013–0.113) emerged as independent factors associated with nondipper pattern. These factors together with CKD ($p = 0.064$) accounted for ~13% of its variance (adjusted $R^2 = 0.127$) and 8.5% when CKD was excluded (adjusted $R^2 = 0.085$). The inclusion of other variables did not improve the adjusted R^2 of the model and did not change variables independently associated with nondipper pattern.

DISCUSSION

For the first time to our knowledge, we have documented that women with SLE have an altered nighttime pattern and BP values compared with controls. In our study, they were more likely to be nondipper, to have more nocturnal HTN (mainly isolated nighttime HTN), to have higher nighttime BP levels, and to experience a lower nighttime BP decline. In contrast, daytime patterns and diurnal BP values were similar to those observed in controls. In addition, PWV was found to be a factor independently associated with both nondipper pattern and nocturnal HTN in women with SLE.

These findings may be of relevance since the nocturnal HTN and nondipper profile have been separately associated in the general population with an increased risk of CVD and CV mortality^{12,13,14,15}. Additionally, in a recent study, the concomitant presence of both factors was associated with a worse CV risk profile than each one separately²³. In an international register, 577 patients with isolated nighttime HTN had a higher risk of all-cause mortality (HR 1.29) and all CV events (HR 1.36) after adjustment for the classical CV risk factors²⁴. Consequently, the fact that patients with SLE are more likely to have a harmful nighttime pattern could constitute an additional CV risk, which has not been taken into consideration to date, since the ABPM is not a technique routinely used in patients with SLE.

Table 4. Comparison between dippers and nondippers, and between with and without nocturnal hypertension in the SLE group. Values are n (%) or median (interquartile range) unless otherwise specified.

| Characteristic | Dippers, n = 26 | Nondippers, n = 44 | p* | With Noct HTN, n = 17 | Without Noct HTN, n = 53 | p* |
|-----------------------|-----------------|--------------------|-------|-----------------------|--------------------------|-------|
| Age | 34 (28–47) | 39 (31–46) | 0.454 | 46 (39–49) | 33 (28–44) | 0.002 |
| Office HTN | 5 (19) | 15 (34) | 0.274 | 9 (53) | 11 (21) | 0.015 |
| CKD | 1 (3.8) | 7 (16) | 0.243 | 5 (29) | 3 (6) | 0.017 |
| Menopause | 3 (12) | 11 (25) | 0.225 | 7 (41) | 7 (13) | 0.031 |
| PWV, m/s | 7.2 (6.1–7.8) | 7.4 (6.5–8.3) | 0.173 | 8.1 (7.3–8.9) | 7.1 (6.3–7.6) | 0.003 |
| Disease duration, yrs | 10 (3–16) | 8 (7–16) | 0.770 | 16 (7–20) | 8 (3–14) | 0.008 |
| Age at diagnosis, yrs | 22 (15–35) | 26 (22–33) | 0.319 | 30 (24–33) | 25 (19–35) | 0.181 |
| PRED use | 13 (50) | 30 (68) | 0.203 | 11 (65) | 32 (60) | 1.0 |
| HCQ use | 23 (89) | 43 (98) | 0.141 | 16 (94) | 50 (94) | 1.0 |
| SLEDAI | 2.0 (0.0–4.0) | 2.0 (2.0–4.0) | 0.213 | 2 (0–4) | 2.0 (2.0–4.0) | 0.379 |
| SLICC/ACR-DI | 0 (0–0) | 0 (0–1.0) | 0.326 | 1.0 (0–1.0) | 0 (0–0) | 0.004 |

* Mann-Whitney U test or chi-square test for continuous or categorical variables, respectively. SLE: systemic lupus erythematosus; Noct: nocturnal; HTN: hypertension; CKD: chronic kidney disease; PWV: pulse wave velocity; PRED: prednisone; HCQ: hydroxychloroquine; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC/ACR-DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.

Table 5. Multivariable analysis for nocturnal HTN and nondipper pattern. Variables included in the multivariable analysis for nocturnal HTN were age, SDI, PWV, disease duration, CKD, and nocturnal HTN; and for nondipper pattern were age, SLICC/ACR-DI, SLEDAI, PWV, CKD, and use of prednisone.

| Variable | Coefficient | 95% CI | p |
|---------------------------|-------------|-----------------|-------|
| Nocturnal HTN* | | | |
| PWV | 0.11 | 0.028-0.188 | 0.009 |
| CKD | 0.35 | 0.052-0.644 | 0.022 |
| SLE duration | 0.01 | -0.002 to 0.024 | 0.085 |
| Nondipper pattern† | | | |
| PWV | 0.10 | 0.002-0.198 | 0.046 |
| SLEDAI | 0.06 | 0.013-0.113 | 0.043 |
| CKD | 0.34 | -0.02 to 0.69 | 0.064 |

* Adjusted R² = 0.220. † Adjusted R² = 0.127. HTN: hypertension; SLICC/ACR-DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; PWV: pulse wave velocity; CKD: chronic kidney disease; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLE: systemic lupus erythematosus.

The frequency of nondipper pattern among our controls was 42%, similar (50%) to that reported in postmenopausal women without coronary artery disease²⁵. Also, the frequency of isolated nocturnal HTN and isolated daytime HTN in our controls were 6.2% and 4.6%, which is also similar to that observed in Western European countries (6.0% and 9.1%)²⁶. This agreement in the results found in the control group reinforce those obtained in patients with SLE.

The concordance between the diagnosis of office and ambulatory HTN in both the SLE and control groups was modest. Thus, out of 12 patients with isolated nighttime HTN, only 3 (25%) had also been diagnosed as having office HTN (with BP controlled but on BP-lowering treatment). In other words, if we had measured only office BP, 75% of patients with isolated nighttime HTN would have been classified as normotensives. Similarly, out of 50 women with SLE classified as normotensives according to the office BP definition, 9 (18%) had true HTN according to the ABPM criteria. These results suggest that ABPM could be useful in the assessment of CV risk in patients with SLE to identify those with distorted nighttime BP profiles but with normal office BP.

In our study, PWV emerged as a factor independently associated with both nondipper pattern and nocturnal HTN in women with SLE, suggesting that both conditions separately or in combination could contribute to the increased atherosclerosis burden observed in these patients. These associations have also been reported in hypertensive individuals²⁷ in other diseases such as diabetes²⁸ and in diverse ethnicities^{29,30}. Nevertheless, circadian BP variations and their association with subclinical atherosclerosis have been poorly investigated in patients with SLE. To the best of our knowledge, the association between ABPM values, subclinical atherosclerosis, and left ventricular hypertrophy

has only been evaluated in 1 small study with 24 patients with juvenile-onset SLE below the age of 21 years¹⁶. In this study, nighttime SBP positively correlated with PWV and inversely with carotid artery distensibility; also, carotid intima-media thickness significantly correlated with nighttime DBP. In line with our study, these results seem to support the harmful effect of elevated nighttime BP values on subclinical atherosclerosis in SLE, even in younger patients.

Our findings could also have therapeutic implications. Scheduling antihypertensive drugs (especially renin-angiotensin system antagonists)³¹ at bedtime as opposed to morning has shown to increase the proportion of patients with properly controlled BP, improving the nighttime BP pattern and reducing urinary albumin excretion³². Thus, in a prospective study with 448 hypertensive patients with diabetes, bedtime treatment with at least 1 BP-lowering agent improved ABPM control and reduced CV morbidity and mortality³³. Whether this therapeutic strategy, besides improving CV outcomes, also reduces albuminuria in patients with lupus nephritis is worth investigating.

CKD was independently associated with nocturnal HTN and tended to be associated with nondipper pattern in women with SLE. In general, patients with renal dysfunction frequently have an altered circadian rhythm with an increased rate of nondipping and nocturnal HTN. In fact, the prevalence of nondippers increases progressively as the stage of CKD progresses³⁴. A population-based study in patients with CKD showed that ambulatory SBP was significantly elevated, mainly during the hours of nighttime sleep, regardless of the presence or absence of BP-lowering treatment³⁵. Moreover, among the uncontrolled hypertensive patients with CKD, 90% had nocturnal HTN³⁵. In our study, a history of lupus nephritis was not found to be more frequent in nondipper patients or in those with nocturnal HTN, perhaps because most patients with lupus nephritis did not develop CKD. Finally, the nighttime SBP correlated with 24-h urinary protein excretion in patients with diabetic nephropathy³⁶. In our study, proteinuria in women with SLE was independent of nondipping or nocturnal HTN status.

Moreover, we found that SLE activity measured by SELENA-SLEDAI was independently associated with nondipper pattern. Because of the lack of data in the literature and the design of our study, we cannot establish how SELENA-SLEDAI may promote this phenomenon. However, we can speculate that disease activity is closely related to the use of glucocorticoids, which affect electrolyte balance, fluid retention, and increased BP and cardiac output, all of them related to the circadian BP regulation³⁷. Hypercorticism has been consistently associated with nondipper pattern in patients with Cushing syndrome³⁸. However, no differences in the use or dose of PRED was found between dipper and nondipper women with SLE.

The frequency of white-coat and masked HTN were similar in both groups, and comparable with those reported

in the Spanish population³⁹. In contrast with white-coat HTN, several studies have shown that the CVD risk in patients with masked HTN was similar to that found in patients with sustained HTN⁴⁰. In our study, the frequency of masked HTN in women with SLE was 16%. Although this proportion is modest, because of the elevated CVD risk reported in SLE, ABPM may be justified to identify these patients.

Some limitations should be considered. The effects of daytime physical activity and nighttime sleep quality on BP dipping were not taken into account. BP-lowering medications were removed only 24 h before ABPM and a possible residual antihypertensive effect could persist, especially during the daytime period. ABPM was performed only once and there are possible doubts about the reproducibility of the results. In this sense, the reproducibility of nocturnal HTN and the nocturnal nondipping was only moderate ($\kappa \geq 0.46$ and ≥ 0.38 , respectively) in a placebo-controlled clinical trial in which ABPM was determined twice separated by 4 to 8 weeks⁴¹. Despite that PWV was higher in patients with SLE, no significant differences were observed, probably because the controls were slightly older. As a consequence of the relatively small size of the cohort, some statistical significance could not be reached because of a lack of statistical power. In addition, given the characteristics of the study sample (mainly young, female, SLE outpatients with low disease activity and damage who received low PRED doses and very few immunosuppressive drugs) the results obtained cannot be generalized for all patients with SLE. Finally, given that ours was a cross-sectional study, conclusions can only be used for hypothesis generation and not as proof of causality.

Nighttime BP abnormalities were common in women with SLE. In particular, nocturnal HTN and nondipper pattern were associated with a higher PWV, a predictor of CVD. Since these alterations cannot be detected by means of conventional office BP measurement, ABPM could be a useful tool for the assessment and stratification of CV risk in patients with SLE. Further studies are needed to evaluate the reproducibility of these results.

REFERENCES

- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, 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;145:408-15.
- Gustafsson JT, Svenungsson E. Definitions of and contributions to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2014;47:67-76.
- Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C, et al; Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2010;62:881-7.
- Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Mediavilla JD, Jiménez-Jáimez J, Díaz-Chamorro A, et al; Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Prevalence of and factors associated with hypertension in young and old women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2011;38:1026-32.
- 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.
- Ryan MJ. The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296:R1258-67.
- Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, Pilote L, Neville C, Pineau CA, et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2008;59:169-75.
- Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Romero M, Sánchez M, Zarzuelo MJ, Gómez-Morales M, et al. Chronic hydroxychloroquine improves endothelial dysfunction and protects kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2014; 64:330-7.
- Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients. *Lupus* 1993;2:303-12.
- Chaiamnuay S, Bertoli AM, Roseman JM, McGwin G, Apte M, Durán S, et al. African-American and Hispanic ethnicities, renal involvement and obesity predispose to hypertension in systemic lupus erythematosus: results from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINAXLV). *Ann Rheum Dis* 2007;66:618-22.
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-83.
- Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3-10.
- de la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, et al; Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53:466-72.
- Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003; 16:434-8.
- Boggia J, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al; International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011; 57:397-405.
- Canpolat N, Kasapcopur O, Caliskan S, Gokalp S, Bor M, Tasdemir M, et al. Ambulatory blood pressure and subclinical cardiovascular disease in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2013;28:305-13.
- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505-11.
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:932-43.
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilò G, de Leeuw P, Imai Y, et al; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at

- home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505-26.
20. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 Suppl 1:S1-266.
 21. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550-8.
 22. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:809-13.
 23. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens* 2014;27:680-7.
 24. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure In Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010;28:2036-45.
 25. Sherwood A, Bower JK, Routledge FS, Blumenthal JA, McPetridge-Durdle JA, Newby LK, et al. Nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women with coronary heart disease. *Am J Hypertens* 2012;25:1077-82.
 26. Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension. A disease masked in the dark. *Hypertension* 2013;61:278-83.
 27. Syrseloudis D, Tsioufis C, Andrikou I, Mazaraki A, Thomopoulos C, Mihas C, et al. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. *Hypertens Res* 2011;34:120-5.
 28. Wijkman M, Länne T, Engvall J, Lindström T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1258-64.
 29. Maseko MJ, Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Brooksbank R, Majane OH, Norton GR. Relations between White coat effects and left ventricular mass index or arterial stiffness: role of nocturnal blood pressure dipping. *Am J Hypertens* 2013;26:1287-94.
 30. Li Y, Staessen JA, Lu L, Li LH, Wang GL, Wang JG. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. *Hypertension* 2007;50:333-9.
 31. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Portaluppi F, Fabbian F, Smolensky MH. Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications. *Am J Hypertens* 2011;24:383-91.
 32. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Tiseo R, Portaluppi F. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit* 2010;15:173-80.
 33. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-6.
 34. Cohen DL, Huan Y, Townsend RR. Ambulatory blood pressure in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:160-6.
 35. Mojón A, Ayala DE, Piñeiro L, Otero A, Crespo JJ, Moyá A, et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int* 2013;30:145-58.
 36. Li J, Wang F, Jian G, Ma N, Fan Y, Yu G, et al. Analysis of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with diabetic nephropathy: a hospital-based study. *Clin Nephrol* 2013; 79:199-205.
 37. Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R, Portaluppi F. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int* 2013;30:17-30.
 38. Pecori Giraldi F, Toja PM, De Martin M, Maronati A, Scacchi M, Omboni S, et al. Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure. *Horm Metab Res* 2007;39:908-14.
 39. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res* 2015;38:1-7.
 40. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011;24:52-8.
 41. White WB, Larocca GM. Improving the utility of the nocturnal hypertension definition by using absolute sleep blood pressure rather than the "dipping" proportion. *Am J Cardiol* 2003; 92:1439-41.