

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

UMAE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”

DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA

T E S I S

Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario

PARA OBTENER GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN:

REUMATOLOGIA

PRESENTA:

Dra. Ana Laura Gutiérrez Moreno

ASESOR

Dra. Gabriela Medina García



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESUS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA DIVISION DE
EDUCACIÓN EN SALUD

.....
DR. MIGUEL ANGEL SAAVEDRA SALINAS
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE REUMATOLOGIA

.....
DRA. ANA LAURA GUTIERREZ MORENO
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE
REUMATOLOGIA

REGISTRO DE PROTOCOLO No. R-2008-3501-108

INDICE

Resumen	4
Summary	5
Introducción	6
Material y métodos	10
Resultados	11
Discusión	13
Conclusiones	16
Bibliografía	17
Anexos	22

RESUMEN

TITULO: Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario (SAAFP).

OBJETIVO. Determinar la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con SAAF primario.

MATERIAL Y METODOS. Estudio transversal, prospectivo, observacional. Se reclutaron pacientes de la consulta externa de Reumatología, se les tomó muestra de sangre venosa con 12 hrs de ayuno. Se determinaron niveles de insulina y se calculó el índice de HOMA, perfil de lípidos, glucosa, depuración de creatinina en orina de 24hrs, albuminuria, PCR, mediciones de cintura/cadera y presión arterial. Se analizó si cumplían con los criterios de la OMS y ATP III y se comparó la prevalencia por ambos métodos.

RESULTADOS. De 58 pacientes con SAFP, con edad de 42.14 ± 11.62 , 9 hombres y 49 mujeres, 12 (20.7 %) y 21 (36.2%) cumplieron criterios para Síndrome Metabólico según la OMS y el ATP III respectivamente. El índice HOMA fue de 2.17 ± 1.31 . No hubo asociación entre el síndrome metabólico por ambas definiciones y los niveles de PCR elevados. En relación con los factores de riesgo cardiovascular, los más frecuentemente encontrados fueron hipertrigliceridemia en 28, colesterol HDL bajo en 29, sobrepeso en 20, obesidad en 19, e hipertensión arterial en 13.

CONCLUSIONES. Nuestro estudio muestra que los pacientes con SAFP tienen una alta prevalencia de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la OMS y del ATP III. Estos pacientes presentan una elevada prevalencia de dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, obesidad central y riesgo cardiovascular alto.

PALABRAS CLAVE: Síndrome metabólico Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario dislipidemia hipertrigliceridemia

SUMMARY

TITLE: Prevalence of the metabolic syndrome in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS).

OBJECTIVE: To determine the prevalence of the metabolic syndrome in patients with PAPS.

METHODS: Design: Cross sectional study. We recruited PAPS patients of the outpatient clinic from Rheumatology Department, blood samples were obtained with 12h fasting period. We determined of insulin levels and we calculated HOMA index, lipid profile, glucose, creatinine clearance in urine of 24hs, albuminuria and CRP, measurements of waist/hip ratio and blood pressure. Later on, we analyzed if the patients fulfill ATP III or WHO criteria for metabolic syndrome. Finally statistical analysis was performed to know the prevalence of metabolic syndrome by both criteria.

RESULTS: The sample population was comprised of 58 PAPS patients, mean age of 42.14 ± 11.62 , 9 men and 49 women; 12 (20.7 %) and 21 (36.2%) fulfilled WHO and ATP III criteria for metabolic syndrome respectively. HOMA index was 2.17 ± 1.31 . There was not association among both metabolic syndrome definitions and CRP levels. In relation with cardiovascular risk factors the most frequently encountered were hypertriglyceridemia in 28 patients, low HDL cholesterol levels: 29, overweight: 20, obesity: 19 and high blood pressure in 13 patients.

CONCLUSIONS: Our study shows that PAPS patients have a high prevalence of metabolic syndrome according to WHO and ATP III criteria. These patients present high prevalence of dyslipidemia characterized by hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol levels, central obesity and high cardiovascular risk

KEY WORDS: Metabolic syndrome Primary antiphospholipid syndrome
Dyslipidemia

INTRODUCCION

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) es un desorden autoinmune sistémico que se caracteriza por la combinación de trombosis arterial o venosa recurrente, morbimortalidad durante el embarazo en presencia de títulos elevados de anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos (aPL) como anticoagulante lúpico (aL), anticardiolipinas (aCL) o β 2-glucoproteína I (β 2GPI) (1).

Estos pacientes presentan afección multisistémica, que incluye aterosclerosis acelerada y por consiguiente mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, sugiriendo que existe una conexión entre la morbilidad cardiovascular y la aterosclerosis prematura.(2) Sin embargo la relación entre la aterosclerosis y SAAF es compleja y los factores de riesgo tradicionales no han mostrado ser los únicos parámetros responsables de ésta. La Aterosclerosis es una enfermedad inmune, sistémica y metabólica caracterizada por la modificación del metabolismo de lipoproteínas que lleva a la activación del sistema con la proliferación consecuente de células del músculo liso, con la formación de ateromas y estrechamiento de las arterias. (3) Los estudios experimentales y las observaciones humanas sugieren que el SAAF está asociado con la aterosclerosis. La incubación de células endoteliales humanas con anticuerpos antifosfolípido mostró como resultado la producción de factor tisular y regulación de la adhesión molecular. La activación de estas células, mediada por la β 2-GPI, facilita la adhesión leucocitaria a la pared vascular. La LDL oxidada (oxLDL) es la principal lipoproteína encontrada en las lesiones ateroscleróticas así como la β 2-GPI y linfocitos inmunoreactivos. (4-5). Se ha reportado que los anticuerpos aCL de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) presentan reacción cruzada con la LDL malondialdehído modificada y que los anticuerpos IgG anti- β 2GPI en pacientes con LES y SAAF estuvieron asociados con

trombosis arterial. Recientemente se demostró in vitro, que los complejos oxLDL/ β 2-GPI son interiorizados por macrófagos y fagocitosis mediada por anticuerpos anti β 2-GPI, que pueden ser aterogénicos (6-11). La aterosclerosis temprana puede ser el primer síntoma del SAAF. La trombofilia, los aPL y el SAAF pueden estar presentes en pacientes con aterosclerosis temprana. La aterosclerosis asintomática, definida con el aumento el espesor de la íntima-media (EIM) de los vasos sanguíneos y disminución de diámetro de lumen, fue observada en pacientes con SAAF. G. Medina et al. reportaron la alta prevalencia del EIM de 2.6 ± 1.4 mm en 23/28 pacientes en comparación con 7/28 controles (1.2 ± 0.44 mm)(p<0.001) así como disminución del diámetro del lumen y relación con eventos vasculares cerebrales en 7/28 pacientes con SAAF primario, concluyéndose que los pacientes con EIM tuvieron 3 veces mayor riesgo para eventos cerebro vasculares que los pacientes sin EIM. (12) Belizna C, et al (13-14) comparó el EIM, rigidez arterial, y la presencia de placas en pacientes con SAAF y controles para evaluar el riesgo de aterosclerosis en estos pacientes. El estudio evaluó también la relación entre estos parámetros y factores de riesgo cardiovascular, encontrando una diferencia significativa entre EIM, rigidez arterial, y la presencia de placas en pacientes y controles (P <0.05). Estos datos sugieren que la aterosclerosis quizás sea un hallazgo intrínseco. Debido a que la aterosclerosis acelerada se ha asociado con el SAAF y ésta se caracteriza por la activación del sistema inmune teniendo como resultado inflamación de los vasos sanguíneos y disfunción endotelial lo cual sumado a otros factores de riesgo como obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial, componentes del síndrome metabólico el cual está asociado a un incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de 2-3 veces en la de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. (15-16)

El síndrome Metabólico se define como un conjunto de alteraciones en el metabolismo de los lípidos, principalmente del colesterol HDL y triglicéridos, hipertensión arterial, intolerancia a carbohidratos/hiperglucemia de ayuno (resistencia a la insulina) y obesidad central o visceral, (17-18) afecta a una cuarta parte de la población mayor de 40 años; existen criterios de la OMS (19), del ATP III actualizada en el 2005 y una nueva definición similar a esta última propuesta por la Federación Internacional de Diabetes (IDF). (20) Existen diferencias entre las definiciones, así la de la OMS incluye la hiperglucemia poscarga de glucosa y/o la documentación bioquímica de la resistencia a la insulina. La definición de la OMS mantiene dentro de sus criterios la resistencia a la insulina como un componente esencial, dado que se considera que dicha resistencia constituye un principal determinante etiológico del síndrome metabólico, sin embargo la más utilizada es la definición actualizada del ATP III debido a su sencillez (21). En nuestro país Lerman GI y Aguilar-Salinas et al. Reportaron la prevalencia del síndrome metabólico en 2,158 pacientes, de 13,61% por los criterios de la OMS y 26,6% según la definición de ATP-III. Treinta y cinco por ciento de casos afectados fueron menores de 40 años de edad. Respecto a los diferentes grupos étnicos, la mayor prevalencia se encontró en población México-Americana, con predominio en el sexo femenino. Estos resultados proporcionan los datos para planear los programas terapéuticos para pacientes mexicanos con el síndrome metabólico. (22-23) En el LES se refiere una alta frecuencia de mortalidad por afección cardiovascular. Recientemente se ha descrito una alta prevalencia del síndrome metabólico de un 29.4% en pacientes con LES en comparación con un grupo de controles sanos de 19.8%. Otros reportes han encontrado niveles altos de insulina en pacientes con LES y que la prevalencia de síndrome

metabólico es alta, pero no se relacionó con actividad de la enfermedad ni con el uso de esteroides o antimaláricos. (24)

Existen reportes de la asociación del síndrome metabólico con enfermedades reumáticas tales como LES, Gota, Espondilitis Anquilosante y Artritis Reumatoide. Sin embargo no se ha estudiado esta relación en el SAAF y se desconoce su prevalencia por lo que se propone el siguiente estudio (25-27).

MATERIAL Y METODOS.

Se reclutaron los pacientes de la consulta externa del servicio de Reumatología con diagnóstico establecido de SAAF de acuerdo a los criterios de Sapporo, ambos sexos, mayores de 18 años y se excluyeron pacientes con LES y que requirieron tratamiento con esteroide a dosis altas y pacientes embarazadas, se les explicó en qué consistía el protocolo, una vez firmado el consentimiento se les tomó una muestra de sangre venosa de 10ml con 12hrs de ayuno. Se separó la muestra en alícuotas, y se envió a medicina nuclear para determinación de niveles de insulina la cual se procesó en el analizador Inmulite 2000 (Siemens) y posteriormente se calculó el índice de HOMA por la siguiente fórmula: $\text{Insulina de ayuno } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa de ayuno (mmol/L)} / 22.5$. Los valores normales de insulina son: 2.00-29.1 $\mu\text{IU/ml}$.; considerándose resistencia a la insulina si tenían un índice de > 2.4 . La otra alícuota se procesó en el laboratorio central, fue centrifugada y se realizó perfil de lípidos (colesterol, HDL, LDL, triglicéridos), glucosa, depuración de creatinina en orina de 24hrs, albuminuria y PCR. Se efectuaron las mediciones de cintura/cadera y presión arterial en reposo, en decúbito supino, con el mismo baumanómetro y por la misma persona. Se evaluó en cada paciente si cumplían con criterios de la OMS y ATP III para síndrome metabólico. Posteriormente se efectuó el análisis estadístico para determinar la prevalencia del síndrome metabólico por los dos métodos y efectuar la comparación. El análisis de los datos incluyó estadística descriptiva con cuantificación de medias y desviación estándar para las variables continuas. La prevalencia y frecuencias se expresaron en porcentajes. Se utilizó el programa estadístico SPSS v17 para Windows.

RESULTADOS.

Se incluyó a un total de 58 pacientes con SAAFP con edad promedio de 42.14 ± 11.62 , 9 hombres (15.5%) y 49 mujeres (84.5%) con una media de duración de la enfermedad de 7.93 ± 6.66 años. Las principales manifestaciones clínicas fueron trombosis venosa profunda en 34 pacientes, 16 con enfermedad vascular cerebral, 11 tromboembolia pulmonar, 8 trombocitopenia, 5 úlceras crónicas, 3 afección renal, 16 pacientes tuvieron pérdidas fetales, 8 cursaron con preeclampsia, 1 infarto al miocardio, 1 trombosis mesentérica y 1 mielitis transversa. 47 pacientes (81%) estaban en tratamiento con anticoagulantes orales, 8 ácido acetil salicílico (4.6%) y solamente 4 pacientes estaban recibiendo prednisona a dosis bajas (2.3%) Las características demográficas se muestran en la Tabla 1. Usando la definición de la OMS 12 de 58 pacientes (20.7 %) cumplieron criterios para Síndrome Metabólico y según la definición del ATP III 21 de 58 pacientes (36.2%) reunieron criterios. En la Tabla 2 se muestra el número de criterios del ATP III y de la OMS por frecuencias. Algunos pacientes aunque tuvieron algún criterio para síndrome metabólico no completaron el número de criterios para clasificación. De acuerdo a los criterios de la OMS los pacientes con SAFP tuvieron índice HOMA promedio (2.17 ± 1.31).

En relación con la presencia de factores de riesgo cardiovascular se encontró: colesterol HDL bajo (niveles séricos $< 40\text{mg/dl}$ en hombres y $< 50\text{mg/dl}$ en mujeres) en 29 pacientes, hipertrigliceridemia (niveles séricos $> 150\text{mg/dl}$) en 28; sobrepeso en 20 y obesidad en 19, hipertensión arterial definida por cifras de tensión arterial $\geq 130/85$ o ingesta de antihipertensivos en 13, hipercolesterolemia (niveles séricos $> 220\text{mg/dl}$) en 9, colesterol LDL elevado (niveles de séricos $> 130\text{mg/dl}$) en 7 y solamente 3 tenían diagnóstico de diabetes mellitus 2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales. Con

respecto al antecedente de trombosis arterial éste no se asoció al síndrome metabólico por ambas definiciones.

En la Tabla 3 se muestran las características clínicas de los pacientes con SAFP de acuerdo a los criterios de la OMS y del ATP III.

De los 58 pacientes con SAFP, 12 (20.7 %) y 21 (36.2%) cumplieron criterios para Síndrome Metabólico según la OMS y el ATPIII respectivamente. El valor de $\kappa = 0.38$ y un valor de $p = 0.002$. No hubo asociación entre el síndrome metabólico por ambas definiciones y los niveles de PCR elevados.

DISCUSION.

Este estudio muestra que los pacientes con SAFP tienen una prevalencia incrementada de síndrome metabólico determinado por ambas definiciones, encontrándose similar a la reportada en la población general mexicana de 30-40%. Sin embargo cabe mencionar que la prevalencia fue mayor utilizando la definición del ATP III ya que considera más datos clínicos y no toma en cuenta la resistencia a la insulina utilizada en la definición de la OMS por lo que se excluyen a muchos pacientes. De cualquier forma el porcentaje de pacientes determinados por estos últimos es alto. Debido a esto debería existir una definición estandarizada para síndrome metabólico.

En el estudio de Chung (24) y colaboradores se encontró una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con LES usando la definición de la OMS (32.4%) y en comparación con 29.4% por el ATP III. En nuestro estudio observamos una menor prevalencia por criterios de la OMS debido a que la mayoría de los pacientes no presentaba un índice de HOMA >2.4 , aunque según el ATP III si reunían criterios principalmente por la presencia de obesidad central e hipertrigliceridemia. En relación con la hipertrigliceridemia con niveles bajos de colesterol HDL. Se sabe que en LES existe una actividad inhibitoria de los anticuerpos antifosfolípidos sobre la lipoproteína lipasa lo cual contribuye a la disminución de la hidrólisis de triglicéridos circulantes. (29) Otros estudios han corroborado la presencia de hipertrigliceridemia en pacientes con SAAFP encontrando una asociación significativa entre eventos arteriales y niveles séricos de triglicéridos y de colesterol LDL (30). Sin embargo, observamos que la mayoría de nuestros pacientes presentaban niveles de colesterol LDL dentro de rangos normales que pueden estar en relación con la formación de complejos oxLDL/ β 2GPI (31). La presencia de estos complejos inmunes, es factor de riesgo para trombosis

arterial en pacientes con SAAFP (32). Se ha reportado en población mexicana una relación inversa de hipertrigliceridemia con niveles bajos de HDL colesterol, que puede estar relacionado a resistencia a la insulina, u otros factores incluyendo genéticos. La prevalencia de dislipidemia en adultos en México es elevada y se encuentra entre las más altas reportadas a nivel mundial. (33) Nuestros pacientes presentan dislipidemia en el contexto del síndrome metabólico que puede estar favorecida por la resistencia a la insulina. Según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas que incluyó a 14,682 pacientes mexicanos con edades entre 20 y 69 años utilizando los 2 criterios diagnósticos del síndrome metabólico más empleados en la actualidad, la prevalencia ajustada por edad fue de 13.6% con el criterio de la OMS y de 26.6% acorde al criterio del ATP III. Los sujetos diagnosticados con el criterio de la OMS tenían una forma más severa del síndrome metabólico y excluyendo a los sujetos con diabetes la prevalencia fue de 9.2 y 21.4% respectivamente (34). En nuestra población únicamente encontramos 3 pacientes diabéticos por lo que la variación en los resultados es mínima efectuando el ajuste y por lo tanto consideramos que la prevalencia continúa siendo alta a pesar de las características de la población mexicana.

Con relación a los factores de riesgo cardiovascular los más frecuentemente encontrados fueron la obesidad, la dislipidemia e hipertensión arterial. Esto es similar a lo reportado en el estudio de Aguilar SC y colaboradores (34) en el que un alto porcentaje eran obesos, tenían hipertensión arterial o dislipidemia.

La principal limitante de nuestro estudio fue la falta de un grupo de controles sanos que fueran pareados por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular.

Nuestros hallazgos tienen potenciales implicaciones terapéuticas. Está reportado en la literatura que el tratamiento con estatinas, como la simvastatina, atorvastatina y

fluvastatina reducen significativamente no solo los niveles de triglicéridos y colesterol LDL sino también la insulina de ayuno (35).

Por lo anteriormente citado se debería llevar acabo un tratamiento integral a estos pacientes que incluya dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico en caso necesario con el fin de controlar el síndrome metabólico.

CONCLUSION.

Nuestro estudio muestra que los pacientes con SAFP tienen una alta prevalencia de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la OMS y del ATP III. Los pacientes con SAAFP tienen dislipidemia caracterizada principalmente por hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol HDL y una asociación significativa entre los niveles séricos de PCR con la presencia del síndrome metabólico. Es necesario un tratamiento integral para estos pacientes que prevenga la presentación de eventos cardiovasculares dado tanto por síndrome metabólico como por el SAAFP.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- (1) Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. Medicine (Baltimore). 1989; 68: 366-74.
- (2) Shoenfeld Y. Systemic antiphospholipid syndrome. Lupus 2003; 12, 497–498.
- (3) Ross R Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115-126.
- (4) Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M et al. Accelerated Atheroma in the Antiphospholipid Syndrome. Rheum Dis Clin N Am 2006; 32:537–551.
- (5) Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O. Systemic Antiphospholipid Syndrome and Atherosclerosis. Clinic Rev Allerg Immunol 2007;32:172–177.
- (6) Ames PRJ, Margarita A, Sokoll KB, Weston M, Brancaccio V. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. Ann Rheum Dis 2005;64:315–317.
- (7) Stalc M, Poredos P, Peternel P, Tomsic M., Sebestjen M, Kveder T. Endothelial function is impaired in patients with primary antiphospholipid syndrome. Thrombosis Research 2006; 118: 455-461.
- (8) Ames PRJ, Margarita A, Delgado Alves J, Tommasino C. Anticardiolipin antibody titre and plasma homocysteine level independently predict intima media thickness of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. Lupus 2002; 11: 208-214.

- (9) Jacob G, Harats D, Gilburd B. et al. Immunolocalization of β_2 -Glycoprotein I (Apolipoprotein H) to Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation* 1999; 99:2227-2230.
- (10) Yla-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, et al. Evidence for the Presence of Oxidatively Modified Low Density Lipoprotein in Atherosclerotic Lesions of Rabbit and Man. *J. Clin. Invest* 1989; 84; 1086-1095.
- (11) Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, Katahira T, Nishi S, Koike T. Involvement of β_2 -glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:569–73.
- (12) Medina G, Casaos D, Jara L J, Vera-Lastra O, et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:607–610
- (13) Belizna C, Richard V, Primard E, Kerleau J. Early Atheroma in Primary and Secondary Antiphospholipid Syndrome: An Intrinsic Finding. *Semin Arthritis Rheum* 2008, 37:373-380.
- (14) Ames PRJ, Margarita A, Sokoll KB, Weston M, Brancaccio V. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:315–317.
- (15) Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12(6):295-300.
- (16) Zimmet P, Alberti G, Shaw JE. Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. *Med J Aust.* 2005; 183:175-6.

(17) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607

(18) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.

(19) Alberti KG, Zimmet PZ. World Health Organization Report of a WHO consultation: definition of metabolic syndrome in definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1998;15:539-53.

(20) Zimmet P, George K, Serrano-Ríos A, Serrano-Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1371-6.

(21) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:285-90.

(22) Lerman GI, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ. El síndrome metabólico. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del síndrome metabólico en México. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004;12: 109-122

(23) Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Archives of Medical Research*. 2004;35: 76-81.

(24) Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus:

association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:208–214.

(25) Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:109-15

(26) Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:710–714.

(27) Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196: 756–763.

(28) Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.

(29) De Carvalho JF, Borba EF, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfá E. Anti-lipoprotein lipase antibodies: a new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 2004; 50:3610-5.

(30) Bećarević M, Andrejević S, Miljić P, Bonaci-Nikolić B, Majkić-Singh N. Serum lipids and anti-oxidized LDL antibodies in primary antiphospholipid syndrome. *ClinExp Rheumatol.* 2007; 25:361-366

(31) Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2009; 11:61-9

(32) Matsuura E, Kobayashi K, Hurley BL, Lopez LR. Atherogenic oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I (oxLDL/beta2GPI) complexes in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2006;15:478-83

(33) Aguilar Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gómez Pérez FJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepúlveda J. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res*. 2001; 42:1298-307.

(34) Aguilar SC, Rojas R, Gomez PFJ, Valles V, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. The prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Medical Res* 2004; 35: 76-81.

(35) Sonmez A, Baykal Y, Kilic M, Yilmaz MI, Saglam K, Bulucu F, et al. Fluvastatin improves insulin resistance in nondiabetic dyslipidemic patients. *Endocrine* 2003; 22:151-4.

ANEXO 1. CRITERIOS PARA SINDROME METABOLICO.

DEFINICION DE SINDROME METABOLICO.

WHO:

- Resistencia a la insulina por HOMA(insulina de ayuno x glucosa de ayuno /22.5 índice > 2.11) y al menos dos de los siguientes criterios:
- Relación cintura/cadera > 0.9 hombre y 0.85 mujer
- TG \geq 150mg/dl ó Colesterol
- de HDL < 35mg/dl en hombres y <39 mg/dl en mujeres
- Tasa de excreción de albúmina en orina >20 μ g/min
- Presión arterial \geq 130/85 mmHg

CRITERIOS DEL ATP III:

Al menos 3 de los siguientes criterios:

- Circunferencia de cintura > 90cm en hombres y > 80cm en mujeres.
- TG \geq 150 mg/dl o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos.
- Colesterol de HDL:<40mg/dl en hombres y < 50mg/dl en mujeres. o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL.
- Presión arterial \geq de 130 mmHg la sistólica y 85 mmHg la diastólica o bien tratamiento medicamentoso de la hipertensión.
- Glucosa en ayunas \geq 100mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia.

DEFINICION DE LA FEDERACION INTERNACIONAL DE DIABETES (IDF):

- Obesidad central
- Perímetro de la cintura: con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos
- Más dos cualquiera de los factores siguientes:
 - Aumento de los triglicéridos: ≥ 150 mg/dl o tratamiento específico de esta alteración lipídica.
 - Disminución del cHDL < 40 mg/dl en los varones y < 50 mg/dl en las mujeres o tratamiento específico de esta alteración lipídica.
 - Aumento de la presión arterial Sistólica: ≥ 130 mmHg o bien diastólica: ≥ 85 mmHg o bien tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente.
 - Incremento de la Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o bien diabetes tipo 2 diagnosticada previamente.

ANEXO 2. CRITERIOS PARA SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO (SAPPORO).

1.-Trombosis vascular

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa, o de pequeños vasos, que ocurran en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse por estudios de imagen o histopatología. Por histopatología debe estar presente la trombosis y sin datos de inflamación de la pared vascular.

2.-Complicaciones del embarazo

Uno o más muertes no explicadas de fetos morfológicamente normales después de la semana 10 de gestación; con morfología fetal normal documentado por ultrasonido o por examen directo del feto.

Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales, antes de la semana 34 de gestación debido a: (i) eclampsia o preeclampsia severa o (II) las características reconocidas de insuficiencia placentaria, o

Tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados, antes de la semana 10 de gestación con exclusión de anomalías anatómico u hormonal maternas y anomalías cromosomitas maternas y paternas.

3.-Criterios de laboratorio

Anticuerpos anticoagulante lúpico detectados en sangre en dos o más ocasiones separados por al menos 12 semanas, de acuerdo a las guías de la International Society on Thrombosis and Hemostasis.

Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM presentes en niveles moderados o elevados en sangre en dos o más ocasiones, separados por al menos 12 semanas medido por un ELISA. Anticuerpos anti- β 2 Glicoproteína I IgG y/o IgM en suero o plasma, presente en dos o más ocasiones, separados por al menos 12 semanas, medido por un ELISA.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con SAAFP

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	22	72	42.14	11.62
Tiempo de evolución	1	19	69.77	11.50
Peso	47.3	104	68.01	13.78
Índice de masa corporal	20.8	40.4	28.21	4.21
Circunferencia de Cintura	74	123	92.26	9.80
Índice cintura/cadera	.77	1.01	.87	.06
Glucosa	57	156	88.62	16.40
Triglicéridos	68	719	180.50	113.66
Colesterol	107	269	185.02	35.22
Colesterol HDL	19	90	48.89	13.75
Colesterol LDL	44	184	105.97	28.74
Proteína C Reactiva	3.19	22.80	5.39	4.30
Acido úrico	1.6	8.0	4.84	1.39
Niveles de insulina	2.00	28.20	10.01	5.77

Tabla 2. Número de Criterios por frecuencias según la OMS y ATPIII

Número de Criterios de la OMS

Número de criterios	Frecuencia	Porcentaje (%)
0	45	77.6
2	1	1.7
*3	5	8.6
*4	5	8.6
*5	2	3.4
Total	58	100.0

Número de Criterios del ATPIII

	Frecuencia	Porcentaje
0	3	5.2
1	16	27.6
2	18	31.0
3	15	25.9
4	3	5.2
5	3	5.2
Total	58	100.0

Tabla 3. Frecuencia de criterios de Síndrome metabólico en pacientes con SAAF

ATPIII	Pacientes n=21 (%)
Circunferencia de cintura	100
Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	85.7
Colesterol HDL < 40 mg/dl Hombres, < 50 mg/dl Mujeres	85.7
Hipertensión arterial $\geq 130/85$ mmHg	61.3
Glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dl	23.8
OMS	Pacientes n=12 (%)
Resistencia a la insulina por HOMA	100
Relación cintura/cadera > 0.9 en el hombre, > 0.85 en la mujer	83
Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	83
Colesterol HDL < 35 mg/dl en hombres y < 39 mg/dl en mujeres	58
Albuminuria mg/dl ≥ 500 mg/dl	16.6
Hipertensión arterial $\geq 130/85$ mmHg	50

Tabla 4. Concordancia entre criterios de la OMS y ATP III para síndrome metabólico en pacientes con SAAF

	Criterios del ATP III

$\kappa = 0.38$ $p = 0.002$