



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN ESTUDIOS DE POSTGRADO SEDE ARAGUA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
SERVICIO AUTONOMO HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY



**ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA COMO FACTOR DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**Trabajo Especial de Grado presentado como requisito parcial para optar al Título de
Especialista en Medicina Interna**

Autor(a):

Dra. Oslaida Antonietta Hernández Linares

Tutor(a) Científico(a):

Dra. Ana Julia Rodríguez (Médico Internista-Reumatóloga-Hospital Central de Maracay)

Maracay, Octubre 2014

AVAL DEL TUTOR

Dando cumplimiento a lo establecido en el Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo en su Artículo 133, quien suscribe Dra. Ana Julia Rodríguez titular de la cédula de identidad N° 7.253.116, en mi carácter de Tutor del Trabajo Especial de Grado titulado: "ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO" presentado por el (la) ciudadano (a) Dra. Oslaida Antonietta Hernández Linares, titular de la cédula de identidad N° 16.764.057, para optar al título de Especialista en: Medicina Interna, hago constar que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se le designe.

En Valencia a los 10 días del mes de octubre del año 2014

Firma

C.I:

Nota: Para la inscripción del citado trabajo, el alumno consignará la relación de las reuniones periódicas efectuadas durante el desarrollo del mismo, suscrita por ambas partes.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN ESTUDIOS DE POSTGRADO SEDE ARAGUA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
SERVICIO AUTONOMO HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY



ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Autor (a): Oslaida A. Hernández L. **Correo:** oslaida@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar la presencia de aterosclerosis subclínica como predictor de riesgo cardiovascular en relación a perfil lipídico e inmunológico. **Materiales y**

Métodos: Durante el periodo transcurrido entre el 1 de enero y el 31 de junio del año 2014 previo consentimiento informado, se llevó a cabo un trabajo de campo, prospectivo, de corte transversal, tomando en cuenta como criterios de inclusión edad entre 20-50 años los que no tuviesen enfermedad cardiovascular establecida y otras enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide.

Resultados: Con respecto a los valores medios del Score Framingham, se observa que en los resultados de los análisis de ANA y ANTI dNA son mayores en los pacientes con resultado negativo, pero sin significación estadística ($P < 0,63$). Resultó ser significativa ($P < 0,02$) en la ANTICARDIOLIPINA IgM y en el complemento, lo que lleva también a expresar que un valor elevado del score puede ser también, junto con estos paraclínicos de valor pronóstico de riesgo cardiovascular en pacientes con LES. **Conclusiones:** A pesar de más de tres décadas de investigación sobre la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en el LES. Se necesitan estudios prospectivos a gran escala para responder a estas preguntas y para desarrollar nuevas estrategias de intervención. El próximo reto será la implementación estrategias de prevención en la práctica clínica habitual.

Palabras claves: Lupus Eritematoso Sistémico, Aterosclerosis Subclínica



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN ESTUDIOS DE POSTGRADO SEDE ARAGUA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
SERVICIO AUTONOMO HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY



ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Autor (a): Oslaida A. Hernández L. **Correo:** oslaida@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: To determine the presence of subclinical atherosclerosis in predicting cardiovascular risk in relation to lipid and immunological profile. **Materials and Methods:** During the period between 1 January and 31 June 2014 prior informed consent, conducted fieldwork, prospective, transversal cutting, considering inclusion criteria age 20-50 years who did not have established cardiovascular disease and other rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis. **Results:** With respect to the mean values of the Framingham Score, we see that in the results of the analysis of ANA and ANTI dNA are higher in patients with negative results, but without statistical significance ($P < 0.63$). It proved to be significant ($P < 0.02$) in the anticardiolipin IgM and complement, which also leads to express that a high score value can also be coupled with these paraclinical prognostic cardiovascular risk in patients with SLE value. **Conclusions:** Despite more than three decades of research on the pathogenesis of cardiovascular disease in SLE. Large-scale prospective studies are needed to answer these questions and to develop new intervention strategies. The next challenge will be to implement prevention strategies in clinical practice.

Keywords: Lupus Erythematosus, Subclinical Atherosclerosis

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad crónica, autoinmune, de etiología desconocida, que se caracteriza por un conjunto de manifestaciones clínicas asociadas a la presencia de auto-anticuerpos, en la cual no existe una teoría única, donde factores genéticos y ambientales pueden contribuir a la patogénesis. Es una enfermedad relativamente frecuente y de distribución universal. Datos recientes evidencian una incidencia de 1,5 casos por 100.000 habitantes y una prevalencia de 122 casos por 100.000 habitantes. Es más frecuente en etnias afro americanas, hispanos y asiáticos. El 90% de los casos son mujeres, lo que significa una relación mujer/hombre de 9/1. Tiene un curso clínico caracterizado por episodios de actividad y remisión, cuyas características clínicas son extremadamente variables entre los distintos pacientes, incluyendo síntomas constitucionales, serositis, nefritis, manifestaciones hematológicas, a nivel del aparato músculo esquelético, cardíacas, gastrointestinales, pulmonares, neuropsiquiátricas y/o dermatológicas.

(1)

Los estudios del sistema de histocompatibilidad ponen de manifiesto una asociación directa con: HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DR2, por lo que existe una mayor prevalencia de ésta patología entre familiares de pacientes con respecto a la población normal. (1)

Los anticuerpos se producen por dos mecanismos distintos: activación policlonal de linfocitos B o estimulación inmune dirigida por auto-antígenos. Se conoce que debido a la producción de auto-anticuerpos, estos pueden mediar una lesión tisular debido a la formación de inmuno-complejos que ocasiona una reacción inflamatoria secundaria o interferir en la función celular directamente. Además, se ha descrito la producción disminuida de citoquinas (IL-1, IL-2) e interferón gamma (IF- γ) y la producción aumentada de interleuquina 6 (IL-6, estimulando la producción de anticuerpos a nivel de los linfocitos B); así mismo se han evidenciado valores elevados de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), dada su producción por los monocitos. (1)

El LES es una de las enfermedades reumatológicas con mayor mortalidad, representando un 44% en menores de 45 años y un 14,5% de todas las muertes por enfermedad reumática. Se destaca que a pesar de la existencia de mortalidad prematura, la supervivencia en las últimas décadas ha aumentado cercano a los 10 años.⁽²⁾

La asociación entre la aterosclerosis y el LES fué sugerida por primera vez en un reporte de caso en 1964, donde se inicia el estudio del patrón de mortalidad bimodal que se presenta en el LES, basado en la observación de once pacientes que fallecieron, seis de los cuales fueron durante el primer año de diagnóstico por actividad o sepsis y los otros cinco sufrieron infarto agudo de miocardio, que motivó la muerte de cuatro de ellos, por lo que el LES representa el modelo clásico de enfermedad inflamatoria crónica de los vasos sanguíneos mediada por la formación de inmuno-complejos y la activación del complemento, ambos procesos críticos involucrados en la disfunción endotelial, donde se destaca que presentan 5 a 10 veces más riesgo que la población general⁽³⁾.

En particular Manzi y cols. encontraron que las mujeres entre 14 y 44 años de edad con LES tenían 50 veces más riesgo de presentar infarto agudo de miocardio que las mujeres sanas. Con la idea de determinar en pacientes con LES el riesgo absoluto de desarrollar enfermedad coronaria, 2 estudios han tratado sobre este tópico. Bruce y cols. describieron que tras el seguimiento por un promedio de 12,4 años, un 13,4% de los pacientes con LES desarrollaban un nuevo evento coronario agudo. De forma similar, Esdaile y cols. en cohortes retrospectivas de pacientes con LES encontraron tras el seguimiento de 8,6 años, que el 12,9% desarrollaban enfermedad coronaria aguda, con un promedio de edad entre 48-49 años, afectando mayormente a mujeres perimenopáusicas^(3,4). El riesgo a 10 años de eventos coronarios en LES es consecuentemente entre un 13-15%. Los estudios autópsicos revelan que la patogénesis de la enfermedad vascular en el LES es de origen ateroesclerótico, siendo ésta más prematura con respecto a la población general. No obstante el mecanismo es complejo, existiendo dos hipótesis, donde estos pacientes tendrían los mismos factores de

riesgo que la población general, pudiendo estar modificados por la propia enfermedad (por el daño visceral o por el tratamiento), o que la propia patogenia esté implicada en la aparición de aterosclerosis de manera prematura. Finalmente existe una postura intermedia que consideraría la superposición de ambos procesos.⁽⁴⁾

Rahman y cols. analizaron pacientes con LES y presencia de enfermedad coronaria prematura, valorando los factores de riesgo clásicos que presentaban y los compararon con pacientes sin LES pero también con enfermedad coronaria prematura (grupo control). Las mujeres con LES presentaron como número medio de factores de riesgo clásicos $2,00 \pm 0,77$ versus $2,90 \pm 1,19$ para el grupo control ($p < 0,001$). Los hombres con LES presentaron como número medio de factores de riesgo clásicos $1,87 \pm 0,83$ versus $2,73 \pm 0,99$ para el grupo control ($p=0,016$), por lo que concluyeron que los pacientes con LES que habían presentado evento coronario agudo prematuro tuvieron menos factores de riesgo tradicionales que aquellos pacientes sin LES con evento coronario agudo prematuro, por lo que los factores de riesgo tradicionales no explicaban toda la enfermedad coronaria prematura en el LES.⁽⁴⁾

Por otro lado la hipercolesterolemia, obesidad e hipertensión arterial sistémica son factores clásicos de riesgo cardiovascular ampliamente estudiados, que de forma repetitiva se han asociado en el LES. Con respecto al perfil lipídico pro-aterogénico, denominado el "patrón bimodal del LES", puesto que existe la tendencia a la dislipidemia, destacándose que en actividad de la enfermedad se incrementa dicho desorden metabólico. El mecanismo de dicho patrón lipídico ha sido postulado por Reichlin M. y cols como el resultado de auto-anticuerpos anti-lipoprotein lipasa (enzima encargada de la eliminación de los triglicéridos a nivel del torrente sanguíneo).^(5,6,9)

Desde el punto de vista metabólico el colesterol HDL proinflamatorio (piHDL) se refiere a un componente disfuncional de la fracción lipídica con una alteración de la capacidad por parte de la HDL para prevenir la oxidación de LDL. El aumento del estrés oxidativo pueden ser responsables de la formación de

piHDL. Mc-Mahon y cols. encontraron que los pacientes con LES tenían 19 veces mayor riesgo de tener piHDL en comparación con los controles sanos. Casi el 50% de los pacientes con LES tenían piHDL detectado ^(2,6,19).

En el LES existe un estado de hipercoagulación, en particular cuando están presentes auto-anticuerpos anti-fosfolípidos, además los factores pro-coagulantes podrían incrementar el riesgo de trombosis en vasos con aterogénesis e incluso se pudiese inferir que por sí mismos estarían implicados en el proceso aterogénico.
(2,6)

En los pacientes lúpicos es complejo detectar la disfunción endotelial y la aterosclerosis en fase precoz, tomándose en cuenta que estudios in vitro han revelado que los anticuerpos anti ds-DNA pueden inducir la metilación de la arginina para formar dimetilarginina asimétrica (ADMA), siendo este un inhibidor de óxido nítrico, por lo que niveles elevados de ADMA se han asociado a disfunción endotelial y elevado riesgo de aparición de eventos coronarios agudos.
(2,7,8)

Un método utilizado en la población general para detectar aterosclerosis subclínica (conociéndose ésta como el engrosamiento de la capa íntima media entre 0,8 y 1 mm de diámetro), es la ecografía carotídea, aunque esta técnica no mide la aterosclerosis en las arterias coronarias, la presencia de ésta alteración se asocia con aumento de la prevalencia de enfermedad coronaria. Así pues, se puede determinar el engrosamiento de la íntima media, donde ésta precede la formación de placas ateromatosas ^(5,9,10). Por la evidencia científica de que disponemos hasta el momento, muchas otras enfermedades reumáticas inflamatorias (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, vasculitis ANCA positivas), se asocian a un riesgo elevado de aterosclerosis. ^(5,10)

Existen estudios que han valorado dicho riesgo mediante esta técnica y han demostrado que presentan una progresión acelerada en la evolución de las placas ateroscleróticas. Además, la presencia de placas se ha relacionado con la propia enfermedad tras controlar los factores tradicionales de riesgo y por todo ello

algunos autores consideran que la ecografía carotídea debe ser utilizada en nuestra clínica diaria para valorar y manejar los pacientes con LES, proponiendo esta técnica como criterio de valoración indirecto del riesgo cardiovascular ^(9,10,15).

La importancia de la utilización de esta sencilla técnica en los pacientes con LES queda patente si tenemos en mente que en torno al 40% de nuestros pacientes presentan indicios de placa, y que hasta el 20% va a presentar una placa de gran tamaño (>50% de diámetro). Se ha encontrado que una mayor evolución de la enfermedad, una mayor dosis acumulada de esteroides y un mayor daño visceral se asoció a un mayor número placas ateromatosas y/o engrosamiento de la capa íntima media. ⁽⁹⁾

Además, pese a los avances en el tratamiento del LES, caracterizados por la mejoría en la efectividad de la inmunosupresión minimizando efectos secundarios, la incidencia de enfermedades cardiovasculares no ha disminuido, por tal motivo se considera el LES como factor de riesgo independiente ^(1,2,12).

Por consiguiente la principal causa de mortalidad en los pacientes con LES es la enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis acelerada se considera uno de los mecanismos fundamentales de este aumento de la mortalidad ⁽¹²⁾. Entre los factores que contribuyen al proceso de la aterosclerosis acelerada se incluyen factores de riesgo cardiovascular clásicos, factores inflamatorios y específicos del LES. Es por ello que en los pacientes lúpicos se hace necesaria la estimación del riesgo cardiovascular, y de este modo, desarrollar estrategias para modificarlo. Sin embargo, hoy en día no disponemos de índices específicos para cuantificar dicho riesgo en esta población especial de pacientes. ^(3,9,14)

Todo lo anterior justifica la relevancia de una correcta valoración del riesgo cardiovascular en pacientes con LES. La tabla Framingham-Wilson y la tabla de evaluación sistémica de riesgo coronario, está calibrada para pacientes estadounidenses y europeos (bajo y alto riesgo) respectivamente, las cuales consisten en índices que incluyen diferentes factores de riesgo cardiovascular como variables que ofrecen una estimación directa del riesgo cardiovascular fatal

a 10 años de forma individualizada. En la práctica clínica diaria son de gran utilidad para estratificar a los pacientes asintomáticos y como métodos para decidir una intervención terapéutica. ⁽¹⁵⁾

En los últimos años, y en función de las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR), la estimación del riesgo cardiovascular ha adquirido una gran importancia. En el caso del LES se ha comprobado que estas tablas de riesgo cardiovascular estiman de manera muy pobre el riesgo cardiovascular, por las características epidemiológicas de los pacientes lúpicos (la mayoría mujeres jóvenes), dado que las tablas están fuertemente influidas por la edad. ^(9,15)

Con respecto al uso de la tabla Framingham para la valoración del riesgo cardiovascular en pacientes con LES, se ha descrito que estratifica al 99% de mujeres con LES como de bajo riesgo, con una media a 10 años de predicción de riesgo cardiovascular del 1%, sin diferencias en el riesgo cardiovascular con respecto a pacientes controles ⁽⁹⁾. A pesar de no contar con tablas de riesgo cardiovascular específicas para pacientes lúpicos, actualmente se usa la tabla de Framingham para estimar el riesgo en pacientes con LES, obteniéndose del trabajo publicado por O'Neill y cols., quienes, al calcular el riesgo en 308 pacientes lúpicos mediante dicho score, concluyeron que 35 pacientes (11,36%) se clasificaron como de alto riesgo; sin embargo, tras eliminar a los diabéticos y a los que habían tenido alguna enfermedad cardiovascular previa, únicamente el 3,57% de los pacientes se englobaron dentro del grupo de alto riesgo a los que se debía realizar intervención terapéutica precozmente. ^(12,15)

Debido a la ausencia de índices específicos de estimación del riesgo cardiovascular para LES, debemos valorar y actuar sobre los factores de riesgo tradicionales (tabaquismo, presión arterial, diabetes mellitus, índice de masa corporal y perfil lipídico), aunado con el tratamiento correspondiente para mantener estable dicha enfermedad reumatológica. ^(9,14)

Por tanto no existen tablas de estratificación adecuadas que permitan estimar el riesgo cardiovascular en pacientes con LES. Hasta que dispongamos de ellas, una posible alternativa es la aplicación de técnicas de imagen no invasivas que valoren la aterosclerosis subclínica de los pacientes lúpicos. ^(9,11,12)

En tal sentido se planteó un enfoque prospectivo en pacientes lúpicos de la Consulta Externa de Reumatología (Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay), con la finalidad de determinar la presencia de aterosclerosis subclínica como predictor de riesgo cardiovascular. Secundariamente se buscó conocer las características clínico epidemiológicas, perfil lipídico e inmunológico de la población en estudio, para así correlacionar dichas variables con el Score de Framingham y con el grosor de la capa íntima media a nivel de la arteria carótida externa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Durante el periodo transcurrido entre el 1 de enero y el 31 de junio del año 2014 previo consentimiento informado, se llevó a cabo un trabajo de campo, prospectivo, de corte transversal en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que acudieron a la consulta externa del Servicio de Reumatología del Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos entre 20 y 50 años con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico confirmado por clínica y perfil inmunológico. Se excluyeron los pacientes mayores de 50 años, los que tuviesen enfermedad cardiovascular establecida y otras enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide, así como pacientes con diagnóstico previo de dislipidemia.

La muestra estuvo constituida por 15 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión definidos, todos completaron el estudio. A los pacientes elegidos se les realizó en primera instancia historia clínica, posteriormente en el Laboratorio del Hospital Central de Maracay se les realizó perfil lipídico y como protocolo de su consulta se les solicitó perfil inmunológico procesado en el

Laboratorio privado, costeado por el investigador. Una vez reunidos los datos anteriores se procedió a realizar técnica de imagen no invasiva tipo ecosonograma carotídeo mediante equipo Siemens Acuson Cypress (Unidad de Cuidados Coronarios-Hospital Central de Maracay), donde se midió el grosor de la capa íntima media a nivel de la carótida externa en sus porciones proximal, media, bulbo y distal. Una vez obtenidos dichos datos se procedió a calcular el Score de Framingham.

Una vez recolectada la información, se procesó estadísticamente con el programa SPSS ver 19.0 para ambiente Windows. Los resultados del análisis estadístico se presentan en cuadros de frecuencia y asociación, donde se muestran las variables según los valores mínimos, máximos, medios y desviación estándar. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron de diferencias de promedios para muestras independientes, para lo cual se usó la prueba de la t de Student, la prueba de bondad de ajuste de Chi cuadrado (Chi²) y el análisis de correlación de Pearson.

Para el análisis de significación fue utilizado como criterio de error de azar el valor de probabilidad igual o menor del 5% ($P \leq 0,05$).

RESULTADOS

Un total de 15 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico fueron incluidos en la investigación entre el 1 de enero y 31 de junio del 2014, donde el 86,66% correspondieron al sexo femenino, mientras el 13,33% al sexo masculino, con un promedio de edad de 33,3 años.

Tabla 1

Valores representativos de las variables en estudio. Consulta de Reumatología. Hospital Central de Maracay. Enero - Junio 2014

VARIABLES	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Edad (años)	20	50	33,3	11,3
Tensión Arterial Sistólica (mm/hg)	100	170	131,6	19,2

Tensión Arterial Diastólica (mm/hg)	59	100	77,5	14,6
Circunferencia Abdominal (cm)	62	93	78,8	9,4
Colesterol (mg/dl)	100	298	201,1	55,7
Triglicéridos (mg/dl)	100	490	213,9	99,8
HDL (mg/dl)	34	54	41,8	6,7
LDL (mg/dl)	40	202	121,7	47,2
VLDL (mg/dl)	22	58	37,5	8,4
Score de Framingham	7	24	12,8	5,5
Promedio espesor de grosor íntima media de arteria carótida externa (mm)	0,37	0,68	0,538	0,08
Diagnóstico del LES (años)	0,25	20	6,7	6,4

FUENTE: Oslaida Hernández 2014

En la Tabla 1 se pueden apreciar los valores mínimo, máximo, media y de desviación estándar de las variables cuantitativas del estudio.

Tabla 2

Distribución de los pacientes con LES según hábitos, presencia o no de HTA, patología renal, síndrome anti-fosfolípido, infecciones y hospitalizaciones en los últimos seis meses. Consulta de Reumatología. Hospital Central de Maracay. Enero - Junio 2014

VARIABLES	F (%) [*]	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
Hábitos Tabáquicos		
NO	12 (80,0)	Chi ² = 4,26; g.l. = 1; P < 0,04
SI	3 (20,0)	
Hábitos Alcohólicos		
NO	14 (93,3)	Chi ² = 9,60; g.l. = 1; P < 0,0002
SI	1 (6,7)	
Hipertensión Arterial		
NO	7 (46,7)	Chi ² = 0,00; g.l. = 1; P < 1
SI	8 (53,3)	
Patología Renal		
NO	10	Chi ² = 14,60; g.l. = 3; P <

NEFRITIS LÚPICA	(66,7)		
SÍNDROME NEFRÓTICO	4 (26,7)	0,003	
Síndrome Anti-fosfolípido	1 (6,7)		
NO	11		
SI	(73,3)	4	Chi ² = 2,40; g.l. = 1; P < 0,12
Infecciones (Últimos seis meses)	(26,7)		
SI	11		
NO	(73,3)	4	Chi ² = 2,40; g.l. = 1; P < 0,12
Hospitalización (Últimos seis meses)	(26,7)		
NO	4		
SI	(73,3)	11	Chi ² = 2,40; g.l. = 1; P < 0,12
	(26,7)		

*Porcentajes en base a 15 pacientes

FUENTE: Oslaida Hernández 2014

De los quince pacientes, 80,0% y 93,3% no tenían hábitos tabáquicos ni alcohólicos respectivamente, siendo en ambos estadísticamente significativo ($P < 0,05$). No hubo predominio significativo de hipertensión arterial en los pacientes, pues solo el 53,3% la refirieron como antecedente ($P < 1$). En cuanto a la afectación renal, hubo 66,7% que no presentaron alteración renal, siendo esto estadísticamente significativo ($P < 0,003$), pero hubo cuatro pacientes con nefritis lúpica (26,7%), y uno con síndrome nefrótico (6,7%). El síndrome antifosfolípido estuvo presente en cuatro pacientes (26,7%), no siendo significativo ($P < 0,12$).

La presencia de infecciones en los últimos seis meses se reflejó en el 73,3%, sin embargo no hubo predominio significativo ($P < 0,12$).

Tabla 3

**Distribución de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) según tratamiento indicado. Servicio de Reumatología. Hospital Central de Maracay
Enero - Junio 2014**

TRATAMIENTO	F (%)*
Prednisona	14 (93,3)
Hidroxicloroquina	8 (53,3)
Micofenolato mofetil	4 (26,7)

Warfarina	4 (26,7)
Acido fólico	4 (26,7)
Aspirina	2 (13,3)
Ramipril	2 (13,3)
Calcibon D	2 (13,3)
Complejo B12	2 (13,3)
Enalapril	2 (13,3)
Otros (diferentes todos)	22 (6,7)**

* Porcentajes en base a 15 pacientes

**Porcentaje individual

FUENTE: Oslaida Hernández 2014

Prednisona e Hidroxicloroquina fueron los medicamentos que recibieron más del 50% de los pacientes, con porcentajes respectivos de 93,3% y 53,3% respectivamente. El micofenolato mofetil, warfarina y ácido fólico lo recibían 26,7% del grupo. La aspirina, ramipril, calcibon D, complejo B12 y enalapril se correspondió con el 13,3% respectivamente. Se destaca que todos los pacientes recibieron más un medicamento diferente, siendo el número máximo nueve y el mínimo dos.

Tabla 4

Distribución de los pacientes LES según resultados de los análisis realizados para el control de la enfermedad. Consulta de Reumatología. Hospital Central de Maracay. Enero - Junio 2014

RESULTADOS	F (%)*	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
ANA		
NO	10 (66,7)	Chi ² = 1,30; g.l. = 1; P < 0,30
SI	5 (33,3)	
ANTI DNA		
NO	10 (66,7)	Chi ² = 1,30; g.l. = 1; P < 0,30
SI	5 (33,3)	
ANTICARDIOLIPINA IgG		

NO	11 (73,3)	Chi² = 2,40; g.l. = 1; P < 0,12
SI	4 (26,7)	
ANTICARDIOLIPINA IgM		
NO	13 (86,7)	Chi² = 2,7; g.l. = 3; P < 0,01
SI	3 (13,3)	
COMPLEMENTO (C3 y C4)		
NORMAL	4 (26,7)	Chi² = 2,40; g.l. = 1; P < 0,12
DISMINUIDO	11 (73,3)	

*Porcentajes en base a 15 pacientes

FUENTE: Oslaida Hernández 2014

Los resultados de las pruebas de ANA y Anti DNA resultaron positivos en el 33,3% respectivamente, pero no siendo significativo ($P < 0,30$). Hubo 13 pacientes con resultados de Anticardiolipina IgM fue negativo y ello tiene significancia estadística ($P < 0,01$). La anticardiolipina IgG, tuvo resultado positivo en cuatro pacientes (26,7%), sin resultar significativo ($P < 0,12$). Por último, el resultado del complemento C3 y C4 apareció disminuido en once pacientes (73,3%) del grupo investigado, sin predominio significativo ($P < 0,12$).

Tabla 5

Coeficientes de correlación de pearson (r) del promedio de grosor intima media de la arteria carótida externa con la edad, score de riesgo cardiovascular y años de diagnóstico LES. Consulta de Reumatología. Hospital Central de Maracay. Enero - Junio 2014

VARIABLES	PROMEDIO DE GROSOR INTIMA MEDIA DE LA ARTERIA CARÓTIDA EXTERNA
	(r)
	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Edad (Años)	+ 0,113 P < 0,69
Score de Framingham	+ 0,222 P < 0,43
Años de diagnóstico LES	+ 0,020 P < 0,43

FUENTE: Oslaida Hernández 2014

Se determinó que no hubo correlación entre la edad ($r = + 0,113$; $P < 0,69$), Score de Riesgo Cardiovascular ($r = 0,222$; $P < 0,43$) ni con los años de haber sido diagnosticado la enfermedad ($r = + 0,020$; $P < 0,43$). Sin embargo, hay que destacar que el signo de la correlación (no son significativas por ser cifras muy bajas) es positivo en la tres relaciones, lo que indica que al aumentar la edad, el score de riesgo cardiovascular y los años de diagnóstico se tiende a incrementar el promedio espesor de grosor íntima media de la arteria carótida externa.

Tabla 6

Valores medios (x) y de desviación estándar (s) de promedio de grosor íntima media de la arteria carótida externa (mm) según resultados de los análisis realizados para el control de la enfermedad. Consulta de Reumatología. Hospital Central de Maracay. Enero - Junio 2014

ANÁLISIS	POSITIVO	NEGATIVO	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
	X ± S	X ± S	
	(n)	(n)	
ANA	0,55 ± 0,05	0,53 ± 0,09	DIFERENCIA= ± 0,2 t = ± 0,408 g.l.= 13; P < 0,69
	(5)	(10)	
Anti DNA	0,55 ± 0,50	0,53 ± 0,09	DIFERENCIA= ± 0,02 t = ± 0,408 g.l.= 13; P < 0,69
	(5)	(10)	

Anticardiolipina IgG	0,58 ± 0,07 (4)	0,52 ± 0,08 (11)	DIFERENCIA= ± 0,06 t = ± 1,340 g.l.= 13; P < 0,20 DIFERENCIA= ± 0,30
Anticardiolipina IgM	0,58 ± 0,00 (2)	0,53 ± 0,09 (13)	t = ± 0,693 g.l.= 13; P < 0,50
ANÁLISIS	DISMINUID	NORMAL	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
	O		
	X ± S (n)	X ± S (n)	
COMPLEMENTO (C3 y C4)	0,57 ± 0,07 (11)	0,46 ± 0,07 (4)	DIFERENCIA = ± 0,10 t = ± 2,594 g.l.= 13; P < 0,02

FUENTE: Oslaida Hernández 2014

Los valores medios del promedio del grosor de la íntima media de la arteria carótida externa en los pacientes fueron superiores a los que dieron negativos en las diferentes pruebas que se muestran en la Tabla 6. Sin embargo, solo se aprecia en el complemento C3 y C4, que existe una diferencia tal, que es significativa (P < 0,02). Esto puede interpretarse que la condición de encontrarse el complemento disminuido, puede servir como pronóstico de un aumento del valor del promedio del espesor del grosor de la íntima media de la arteria carótida externa, incrementándose conjuntamente con la edad, con el Score de Framingham y el tiempo de padecer la enfermedad (por haber correlación positiva).

Tabla 7

Valores medios (x) y de desviación estándar (s) del Score de Framingham, según resultados de los análisis realizados para el control de la enfermedad. Consulta de Reumatología. Hospital Central de Maracay. Enero - Junio 2014

ANÁLISIS	POSITIVO	NEGATIVO	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
	X ± S	X ± S	
	(n)	(n)	
ANA	11,8 ± 6,1 (5)	13,3 ± 5,4 (10)	DIFERENCIA= ± 1,5 t = ± 0,484

Anti DNA	11,8 ± 6,1 (5)	13,3 ± 5,4 (10)	g.l.= 13; P < 0,63 DIFERENCIA= ± 1,5 t = ± 0,484
Anticardiolipina IgG	13,3 ± 7,5 (4)	12,6 ± 5,0 (11)	g.l.= 13; P < 0,63 DIFERENCIA= ± 0,7 t = ± 0,184
Anticardiolipina IgM	21,0 ± 4,2 (2)	11,5 ± 4,6 (13)	g.l.= 13; P < 0,86 DIFERENCIA= ± 9,5 t = ± 2,737
ANÁLISIS	DISMINUID	NORMAL	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
	O		
	X ± S	X ± S	
	(n)	(n)	
COMPLEMENTO (C3 y C4)	13,1 ± 6,3 (11)	12,0 ± 2,4 (4)	DIFERENCIA = ± 1,1 t = ± 0,328 g.l.= 13; P < 0,75

FUENTE: Oslaida Hernández 2014

Con respecto a los valores medios del Score de Framingham, se observa que en los resultados de los análisis de ANA y ANTI DNA son mayores en los pacientes con resultado negativo, pero sin significación estadística (P < 0,63). Sucede lo contrario con los tres análisis restantes, pues los promedios en las anticardiolipinas IgG e IgM y en el complemento C3 y C4 son superiores en los pacientes que resultaron positivos en estas pruebas. Pero la diferencia entre la condición de ser positivo y negativo, sólo resultó ser significativa (P < 0,02) en la anticardiolipina IgM, lo que lleva también a expresar que un valor elevado del score puede ser también, junto con este paraclínico de valor pronóstico de riesgo cardiovascular en pacientes con LES.

DISCUSIÓN

La muestra en estudio mostró preponderancia del sexo femenino en un 86,66% con respecto al masculino en un 13,33%, siendo la edad promedio 33,3 años. ^(1,2,17)

El anticuerpo anti-dsDNA es un marcador de actividad de LES que se asocia con nefritis lúpica. Las asociaciones con aterosclerosis subclínica puede ser el reflejo de progresión y actividad de la enfermedad ^(2,18,19). Sin embargo en el presente estudio no resultó ser significativo.

Con respecto al tiempo de instauración de la enfermedad se evidenció un promedio de 6,7 años, lo cual resultó no tener relación directa con la edad, score de Framingham ni con el grosor de la íntima media de la arteria carótida externa, lo cual difiere a lo descrito por Esdaile y cols donde se pone de manifiesto que a mayor años de diagnóstico de LES habrá una correlación directa con el riesgo cardiovascular global. ^(9,15)

Se destaca que en el 80% de la muestra analizada se presentó hipertrigliceridemia, un 46,66% cursaron con hipercolesterolemia y un 100% presentaron HDL con tendencia al límite inferior, lo que permite inferir la coexistencia entre dislipidemia y LES. ^(18,19)

La activación del complemento puede tener un papel preponderante en la activación del endotelio, dirigiendo leucocitos circulantes a los sitios de inflamación. Se describe que las lipoproteínas modificadas han demostrado activar las vías clásica y alternativa, lo que sugiere que la deficiencia del complemento en el LES contribuye a la aterosclerosis acelerada presente en este grupo especial de población, por lo que se puede sostener que la presencia de inflamación sistémica es un promotor importante de daño vascular temprano a través de la disfunción endotelial ^(2, 15,16). Todo esto se evidencia con los resultados de la muestra estudiada con un grado de significancia para tal asociación de $p < 0,02$.

Hopkins y cols señalan que los anticuerpos anti-fosfolípido (SAF), comprenden el anticoagulante lúpico (LA), anticuerpos anticardiolipina (aFL tanto IgM e IgG) y anti- β 2 glicoproteína, donde sugiere que los aFL están presentes en más del 70% de los pacientes con LES, lo cual difiere en este estudio ya que sólo el 40% se encontraba presente. ^(2,19)

Con respecto al Score de Framingham para la valoración del riesgo cardiovascular en pacientes con LES, se ha descrito que estratifica al 99% como de bajo riesgo^(9,18,19). Todo lo anterior coincide a que el 86,66% de la muestra se corresponde a la categoría de bajo riesgo, mientras que el 6,66% moderado riesgo y un 6,66% alto riesgo.

La disfunción endotelial juega un papel muy importante en el desarrollo de la aterosclerosis subclínica en pacientes con LES. Se han observado niveles elevados de células endoteliales apoptóticas circulantes, valores elevados de interferón alfa, niveles bajos de células progenitoras (encargadas de la regeneración endotelial), destacándose la inflamación sistémica característica del LES trayendo como resultado la progresión del grosor de la capa íntima media a nivel arterial y a su vez una disminución de la vasodilatación. Sin embargo en el presente estudio no se encontró diferencia significativa que evidencie engrosamiento de la capa íntima media a nivel de la arteria carótida externa. ^(9,18,19)

En el futuro es posible que se pueda identificar la aterosclerosis subclínica de ésta población especial de pacientes mediante un panel de biomarcadores relacionados con la propia enfermedad junto con los factores de riesgo tradicionales asociados. Hasta que dispongamos de estos métodos y tablas de estratificación diseñadas específicamente para LES, los paneles de expertos de Europa y Estados Unidos recomiendan la valoración anual de todos los factores de riesgo tradicionales modificables. Es llamativo, dado el alto riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes, que en las recomendaciones de la EULAR para el manejo del LES sólo una de las diez recomendaciones hagan referencia a éste tema de interés. Sería idóneo una guía específica para el manejo multidisciplinario del LES. Mientras tanto, se estipula un control estricto de los

factores de riesgo tradicionales, el uso de técnicas de imagen no invasivas, y en concreto de la ecografía carotídea por su fácil manejo y precisión, ya que pueden jugar un papel crucial para la detección y manejo precoz de enfermedades cardiovasculares. ^(8,9)

A pesar de más de tres décadas de investigación sobre la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en el LES, se necesitan estudios prospectivos a gran escala para así seguir en la búsqueda de patrones específicos del LES que repercutan en la aparición de aterosclerosis subclínica y prematura. El próximo reto será la implementación de estrategias de prevención precoz en la práctica clínica habitual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. María U. Padilla. Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico y marcadores sanguíneos asociados a aterosclerosis Departamento Medicina Interna Universidad de Barcelona Barcelona 2008
2. Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus – Epidemiology, Risk Factors, Subclinical Assessment and Future Study 2013. <http://omicsonline.org/atherosclerosis-in-systemic-lupus-erythematosus-epidemiology-risk-factors-2161-1149.S5-004.php?aid=14008>
3. Carotid intima-media thickness and plaque as surrogate biomarkers of atherosclerosis among consecutive women with systemic lupus erythematosus. Rom J Morphol Embryol 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22395496>
4. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al.: Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am J Epidemiol 1997, 145:408– 415.
5. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Végh E, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. Nat Rev Rheumatol. 2012; 8: 224–234
6. Correlations between inflammatory markers and subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus 2011
7. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases — mechanisms and clinical findings. Clin Rev Allerg Immunol 2009; 37: 20–28.
8. Zardi EM, Afeltra A. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in systemic lupus erythematosus: are they early markers of subclinical atherosclerosis? Autoimmun Rev 2010 Aug;10: 684–696

9. César Magro Checa Riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico: factores implicados y métodos para su valoración Servicio de Reumatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España 2012
10. Rua-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erausquin C, Ojeda S, Francisco F, et al. Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a 2-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 10: 1136–1139.
11. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE-mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 [Epub ahead of print] doi: 10. 1038/nrrheum. 2012.
12. O'Neill SG, Pego-Reigosa JM, Hingorani AD, Bessant R, Isenberg DA, Rahman A. 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
13. Shang Q, Tam LS, Li EK, Yip GW, Yu CM. Increased arterial stiffness correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008; 17:1096–1102
14. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus 2008 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12960475>
15. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al.: Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001, 44:2331–2337.
16. Lewis MJ, Malik TH, Fossati-Jimack L, Carassiti D, Cook HT, et al. Distinct roles for complement in glomerulonephritis and atherosclerosis revealed in mice with a combination of lupus and hyperlipidemia. *Arthritis Rheum* 2012 64: 2707-2718.

17. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003 349: 2399-2406.
18. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G Jr, Alarcón GS, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004 50: 3947-3957.
19. de Leeuw K, Smit AJ, de Groot E, van Roon AM, Kallenberg CG, et al. Longitudinal study on premature atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis* 2009 206: 546-550.



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY. ENERO-JUNIO 2014

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PACIENTE N°:

CÉDULA DE IDENTIDAD

EDAD:

SEXO:

TELÉFONO:

OCUPACIÓN:

ANTECEDENTES FAMILIARES O PERSONALES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: SI__ NO__

HÁBITOS PERSONALES TABÁQUICOS SI__ NO__ HÁBITOS PERSONALES ALCOHÓLICOS SI__ NO__

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SI__ NO__

DIABETES MELLITUS SI__ NO__

ENFERMEDAD RENAL SI__ NO__

DISLIPIDEMIA SI__ NO__

ARTRITIS REUMATOIDE SI__ NO__

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO SI__ NO__

INFECCIONES EN LOS ÚLTIMOS 6 MESES SI__ NO__ AÑOS DE DIAGNÓSTICO LES:

TRATAMIENTO ACTUAL:

HOSPITALIZACIONES PREVIAS POR LES: SI__ NO__

OTROS ANTECEDENTES O ENFERMEDADES:

PERFIL LIPÍDICO

PERFIL INMUNOLÓGICO

OTROS LABORATORIOS

PRESIÓN ARTERIAL:

CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL:

ECOSONOGRAMA CAROTÍDEO (MEDICIÓN DE ESPESOR DE ÍNTIMA MEDIA ARTERIA CARÓTIDA EXTERNA

SEGMENTO PROXIMAL

SEGMENTO MEDIO

BULBO

SEGMENTO DISTAL

Autor(a): Dra. Oslaida A. Hernández L.

Tutor(a) Científico (a): Dra. Ana Julia Rodríguez (Médico
Internista-Reumatóloga)

CONSENTIMIENTO ESCRITO DE ACEPTACIÓN DE ESTUDIO

Título: ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY. ENERO-JUNIO 2014

Investigador responsable: Dra. Oslaida A. Hernández L. (0424-3501510)

Tutor: Dra. Ana Julia Rodríguez (Médico Internista-Reumatóloga)

Introducción:

Antes de que usted decida formar parte en este estudio de investigación, es importante que lea cuidadosamente este documento la Dra. Oslaida A. Hernández L. discutirá con usted el contenido de este informe y le explicará todos aquellos puntos en lo que tenga dudas. Si después de haber leído toda la información usted decide formar parte de este estudio deberá firmar este consentimiento indicando la fecha de la firma.

Objetivos del Estudio: A usted se le ha pedido que participe en un estudio de investigación, donde se le realizará estudio imagenológico con la finalidad de determinar si tiene engrosamiento de la íntima media a nivel del sistema arterial carotídeo.

Procedimiento a seguir: A usted se le realizará entrega de un cuestionario con respuestas sencillas (si y no) y luego se procederá a realizar el ecosonograma carotídeo.

Garantía de Confidencialidad: Solo el investigador y el tutor, tendrán acceso a sus datos confidenciales y su identificación no aparecerá en ningún informe ni publicación resultante de esta investigación.

Participación Voluntaria: Su participación en esta investigación es voluntaria y gratuita; por lo tanto usted podrá negarse a participar o puede interrumpir su participación en cualquier momento, sin perjuicio alguno ni pérdida de sus derechos.

Consentimiento: He leído y entendido perfectamente este consentimiento informado. He recibido respuestas satisfactorias y convincentes a todas mis preguntas, por lo que acepto de forma voluntaria en esta investigación.

Al firmar esta fórmula, no estoy renunciando a mis derechos legales que de todas maneras tengo como participante en este estudio de investigación.

Paciente y Cédula de Identidad

Firma

Fecha