



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA

TESIS
EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO COMO FACTOR DE
RIESGO INDEPENDIENTE EN EL DESARROLLO DE
DISLIPIDEMIAS.

PARA OBTENER EL TITULO EN
REUMATOLOGIA

PRESENTA

DR. OSWALDO DIAZ GONZALEZ

ASESOR

DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA

ASESOR ESTADISTICO

DRA. BEATRIZ RICO VERDIN



MEXICO DF FEBRERO 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUB-DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO REUMATOLOGIA

DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA
ASESOR DE TESIS

DR. OSWALDO DIAZ GONZALEZ
MEDICO

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, fuente inagotable de sabiduría.

A mis padres, Sr. Adrian Díaz Lobato/Sra. Rufina González Muñoz. Por sus cuidados y desvelos.

A Gabriela Eridani, el amor de mi vida.

A Juan Pablo, mi hijo. Mi más grande regalo y razón de ser.

A mis hermanos: Sonia, Adrián, Fernando.

A mis suegros, Jazmín y Abigail, Jaime.

A mis profesores:

Dr. Lilia Andrade Ortega, Dra. Fedra Irazoque Palazuelos, Dra. Beatriz Rico Verdín.

A mis compañeros:

Dr. Rosario del Carmen Zavala Cueva, Dr. Edgar Gregorio de la Rosa Miranda (q.e.p.d), Dr. Alberto Cancino Garín, Dr. Mauricio Montero Luna, Dr. Ricardo Vega, Dr. Fidel Cerda Téllez.

Al personal del laboratorio de inmunología del Hospital CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

PENSAMIENTOS.

El mejor medico es el que conoce la inutilidad de la mayor parte de las medicinas.

Benjamín Franklin.

Casi todos los médicos tienen sus enfermedades favoritas.

Henry Fielding.

La ciencia humana consiste más en destruir errores que en descubrir verdades.

Sócrates.

La mayoría de las ideas fundamentales de la ciencia son esencialmente sencillas y, por regla general pueden ser expresadas en un lenguaje comprensible para todos.

Albert Einstein.

INDICE

		Página
	Titulo	
	Resumen	1
1	Antecedentes científicos	3
2	Material y Métodos	6
3	Resultados	15
4	Discusión	18
5	Conclusiones	22
6	Tablas y figuras	23
7	Anexos	30
8	Bibliografía	37

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, lípidos, aterosclerosis.

EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO COMO FACTOR DE RIESGO
INDEPENDIENTE EN EL DESARROLLO DE DISLIPIDEMIAS.
RESUMEN

Introducción: No se ha investigado en población mexicana, si el lupus eritematoso sistémico (LES) inactivo y sin el efecto de terapia con esteroides constituye un factor de riesgo adicional para el desarrollo de dislipidemia y posterior aparición de aterosclerosis acelerada.

Objetivo: Investigar si el LES en sí mismo es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de perfil de lípidos aterogénico.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles de abril a agosto de 2007. Los casos fueron pacientes portadores de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del ACR, inactivos (SLEDAI < 3) y sin tratamiento modificador del perfil lipídico (esteroideo, antimaláricos y ciclofosfamida) por lo menos 6 meses antes del inicio del estudio. El grupo control fueron pacientes sanos o con patologías no relacionadas con enfermedades autoinmunes o cardiopatía isquémica pareados por sexo, edad e índice de masa corporal.

En ambos grupos se registraron datos demográficos, antropométricos e historia clínica, además de química sanguínea y perfil de lípidos (colesterol, triglicéridos, HDL [colesterol alta densidad], LDL [colesterol baja densidad]). Sólo para los casos se obtuvo anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticardiolipinas y β -2 glucoproteína. En el análisis estadístico se calcularon frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión, como medida de asociación se calculó X^2 y/o prueba exacta de Fisher, $p < 0.05$ y razón de momios (RM) con intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Resultados: Se estudiaron 16 casos y 16 controles, en ambos grupos hubo 14 (87.5%) mujeres y 2 (12.5%) hombres los promedios fueron, edad (42.34 ± 10.88 , rango 20 a 60 años), para cada grupo e índice de masa corporal (IMC) 26.53 ± 4.6 . Los puntos de corte fueron: colesterol (normal < 200 mg/dl), triglicéridos (normal < 150 mg/dl), HDL (normal > 45 mg/dl), LDL (normal < 100 mg/dl).

El perfil de lípidos entre casos y controles no mostró asociación estadísticamente significativa: colesterol $X^2=0.130$, razón de momios [RM] 0.77 (IC 0.19-3.17), triglicéridos $X^2=0.580$ RM 0.6 (IC 0.15-2.45), HDL $X^2=0.130$ RM 0.77 (IC 0.19-3.17), LDL $X^2=0.533$ RM 1.71 (IC 0.4-7.27)

Conclusiones: En este estudio no encontramos evidencia significativa de que el perfil de lípidos fuera más aterogénico en los pacientes con diagnóstico de LES inactivo y sin tratamiento modificador de los lípidos con respecto a los controles. Los valores de RM fueron protectores en todos los casos, sin embargo esto no es estadísticamente significativo por el tamaño de la muestra. Se justifica realizar estudios más amplios para evaluar con mayor precisión la influencia del LES inactivo sobre el riesgo aterogénico.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, lípidos, aterosclerosis.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AS AN INDEPENDENT RISK FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF DYSLIPIDEMIAS.

ABSTRACT

Introduction: There are not studies in the Mexican population to evaluate if inactive systemic lupus erythematosus (SLE) without the effect of steroid therapy is an additional risk factor for the development of dyslipidemia and subsequent appearance of accelerated atherosclerosis.

Objective: To investigate whether SLE itself is an independent risk factor in the development of atherogenic lipid profile.

Materials and Methods: We conducted a case-control study from April to August 2007. Cases were patients of SLE according to the classification criteria of ACR, inactive (SLEDAI <3) and without any treatment that could modify the lipid profile (steroids, antimalarials and cyclophosphamide) at least 6 months before the beginning of the study. The control group were healthy patients with diseases or not related to autoimmune diseases or cardiovascular disease matched by sex, age and body mass index.

In both groups demographic, anthropometric data and clinical history were recorded, as well as blood chemistry and lipid profile (cholesterol, triglycerides, HDL [high density cholesterol], LDL [low-density cholesterol]). Antinuclear antibodies, anticardiolipins antibodies and β -2 glycoprotein were obtained only in cases. The statistical analysis consisted in frequencies, absolute and relative measures of central tendency and dispersion, χ^2 and / or Fisher's exact test were used as a measure of association, $p < 0.05$, odds ratio (OR) with confidence interval 95 % (95%).

Results: We studied 16 cases and 16 controls, there were 14 (87.5%) females and 2 (12.5%) men, the mean age was 42.34 ± 10.88 (range 20 to 60 years), and for each group index body mass (BMI) was 26.53 ± 4.6 .

The cut-off points were: cholesterol (normal <200 mg / dl), triglycerides (normal <150 mg / dL), HDL (normal > 45 mg / dl), LDL (normal <100 mg / dl).

The lipid profile between cases and controls showed no statistically significant difference: cholesterol $\chi^2 = 0,130$, odds ratio [OR] 0.77 (CI 0.19-3.17), triglycerides $\chi^2 = 0,580$ OR 0.6 (CI 0.15-2.45), HDL $\chi^2 = 0,130$ OR 0.77 (CI 0.19-3.17), LDL $\chi^2 = 0,533$ OR 1.71 (CI 0.4-7.27)

Conclusions: In this study we found no significant evidence that the lipid profile was more atherogenic in patients with a diagnosis of inactive SLE and without lipid-modifying treatment with respect to the controls. The values of OR were protectors in all cases, however this is not statistically significant because of the sample size. It will be useful to conduct larger studies to assess more accurately the influence of inactive SLE on the atherogenic risk.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, lipids, atherosclerosis.

1.- Antecedentes científicos.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que compromete a muy diversos órganos y sistemas, teniendo un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Las manifestaciones renales y del sistema nervioso central (SNC) se habían conocido a través del tiempo como principales causas de mortalidad en el LES. Los avances en el tratamiento y la prevención han permitido el control de las complicaciones y alargar la vida en estos pacientes. Desde la década de los 70s, la enfermedad cardiovascular se colocó como la principal causa de de morbilidad y mortalidad. (1,2,3)

Se ha descrito una distribución bimodal de factores de riesgo para mortalidad en LES: el tipo temprano es causado por la actividad y severidad de la enfermedad y las infecciones, y el pico tardío se relaciona con enfermedad arterial coronaria. (4)

La enfermedad arterial coronaria se ha descrito en 6-10% de pacientes lúpicos y el riesgo de desarrollarla es 4 a 8 veces mayor que en la población normal. Además el riesgo relativo de infarto al miocardio en mujeres lúpicas entre 35 y 44 años fue cincuenta veces mayor que en la población general. En varios estudios de cohorte, el infarto al miocardio es la causa de la muerte en 3-30% de pacientes con lupus. Se ha encontrado isquemia miocárdica reversible inducida por el ejercicio en 11-23% de pacientes con LES. En los estudios postmortem la aterosclerosis significativa se ha observado en más de 50% de pacientes, independientemente de la causa. (3,5).

El lupus afecta primariamente a mujeres jóvenes, en un grupo de edad generalmente libre de aterosclerosis. Sin embargo, la mayor edad en el momento del diagnóstico se ha visto como el mayor determinante

de aterosclerosis en LES. Además el número de factores de riesgo cardiovascular tradicionales como: hiperlipidemia, tabaquismo, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, estado postmenstrual y estilo de vida sedentario son también mayores en pacientes lúpicos que en sujetos sanos pareados por edad y sexo. En las mayores cohortes disponibles: la edad al diagnóstico, la hipercolesterolemia y la hipertensión fueron los predictores más comunes de enfermedad arterial coronaria. (6-10)

Sin embargo la aterosclerosis relacionada con el lupus y la enfermedad arterial coronaria no pueden ser explicadas únicamente por los factores de Framingham, ni por el tratamiento recibido para el lupus. Otros factores de riesgo no tradicionales asociados con la patogénesis de la autoinmunidad-inflamación o con terapia inmunosupresora deben de tomarse en cuenta, entre estos factores: la mayor duración de la enfermedad y la dosis acumulada de esteroide han sido predictores de aterosclerosis clínica. Nuevos factores de riesgo, incluyendo proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, interleucina-6 (IL-6), moléculas coestimulantes (CD40/CD40L), moléculas de adhesión, anticuerpos antifosfolípidos incluyendo anticardiolipinas y anti- β 2 glicoproteína I, anti-LDL oxidada, anti-palmitol-araquinodil fosfocolina oxidada y anticuerpos anti-HSP (proteína de choque térmico), homocisteína, lipoproteína A y HDL, todos ellos con un papel bien definido en el proceso inflamatorio y ligados al desarrollo de aterosclerosis. (3,5,11)

La presencia de macrófagos y linfocitos activados dentro de la placa de ateroma, así como la misma ruptura de esta placa por medio de metaloproteinasas, le confieren manifestaciones de una enfermedad inflamatoria mediada inmunológicamente. Lo cual asociado a las diversas enfermedades inmunológicas, cuyo común denominador es la inflamación crónica explicaría el aumento de la relación entre estos procesos patológicos y de las complicaciones cardiovasculares.

El daño y disfunción endoteliales resultan de la respuesta a virus, toxinas, complejos inmunes, activación del complemento y estrés oxidativo, junto con otros factores propios del LES como la deficiencia en la depuración de complejos inmunes. El daño endotelial es el paso inicial en la aterosclerosis, llevando posteriormente a disfunción del endotelio y a una respuesta inflamatoria crónica, con aumento en la expresión de moléculas de adhesión, secreción de citocinas y reclutamiento de células inflamatorias que inducen activación de macrófagos y proliferación de células musculares lisas, diferenciación de macrófagos con expresión de receptores de señalización, ingesta de LDL oxidada por macrófagos para la formación de células espumosas con formación de la placa de ateroma. Los complejos inmunes circulantes aumentan la expresión de moléculas de adhesión que interfieren con la fijación del colesterol. El paso final es la liberación de metaloproteasas y factor tisular por los macrófagos que rompe la placa y forma el trombo. (3,5,6)

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador conocido de riesgo coronario con propiedades protombóticas al activar el complemento, aumentar la expresión de citocinas por las células endoteliales, sobreexpresar moléculas de adhesión y mediar la fagocitosis de las LDL oxidadas. Los anticuerpos anti-LDL oxidadas y anticuerpos antifosfolípidos están presentes en el lupus eritematoso sistémico, teniendo propiedades protombóticas y proaterogénicas, al unirse a sus epítopos en las LDL oxidadas y al complejo β -2 glicoproteína+LDL oxidadas. El CD40/CD40L participan la producción de autoanticuerpos, por un lado y de las metaloproteasas y factor tisular por parte de los macrófagos contribuyendo a la ruptura de la placa.(5).

La hiperlipidemia en el lupus tiene dos patrones principales. Los pacientes con lupus activo, especialmente niños, tienen lipoproteínas de alta densidad (HDL) baja y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos elevados. Los pacientes con síndrome de

anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) secundario presentan el mismo perfil. En contraste los pacientes que toman esteroides tienen mayores concentraciones de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos. El tratamiento agresivo de la enfermedad lúpica mediante el uso de ciclofosfamida y dosis altas de esteroide por periodos cortos de tiempo, así como el uso crónico de antimaláricos, se asocia inversamente con aterosclerosis acelerada en estos pacientes. (6-11)

Diversos estudios clínicos refieren tanto la actividad del lupus eritematoso sistémico, como al tratamiento como causas de dislipidemia, sin embargo en la revisión de la literatura, solo se encontró un estudio en el que se ha evaluado el perfil de lípidos en tanto en pacientes activos, como inactivos y comparando con controles, para predecir el riesgo que confiere el lupus en el desarrollo de dislipidemia.(12)

2.- Material y métodos.

Población estudiada:

Se encontraron 17 pacientes consecutivos de entre 350 pacientes con lupus atendidos en la consulta externa del Hospital de especialidades 20 de noviembre, entre el mes de abril y julio del 2007, que cumplían con los criterios de LES según el Colegio Americano Reumatología (ACR por sus siglas en ingles)[13,14] y además permanecían inactivos (SLEDAI<3)[15], el principal criterio de inclusión es la ausencia de tratamiento esteroideo, antimalarico o con ciclofosfamida 6 meses antes de la inclusión al mismo. Los pacientes con diagnostico de novo, tampoco tomaban dichos medicamentos. Además ninguno de ellos tomaba drogas hipolipemiantes, anticomiciales o antihipertensivos (beta-bloqueadores o diuréticos), estrógenos o progestágenos. Los criterios de exclusión además tomaban en cuenta la ausencia de alteraciones clínicas o bioquímicas que evidenciaran diabetes mellitus, enfermedad tiroidea mal sustituida, enfermedad hepática, historia de alcoholismo, insuficiencia renal crónica y proteinuria Ninguna de las pacientes estaba embarazada al momento del estudio.

Un paciente no asistió a la toma de muestra de laboratorios por lo que fue excluido. Quedando en total 14 pacientes femeninos y dos masculinos para ser evaluados en el estudio.

Grupo control.

Posteriormente con base en las mediciones antropométricas peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y perímetro abdominal (PA) y edad, estos pacientes se parearon con pacientes sanos de acuerdo a las siguientes características primordiales índice de masa corporal y edad.

Evaluación de laboratorios.

La toma de muestra de laboratorios bioquímicos e inmunológicos se realizó en ayuno de 12 horas, sin alguna dieta en específico previa a la toma de la muestra. Se tomó una muestra de sangre para la realización de química sanguínea y perfil de lípidos (incluyéndose

glucosa, creatinina, urea, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL), solo en los casos se realizó perfil de lupus eritematoso sistémico y anticuerpos anticardiolipinas y β -2 glucoproteína.

Objetivo general.

Determinar si el lupus eritematoso sistémico inactivo (SLEDAI menor de 3) y sin el efecto de medicamentos en seis meses previos es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de dislipidemia.

El diseño del estudio es:

- Por el control de maniobra experimental: Observacional.
- Por la captación de la información: prolectivo, prospectivo.
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal.
- Por la presencia del grupo control: casos-controles.
- Por la dirección del análisis: transversal.
- Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras: Abierto.

Método estadístico.

Se calcularon frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión, como medida de asociación se calculó X^2 y/o prueba exacta de Fisher, $p < 0.05$ y razón de momios (RM) con intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Paquetes estadísticos utilizados:

SPSS versión 12 para Windows.
Excel versión 2007.

Criterios de inclusión, no inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión.

- Pacientes adultos de ambos sexos que cumplan criterios de estadificación del ACR para lupus eritematoso sistémico. (anexo 1)[13,14]
- Una vez establecido el diagnóstico se encuentren inactivos. (SLEDAI <3 – anexo 2). [15]
- Sin tratamiento con esteroides, antimalarico o ciclofosfamida 6 meses anteriores al inicio del estudio.

Criterios de exclusión.

- Quienes hubieran recibido esteroides, antimalaricos o ciclofosfamida dentro de su tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio del estudio.
- Actividad relacionada con la enfermedad (SLEDAI de 3 o más).
- Comorbilidades que ocasionen alteración posible alteración en el perfil de lípidos: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, hipotiroidismo.
- Uso de medicamentos que alteren el perfil de lípidos: hipolipemiantes: bezafibratos, estatinas, antimaláricos, bolos de ciclofosfamida.

Criterios de eliminación.

- Quienes rechacen la firma del consentimiento informado o la toma de muestra.
- Que no hubiera reactivo.

Tamaño de muestra.

16 pacientes en cada uno de los dos grupos.

Definición de variables.

Variable	Tipo	Concepto	Intervalos/ unidades.
Edad	Continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento/duración de la vida. Estado de desarrollo corporal con el tiempo de vida cronológico. (16, 17)	Años (mayores de 16 años).
Sexo	Nominal	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en base a las características anatómicas y cromosómicas. (16, 17)	Masculino/femenino.
Presión arterial	Continua	Presión ejercida por el volumen de la sangre circulante sobre las paredes de arterias y venas, así como sobre las paredes de la cámara cardíaca, tiene dos cifras, una en sístole (latido cardíaco) y la otra en diástole o reposo. (16)	Milímetros de mercurio. Normal : < 140/90.
Peso	Continua.	Fuerza ejercida sobre un cuerpo por la gravedad de la tierra, se mide en kilogramos, pues se trata de una masa. (16). Su medida tomando como punto de comparación unidades determinadas.(17).	Kilogramos. Relacionado con su talla.
Talla	Continua	Estatura (16).	Metros.
Índice de masa corporal (IMC)	Nominal	Formula para calcular la obesidad. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos sobre el cuadrado de su estatura en metros. (16).	Peso bajo con IMC menor de 20. Normal: IMC entre 20 y 24.9. Sobrepeso: IMC entre 25 y 29.9. Obesidad: IMC mayor de 30

Perímetro abdominal	Continua	Circunferencia del abdomen, que suele medirse a la altura del ombligo.(16).	En centímetros.
Esferas de afección del LES	Nominal	Cada uno de los aparatos o sistemas involucrado por la enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> - Mucocutaneo-articular. - Hematológico. - Serosas. - Renal. - Neurológico. 	Presente o ausente
Tratamiento instituido	Nominal	Cada uno de los medicamentos instituidos en base al grupo al que pertenece y mecanismo de acción: <ul style="list-style-type: none"> - Esteroides. - Antimalaricos (Cloroquina/hidroxicloroquina). - Azatioprina. - Ciclofosfamida. - Metotrexate. - Anti CD20. 	Presente o ausente
Dosis acumulada de esteroide	Continua	Dosis total que se acumula a partir de la exposición repetida a un producto farmacológico. (16).	Mg/kg/día.
Coolesterol	Nominal	Compuesto liposoluble, que se encuentra únicamente en tejido animales. Facilita el transporte y la absorción de ácidos grasos y actúa como precursor en la síntesis de diversas hormonas esteroideas. (16).	Mg/dl. Normal: <200 mg/dl.
Triglicéridos	Nominal	Grasa simple compuesta por tres moléculas de ácido graso (oleico, palmítico o esteárico) y el glicerol. Constituyen la mayoría de las grasas animales y vegetales y son los principales lípidos en la sangre, en la que circulan unidos a	Mg/dl. Normal < 150 mg/dl.

		proteínas. (16).	
Lipoproteínas de alta densidad (HDL por su siglas en ingles).	Nominal	Proteína plasmática que proceden fundamentalmente del hígado y contienen aproximadamente un 50% de proteínas junto con el colesterol, fosfolípidos y triglicéridos. Está involucrada en el transporte de colesterol y de otros lípidos hasta el hígado para su utilización. Sus niveles altos son protectoras para cardiopatía isquémica. (16).	Mg/dl. Normal > 50 mg/dl.
Lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en ingles).	Nominal	Proteína plasmática que procede de la lipoproteína de muy baja densidad o de hígado. Contiene proporcionalmente mas colesterol y triglicéridos que proteínas. Libera lípidos y colesterol hacia los tejidos. Factor de riesgo en concentraciones altas para cardiopatía isquémica. (16).	Mg/dl. Normal < 150 mg/dl.
Proteína C reactiva (PCR)	Nominal	Proteína que normalmente no se detecta en suero, pero está elevada en proceso inflamatorios y necróticos, aparece en el suero antes de que la velocidad de eritrosedimentación se prolonge (24 a 48 horas del inicio de la inflamación) y desaparece al cesar el proceso inflamatorio o tras la administración de antiinflamatorios o esteroides. (16).	Mg/dl. Normal < 3 mg/dl.
Fibrinogeno	Nominal	Proteínas plasmática esencial para el proceso de coagulación de la sangre, se convierte en fibrina por acción de la trombina en presencia de iones de calcio. Funciona como marcador de inflamación. (16).	

Anticuerpos antinucleares (ANAs).	Nominal	Anticuerpos que reacción con el material nuclear. Se hallan en el suero de diversas enfermedades reumatológicas. Se determinan por la técnica de inmunofluorescencia. (16).	Presentes o ausentes
Anticuerpos anti-DNA (Anti DNA).	Nominal	Anticuerpos dirigidos contra la columna de ribofosfatos del ácido deoxirribonucleico ADN, el doble cadena es específico del lupus eritematoso sistémico, se asocia a nefritis y actividad de la enfermedad. (18).	Presente o ausente.
Anticuerpos anti-Smith (Anti Sm)	Nominal	Anticuerpo dirigido contra el núcleo común Sm e las ribonucleoproteínas, específico del lupus eritematoso sistémico, se asocia a enfermedad renal o del SNC y brotes de la enfermedad. (18).	Presente o ausente.
Anticardiolipinas IgG	Nominal	Anticuerpos cuyo blanco es la cardiolipina. Se detectan por ELISA. (19,20)	Mg/dl. Normal < 15 mg/dl.
Anticardiolipinas IgG	Nominal		
Anti- β 2GPI	Nominal	Anticuerpos dirigidos contra la β 2GPI (Proteína plasmática con afinidad por la cardiolipina, principal proteína asociada con la actividad de las anticardiolipinas, ya que sirve de puente entre los antifosfolípidos y el endotelio. (19)	Mg/dl.
Anticoagulante	Nominal	Anticuerpos que prolongan los ensayos de coagulación	Mg/dl. Normal: < 1.2

lupico		dependientes de fosfolípidos, bloqueando a los fosfolípidos de superficie (coagulación), la conversión de protrombina en trombina, deteniendo la formación de fibrina. La prueba diagnóstica es agregar los fosfolipidos faltantes con la consiguiente normalización del TTPa.(19, 20).	
<p>Los puntos de corte fueron: colesterol (normal < 200 mg/dl), triglicéridos (normal < 150 mg/dl), HDL (normal > 45 mg/dl), LDL (normal < 100 mg/dl).</p>			

Resultados.

La tabla 1 ilustra las condiciones basales de ambos grupos: hubo 14(87.5%) mujeres y 2(12.5%) hombres en cada uno de ellos, la edad fue promedio fue 42.34 ± 10.88 , rango 20 a 60 años, para cada grupo e índice de masa corporal (IMC) 26.53 ± 4.6 . No hubo diferencia estadísticamente significativa en cada una de las variables antropométricas evaluadas, siendo la edad promedio 42.88 ± 10.63 vs 41.82 ± 11.45 e IMC 25.91 ± 4.51 vs 27.15 ± 4.7 .

Clasificación de los pacientes de acuerdo a su índice de masa corporal.

Se estadificaron los pacientes de acuerdo a su índice de masa corporal, encontrándose la mayoría de ellos en peso normal o sobrepeso (38% en peso normal, 37% en sobrepeso), de ellos 6.2% con peso bajo correspondieron al grupo de casos y con obesidad un 18.6% (3 pacientes de cada grupo). Esto sin diferencia estadística significativa. Tabla 2/Figura 1.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad en el grupo de casos.

El comportamiento del lupus en los pacientes a estudiar tuvo una amplia gama de manifestaciones, siendo las mas características: afección mucocutanea y articular en 14/16 pacientes, manifestaciones inmunológicas: leuco-linfopenia y anemia hemolítica, dos de ellos cursaron con serositis. La afección renal se documento en 5 pacientes, tres de ellos con comprobación histológica: una glomerulonefritis tipo II y 2 glomerulonefritis tipo IV, dos pacientes sin biopsia pero con afección renal comprobada y manejada en su momento con terapia inmunosupresora, una paciente con afección neurológica (neuropatía periférica) y cuatro de los controles además tenían el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos tratados con anticoagulación. Cabe recordar que, al momento del estudio, todos los pacientes tenían por lo menos 6 meses de estar inactivos (SLEDAI <3) y sin tratamiento modificador de lípidos.

Tabla 3.

Historia terapéutica en pacientes del grupo de casos.

Con base en las manifestaciones anteriormente descritas, muy diversos abordajes terapéuticos fueron instituidos hasta 6 meses previos al inicio de este estudio, de ellos los esteroides fueron prescritos en 12 de estos 16 pacientes, con un promedio de tiempo de uso de 5 años y una dosis mg/día de 8.8 mg. Los antimalaricos fueron indicados en 10 pacientes, azatioprina en 8 de ellos, ciclofosfamida en 4, principalmente por la afección renal y neurológica, uno de ellos recibió ciclosporina A. Tabla 4.

Comparativo de perfil de lípidos entre ambos grupos.

Se realizó el comparativo del perfil de lípidos entre ambos grupos mediante la prueba t de Student: colesterol (194.5 vs. 186 mg/dl, $t=0.501$, $p=0.620$), triglicéridos (161.81 vs. 133.8, $t=1.098$, $p=0.281$), HDL (46.68 vs. 49.115, $t=-0.659$, $p=0.515$) y LDL (114.65 vs. 114.15, $t=0,040$, $p=0.968$). Sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los perfiles de lípidos de ambos grupos. Tabla.5/Figura 2.

Comparación por variables entre ambos grupos.

De acuerdo a los puntos de cohorte: colesterol (normal < 200 mg/dl), triglicéridos (normal < 150 mg/dl), HDL (normal > 45 mg/dl), LDL (normal < 100 mg/dl), se procedió a realiza la comparación con variables nominales (normal o anormal) para cada uno de los dos grupos (casos y controles).

Así pues, con respecto al colesterol 9 pacientes de los casos y 10 de los controles tuvieron valores normales, en contra de 7 casos y 6 controles con valores elevados. $X^2=0.130$, razón de momios [RM] 0.77 (IC 0.19-3.17). Tabla 6/Figura 3.

Para los triglicéridos, que de manera global habían tenido un promedio con diferencia amplia entre los mismos, una vez ajustándolos por valores nominales, se obtuvieron 8 pacientes de los casos y 10 de los controles con cifras normales, mientras que 8 casos y 6 controles con hipertrigliceridemia. $X^2=0.580$ RM 0.6 (IC 0.15-2.45). Tabla 7/Figura 4.

Para las lipoproteínas: las de alta densidad (HDL) fueron normales en 9 pacientes de los casos y 10 de los controles, y con concentraciones bajas en 7 de los casos y 6 controles. $X^2=0.130$ RM 0.77 (IC 0.19-3.17). Tabla 8/Figura 5.

Por último las lipoproteínas de baja densidad (LDL) fueron normales en 7 pacientes de los casos y 5 de los controles y anormalmente altas en 9 de los casos y en 11 de los controles. $X^2=0.533$ RM 1.71 (IC 0.4-7.27). Tabla 9/Figura 6.

Finalmente también se obtuvieron diversos datos de importancia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, como la proteína C reactiva, fibrinógeno, anticuerpos anticardiolipinas, anti β 2-glicoproteína y anticoagulante lípido, sin embargo no fue viable establecer una comparación entre los mismo y el perfil de lípidos dado el número reducidos de pacientes en el grupo de los casos.

Discusión.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por cambios inmunológicos, actualmente la enfermedad cardiovascular se ha colocado como principal causa de mortalidad en pacientes crónicos. (1,3,4).

La aterosclerosis es en sí un proceso inflamatorio complicado caracterizado por la interacción de diversos factores. Lípidos, enzimas, células endoteliales, macrófagos, citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, complementos y anticuerpos. (1-3)

Se detectaron características clínicas relacionadas con procesos ateroscleróticos (angina, infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular cerebral) en 25.8% de los pacientes con lupus que murieron en la serie de Toronto. En contraste con 54% de la aterosclerosis moderada a severa de coronarias, aorta y arterias cerebrales corroboradas por autopsia, evidenciando la discrepancia clínica e histológica en pacientes con lupus.(4,12)

Debido a las características en común de aterosclerosis y el lupus eritematoso sistémico, la asociación de las mismas no es un evento aislado, incrementando de manera importante el riesgo de enfermedad arterial coronaria.

Los factores de riesgo tradicionales: hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, diabetes, obesidad, en si mismos no explican el desarrollo de la aterosclerosis en el lupus eritematoso sistémico. (8,9)

Actualmente se han reconocido nuevos factores de riesgo protromboticos asociados al desarrollo de la dislipidemia en lupus, dentro de los que se destacan: Proteína C reactiva, LDL oxidadas, anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos contra los complejos β 2GP1-LDL oxidada, complejo CD40-CD40L, los cuales facilitan la formación de placa por medio del aumento de las lipoproteínas de baja densidad, la ingestión de las mismas por los macrófagos, la transformación de estos en células espumosas, y finalmente mediar la ruptura de la placa y formación de trombo por medios de la liberación de metaloproteasas y factor tisular. (8,9)

En pacientes con LES activo, la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas: IL-1, IL-6, FNT, MCP-1, aumenta la expresión de moléculas de adhesión y exacerba el proceso inflamatorio, asociado a la disminución de la lipoproteína lipasa. Dichos cambios podrían explicar el mayor riesgo cardiovascular en pacientes con LES activo.

Existe un perfil alterado de lípidos detectado frecuentemente en los pacientes con lupus activo, en el cual las HDL se encuentran bajas, y los triglicéridos junto con las VLDL altos. Dicho perfil proaterogénico es compartido con paciente con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. En aquellos pacientes tratados con esteroides, además se agrega colesterol total alto, junto a la hipertrigliceridemia y LDL elevadas. (12)

Este estudio tuvo por objeto comparar el perfil de lípidos de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico sin datos de actividad (SLEDAI de 3 o menos), pareados con un grupo control de acuerdo a edad e IMC.

El grupo de control se integró por individuos sin antecedentes de alteraciones propias de los lípidos (dislipidemias familiares o secundarias a endocrinopatías).

Durante el desarrollo del estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables basales en ambos grupos, teniendo ambos un IMC que los califica en sobrepeso, siendo esto una característica prevalente en la población mexicana.

En la comparación global hubo una discreta diferencia en relación a los triglicéridos a favor de los pacientes de grupo de casos comparado con los controles (161.8 vs 133.8), la cual no fue estadísticamente significativa. Al hacer el desglose en relación a cada una de las variables del perfil de lípidos ordinario dicha diferencia desaparece teniendo valores normales en 8 casos y 10 controles contra valores altos en 8 casos y 6 controles. El resto del perfil de lípidos fue muy similar en ambos grupos, sin tener una diferencia estadísticamente significativa.

En relación a las razones de momios que se presentan en el estudio, todas tienen un efecto protector, con intervalos de confianza amplios

(0.188-3.173, 0.147-2.455, 0.188-3.173, 0.403-7.27), todos ellos tocando la unidad. Esta amplitud nos indica que el tamaño de muestra es pequeño, sin embargo es pertinente tomar en cuenta que la incidencia del LES es de 2-5.8 por 100,000 habitantes por año y la prevalencia de 12 a 50 casos por 100,000 habitantes. (0.012-0.050%), [21], llegando a alcanzar la remisión hasta en el 70% de ellos (22) y finalmente mantenerse sin tratamiento algunos en alrededor del 7% en nuestro centro hospitalario, lo que explica la dificultad para reunir un grupo mayor de pacientes para los fines de este estudio.

Borba y cols. realizaron un estudio en 36 pacientes con lupus, dividiéndolos en dos grupos (activos e inactivos), con base al SLEDAI, para posteriormente establecer una correlación en el perfil de lípidos, en cada uno de estos dos grupos comparándolo con 30 pacientes sanos, el grupo de pacientes con LES inactivo fue similar al nuestro, con la salvedad de no incluirse hombres y de que el tiempo de intervalo entre el inicio del estudio y la ausencia de medicamentos que pudieran alterar el perfil de lípidos fue de 3 meses. La aleatorización se realizó con base en el peso corporal, dicho de paso no siempre va en relación al grado de obesidad, siendo el perímetro abdominal y el índice de masa corporal, los parámetros que pueden evaluar el sobrepeso y obesidad con mayor exactitud. En dicho estudio al comparar los grupos de inactivos contra los controles se encontró influencia de la enfermedad con triglicéridos y VLDL más elevados y HDL mas bajo, aunque este perfil de HDL fue normal en el 70% de los pacientes inactivos.(12).

La población mexicana tiende a ser obesa y a tener un perfil de lípidos mas aterogenico en comparación con otro grupos raciales, pues al comparar los grupos controles de nuestro estudio y del realizado por Borba, colesterol, trigliceridos y LDL son mayores y HDL es discretamente menor, esto podría haber influido para diluir la diferencia del perfil lípidos entre los pacientes con lupus inactivo y controles en nuestro estudio, que como recordamos se encuentra desde su inclusión en un grado de sobrepeso.

A pesar de las limitaciones antes mencionadas, el presente estudio exploratorio siguiere el perfil de lípidos de pacientes con LES inactivo no tiene diferencias estadísticamente significativas al compararlo con la población sana, sugiriendo que al lograrse el control de la

enfermedad y posteriormente retirar los medicamentos para el control de la misma, puede llegarse al punto de inhibir por completo la influencia de la inflamación y con esto el riesgo cardiovascular sería similar a los pacientes sin esta enfermedad.

Destacamos la importancia de aumentar la muestra de los pacientes para corroborar dichos resultados e incluso dar seguimiento a un mayor plazo para valorar la repercusión cardiovascular en dichos pacientes con el fin de fortalecer dichos hallazgos.

Conclusiones.

1.- En este estudio no encontramos evidencia significativa de que el perfil de lípidos en pacientes con LES inactivo fuera más aterogénico que en los pacientes del grupo control.

2.- Los valores de RM fueron protectores en todos los casos, sin embargo esto no es estadísticamente significativo por el tamaño de la muestra.

3.- Si los pacientes inactivos con lupus eritematoso sistémico tienen un perfil de lípidos semejante a los controles, podemos inferir que su riesgo cardiovascular sería también parecido, en tanto el padecimiento persista bajo control.

4.-Debido a la presencia de intervalos de confianza muy amplios y que pasan por la unidad, se justifica realizar estudios más amplios para evaluar con mayor precisión la influencia del LES inactivo sobre el riesgo aterogénico.

Tablas y Figuras.

Tabla 1.- Características basales de los pacientes de acuerdo a grupos de estudio.

Variable basal	Casos	Controles
Edad	42.88 \pm 10.63	41.81 \pm 11.45
TAS	115 \pm 12.11	109.69 \pm 15.96
TAD	72.50 \pm 5.77	72.81 \pm 11.10
Peso	64.175 \pm 10.94	69.787 \pm 13.95
Talla	1.593 \pm 0.62	1.60 \pm 0.114
IMC	25.91 \pm 4.57	27.15 \pm 4.70
Pa	88.69 \pm 11.68	88.66 \pm 12.55

Ninguna variable mostró asociación estadísticamente significativa.

TAS=Presión arterial sistólica.
TAD=Presión arterial diastólica.
IMC=Índice de masa corporal.
Pa=Perímetro abdominal.

Tabla 2.- Clasificación de pacientes de acuerdo a grupo e Índice de masa corporal (IMC).

IMC	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
< 19.9	2	6.2	0	0	2	6.2
20-24.9	6	18.6	6	18.6	12	38
25-29.9	5	15.8	7	22.1	12	37.2
30 o mas	3	9.3	3	9.3	6	18.6
Total	16	50	16	50	32	100

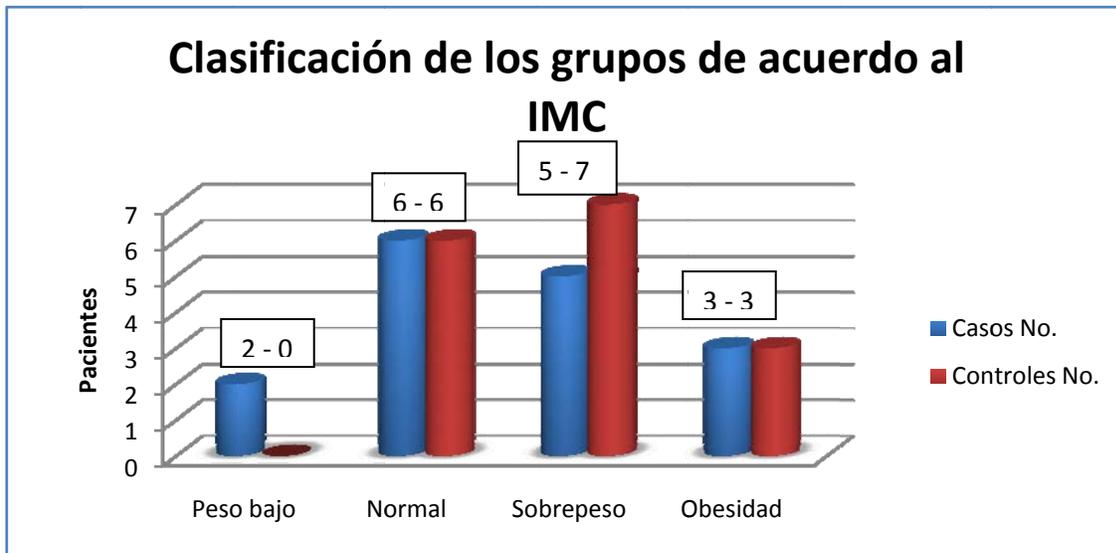


Figura 1.- Clasificación de los grupos de acuerdo al índice de masa corporal (IMC).

Tabla 3.- Clasificación de pacientes de acuerdo a manifestaciones clínicas:

Manifestación	MCA	Hemato lógica.	Serositis	Renal	Neuro- lógico	Otras
Número de Pacientes	14	8	2	5 GMNII 1 GMNIV 2 Sin estadificar 2	1	4 SAAF

MCA=Mucocutaneoarticular.
 GMN=Glomerulonefritis.
 SAAF=Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Tabla 4.-Clasificación de pacientes de acuerdo a medicamentos administrados.

Medicamento	Esteroides	Antima- larico	Azatiopri- na	Ciclofos- famida	Metotre- xate	Otros
Número de Pacientes	12	10	8	4	3	1 Ciclosporina

Tabla 5.- Comparativo de los valores promedio del perfil de lípidos en ambos grupos

	Colesterol ^a	Triglicéridos ^b	HDL ^c	LDL ^d
Casos	194.5	161.8125	46.68125	114.65
Controles	186.875	133.875	49.115	114.15625

^aColesterol t= 0.501, p=0.620.

^bTrigliceridos t= 1.098, p=0.281.

^cHDL t=-0.659, p=0.515.

^dLDL t=0.040, p=0.968.

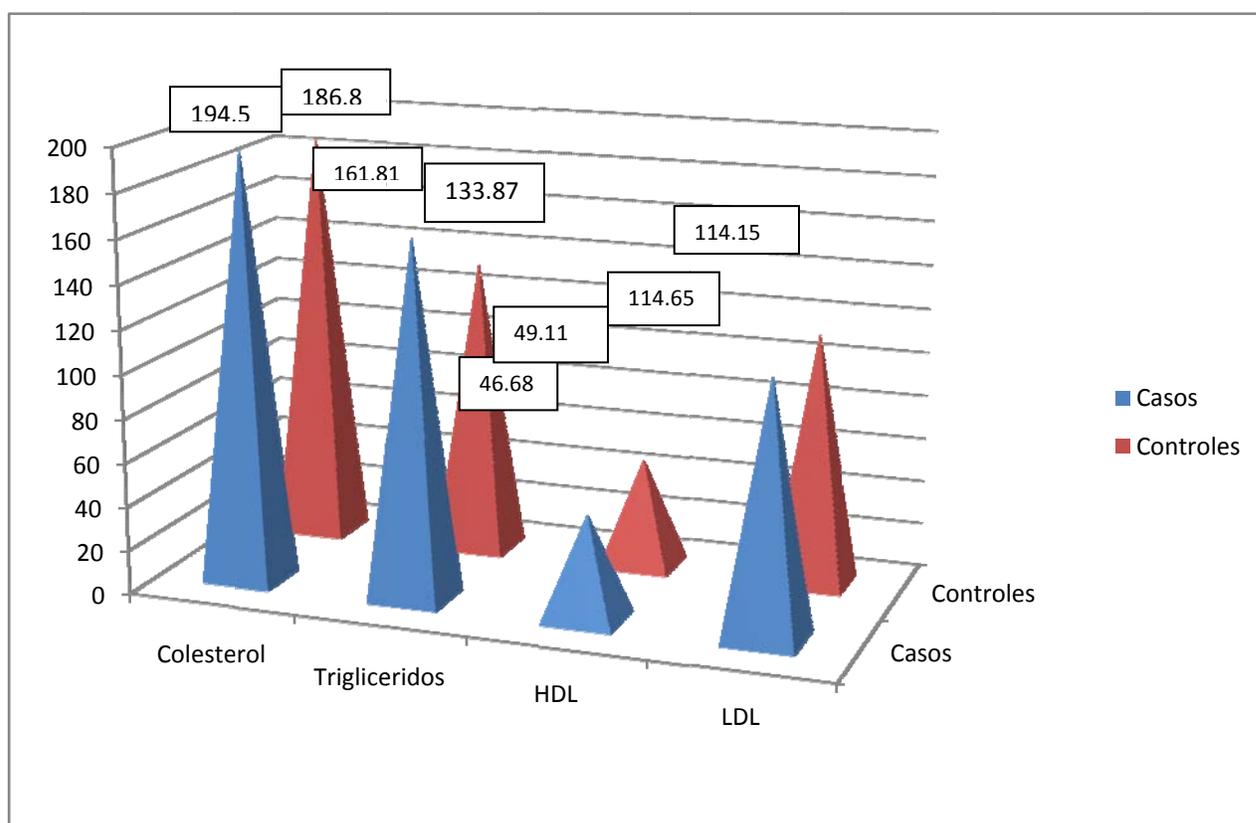


Figura 2. Comparativo gráfico del perfil de lípidos entre ambos grupos.

Tabla 5.-Relación de la variable colesterol entre casos y controles.

Colesterol	Casos	Controles	Total
Valor normal	9	10	19
Valor anormal-alto	7	6	13

$\chi^2 = 0.130$ $p = 0.719$ RM 0.771 Intervalos (0.188-3.173)

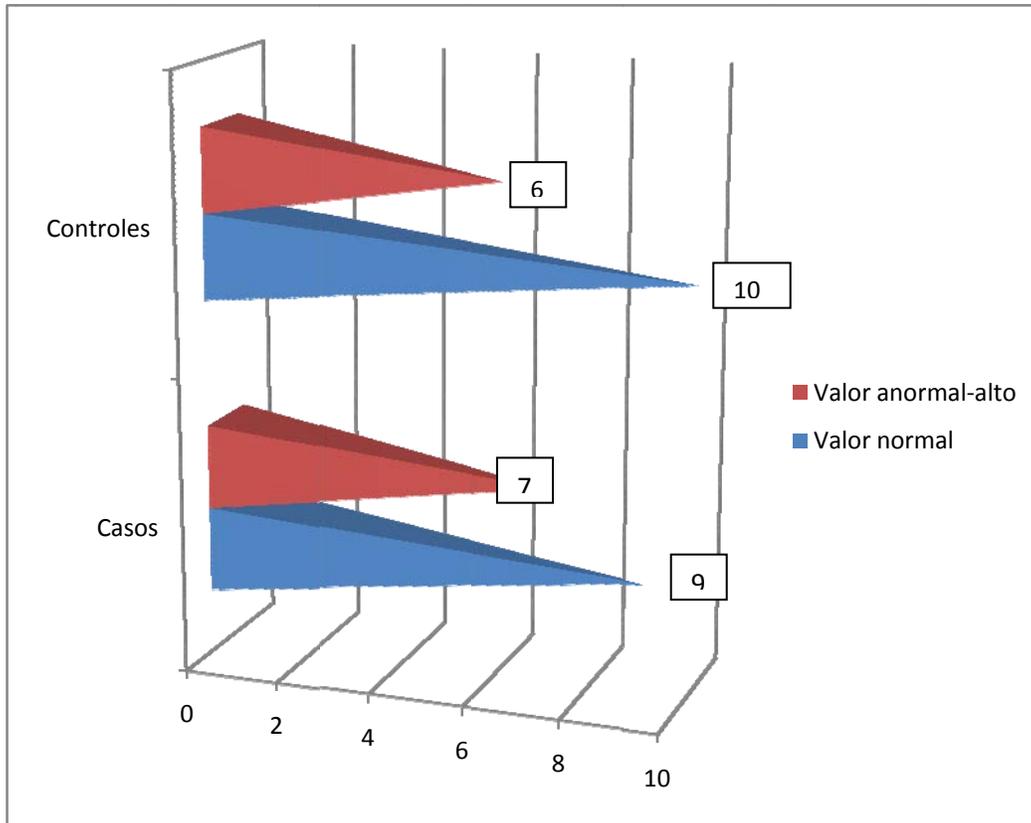


Figura 3.- Comparativo gráfico de la variable colesterol entre casos y controles.

Tabla 6.- Relación de la variable trigliceridos entre casos y controles.

Trigliceridos	Casos	Controles	Total
Valor normal	8	10	18
Valor anormal-alto	8	6	14

$\chi^2 = 0.508$ $p = 0.476$ RM 0.600 Intervalos (0.147-2.455)

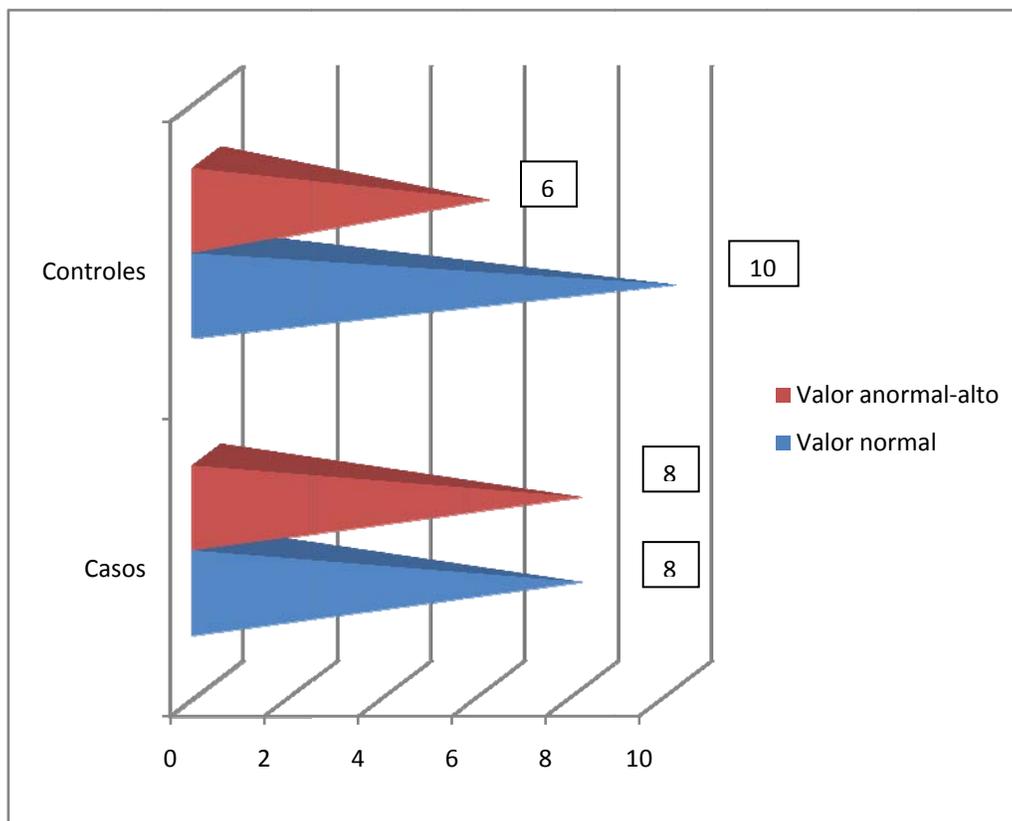


Figura 4. Comparación gráfica de la variables triglicéridos entre casos y controles.

Tabla 7.- Relación de la variable HDL entre casos y controles.

HDL	Casos	Controles	Total
Valor normal	9	10	19
Valor anormal-alto	7	6	13

$X^2 = 0.130$ $p = 0.719$ $RM 0.771$ Intervalos (0.188-3.173)

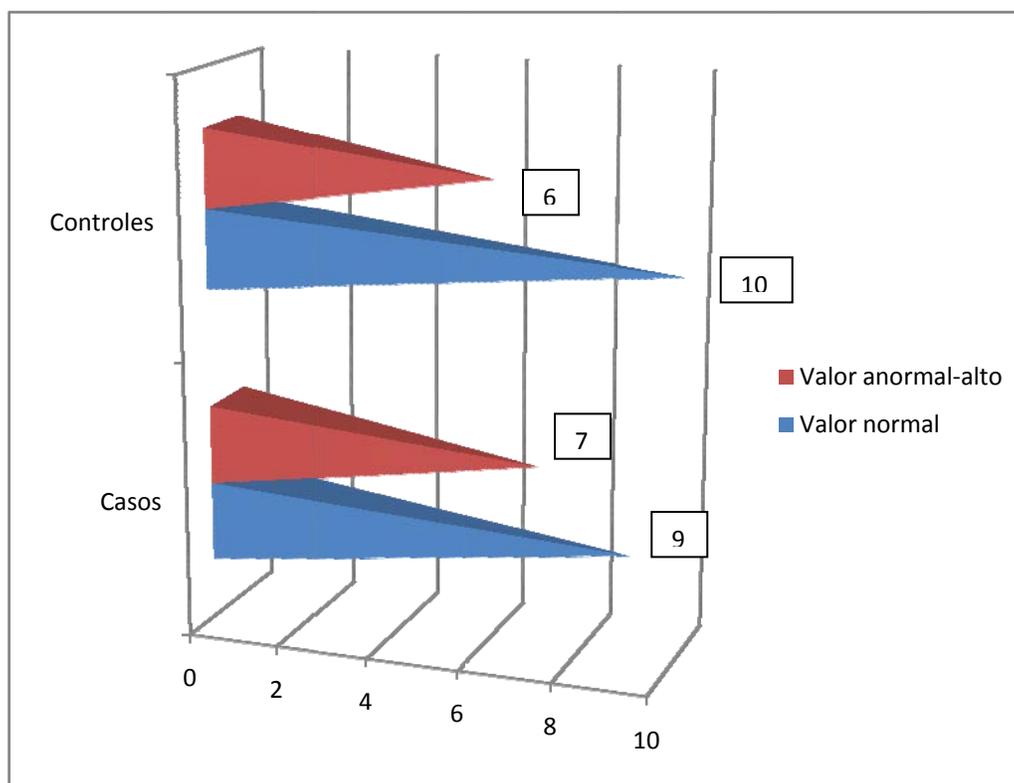


Figura 5. Comparativo gráfico de la variable HDL entre casos y controles.

Tabla 8.- Relación de la variable LDL entre casos y controles.

LDL	Casos	Controles	Total
Valor normal	7	5	12
Valor anormal-alto	9	11	20

$\chi^2 = 0.553$ $p = 0.465$ RM 1.711 Intervalos (0.403-7.271)

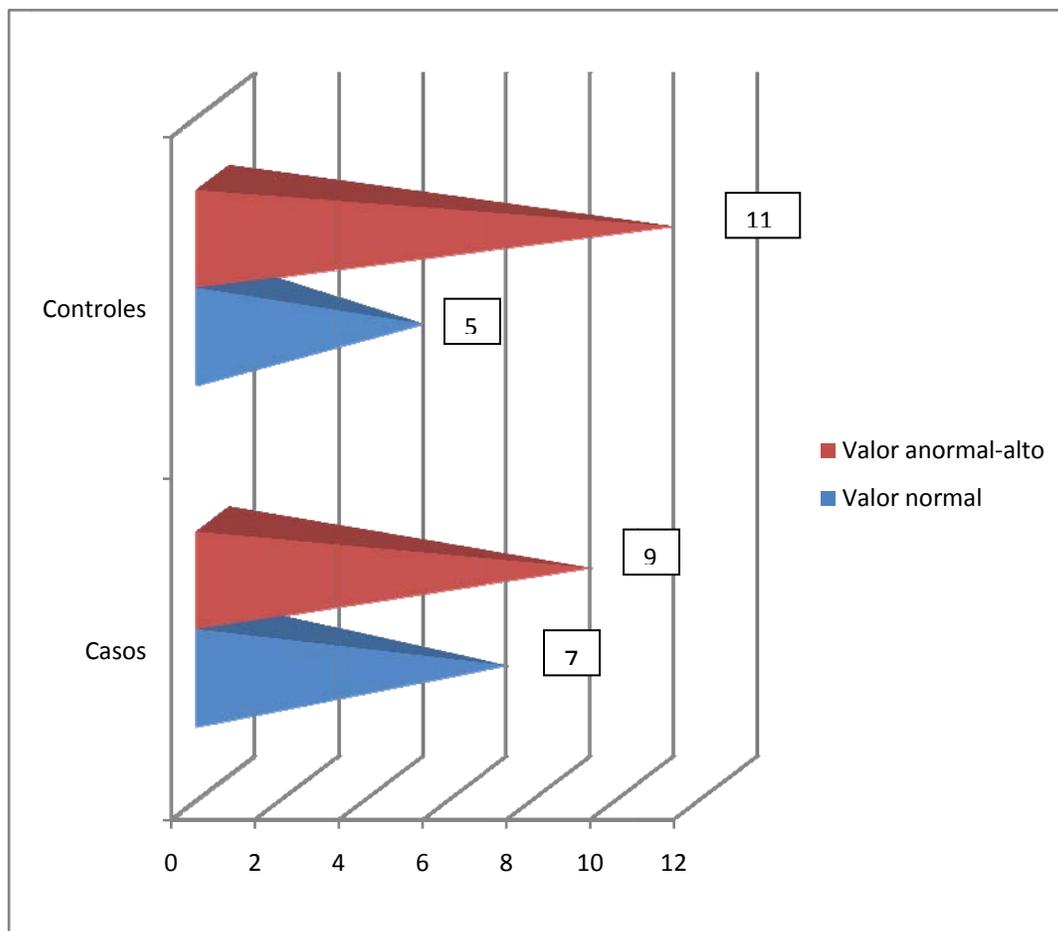


Figura 6.- Comparativo gráfico de la variable LDL entre casos y controles.

ANEXO 1.

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO corregidos en 1997.

Con el propósito de identificar a pacientes en estudios clínicos, se dice que una persona tiene lupus eritematoso sistémico si se encuentran presentes 4 de los 11 criterios presentes de forma serial o simultanea, durante cualquier intervalo de observación.

1. ERITEMA MALAR.-

Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.

2. ERITEMA DISCOIDE.-

Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces la cicatriz atrófica en las lesiones antiguas.

3. FOTSENSIBILIDAD.-

Eritema cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.

4. ULCERAS ORALES.-

Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.

5. ARTRITIS.-

No erosiva en 2 ó más articulaciones periféricas. Caracterizada dolor a la palpación, edema o derrame.

6. SEROSITIS.-

a) Pleuritis: - Historia de dolor pleurítico, o roce pleural escuchado por el médico, o derrame pleural.

b) Pericarditis: - Documentada por EKG, o roce pericárdico, o derrame pericárdico.

7. TRASTORNOS RENALES.-

a) Proteinuria persistente.

Mayor de 0,5 grs/día o mayor de 3 + si no se cuantifica, o

b) Cilindros celulares de: eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.

8. TRASTORNOS NEUROLOGICOS.-

a) Convulsiones: en ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas, o

b) Psicosis. En ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas.

9. TRASTORNOS HEMATOLOGICOS.-

a) Anemia hemolítica con reticulocitosis, o

b) Leucopenia menor de 4000 en 2 ó más ocasiones, o

c) Linfopenia menor de 1500 en 2 ó más ocasiones, o

d) Trombocitopenia menor de 100.000 en ausencia de toxicidad medicamentosa.

10. TRASTORNOS INMUNOLOGICOS.-

a) Anticuerpos anti DNA nativo, o

b) Anticuerpos anti Sm, o

c) Hallazgo de anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en: (1) concentraciones séricas aumentadas de anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM, (2) un resultado positivo de anticoagulante lúpico usando la metodología estándar o (3) Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis por lo menos 6 meses y confirmadas por inmunización *Treponema pallidum* o prueba de anticuerpos por absorción fluorescente.

11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES.-

Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados en "síndrome parecido al lupus". (12,13)

Anexo 2.

SLEDAI

Las alteraciones pueden presentarse al momento de la visita o en los 10 días anteriores a la misma.

Puntaje	Descripción	Definición.
8	Convulsiones	Inicio reciente. Excluyéndose causas metabólicas, infecciosas o por drogas.
8	Psicosis	Incapacidad para funcionar en condiciones normales debido a alteración severa en la percepción de la realidad. Incluyendo alucinaciones, incoherencia, pérdida de asociación marcada, empobrecimiento en el contenido del pensamiento, pensamiento ilógico, bizarro, desorganizado o comportamiento catatónico. Excluyendo uremia o drogas.
8	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con empeoramiento de la orientación, memoria u otras funciones intelectuales con rápido inicio de características clínicas fluctuantes. Incluyendo enturbiamiento de la conciencia con capacidad reducida para enfocar, imposibilidad para la atención sostenida, mas al menos dos de los siguientes: alteraciones perpetuanes, hablar incoherente, insomnio, somnolencia diurna, o incremento/decremento de la actividad psicomotriz. Excluyendo causas metabólicas, infecciosas o por drogas.
8	Alteraciones visuales	Cambios retinianos del LES. Incluyendo cuerpos citoides, hemorragia retiniana, exudados o hemorragias en la coroides o nervio óptico. Excluir hipertensión, infecciones o drogas como causas.
8	Alteraciones en los nervios craneales	Reciente inicio de neuropatía sensorial o motora que compromete los nervios craneales.
8	Cefalea lupoides	Cefalea persistente y severa: puede ser

		migrañosa y puede no responder a analgésico narcótico.
8	Accidente vascular cerebral	Nuevo inicio de un accidente cerebrovascular. Excluir aterosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceraciones, gangrena, nódulos dolorosos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en araña, vasculitis corroborada por biopsia o angiografía.
4	Artritis	Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación (dolor, inflamación o derrame).
4	Miositis	Dolor/debilidad muscular proximal, asociados con elevación de la creatinina fosforasa/aldolasa o cambios electromiográficos o biopsia que muestre miositis.
4	Cilindros urinarios	Cilindros eritrocitarios, hemáticos o granulares.
4	Hematuria	Más de 5 eritrocitos por campo de alto poder. Excluyendo piedras, infecciones u otras causas.
4	Proteinuria	Más de 0.5 g/24 horas de inicio o incremento de más de 0.5 g/25 hrs.
4	Piuria	Más de 5 leucocitos por campo de alto poder, excluyendo infecciones.
2	Eritema nuevo	Eritema inflamatorio de inicio reciente o recurrente.
2	Alopecia	Pérdida de cabello difusa o en parches de reciente inicio o recurrente.
2	Ulceras mucosas	Ulceraciones nasales u orales de reciente inicio o recurrente.
2	Pleuresia	Dolor torácico pleurítico con frote pericardico o derrame o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericardico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame o confirmación electrocardiográfica.

2	Hipocomplementemia	Decremento en CH50, C3 o C4 bajo los limite de normalidad para el laboratorio testigo.
2	Incrementos de los anti.DNA	Mas del 25% de unión por ensayo de Farr o rango menor al esperado para el laboratorio testigo.
1	Fiebre	Mas de 38 oC. Excluyendo causas infecciosas.
1	Trombocitopenia	Menos de 100,000 plaquetas/mm3.
1	Leucopenia	Menos de 3000 leucocitos/mm3. Excluyendo causas por fármacos.

Se realiza una sumatoria de cada uno de los apartados de acuerdo puntuación de cada uno de ellos.

Recaída leve o moderada	Recaída severa
Cambio en el SLEDAI mas de 3 puntos	Cambio en el SLEDAI mas de 12
<p>Empeoramiento o nuevas lesiones discoides, fotosensibilidad, vasculitis cutánea, lupus ampolloso.</p> <p>Ulceras nasofaríngeas.</p> <p>Pleuritis.</p> <p>Pericarditis.</p> <p>Artritis.</p> <p>Fiebre por LES.</p>	<p>Empeoramiento o nuevas lesiones vasculares a nivel del sistema nervioso central.</p> <p>Nefritis.</p> <p>Miositis.</p> <p>Plaquetas menos de 60,000.</p> <p>Anemia: Hb menor de 7% o decremento de Hb mas de 3%.</p> <p>Requerimiento del doble de prednisona.</p> <p>Prednisona mas de 0.5 mg/kg/día en hospitalización.</p>
<p>Incrementar la prednisona a no mas de 0.5 mg/kg/día.</p> <p>Agregar AINE o Hidroxicloroquina.</p> <p>Incremento de la PGA a mas de 1 pero menos de 2.5.</p>	<p>Prednisona a mas de 0.5 mg/kg/día.</p> <p>Iniciar Ciclofosfamida, Azatioprina, Metotrexate u hospitalización por el LES.</p> <p>Incremento en PGA a mas de 2.5.</p>

ANEXO.4, CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".

SERVICIO DE REUMATOLOGIA.

Por medio de esta carta, se me han informado y acepto la participación en el protocolo denominado:

EL LUPUS COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE EN EL DESARROLLO DE DISLIPIDEMIA

- El cual tratará de mostrar las diferencias en los tipos de grasas (lípidos) en paciente con lupus eritematoso sistémico comparándolos con pacientes sanos.
- En dicho estudio en caso de aceptar se me tomaran medidas corporales: peso, talla, perímetro de abdomen y se me tomará una muestra de sangre.
- Dicha toma de muestra de sangre puede ocasionar un poco de dolor, algún moretón situación de de ninguna manera compromete mi estado de salud general.
- Dicho estudio se realizarán en el Hospital CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE. En la Ciudad de México.
- El estudio es un proyecto de tesis para obtener el título de reumatólogo a:
- Dr. OSWALDO DIAZ GONZALEZ, quien es el responsable del mismo.
- Entiendo que de no aceptar o desistir de mi participación en dicho estudio (en cualquier fase del mismo), no tendrá ninguna repercusión en la atención de mi enfermedad en dicha institución.

De acuerdo a lo anterior yo: _____

He entendido lo antes expuesto y acepto participar en dicho protocolo.

Bibliografía

- 1.- Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Amigo MC. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 2006; 5: 195-201.
- 2.- Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-406
- 3.- Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, et al. Accelerated atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation* 2005; 112: 3337-3347.
- 4.- Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006; 119: 700-706.
- 5.- Rhee EY, Ramsey-Goldman. Premature atherosclerotic disease in systemic lupus erythematosus – role of inflammatory mechanisms. *Autoimmunity reviews* 2006; 5: 101-105.
- 6.- Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis in autoimmune rheumatic diseases: Roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmunity* 2007; 28: 69-75.
- 7.- McMahon M, Grossman J, Chen W, Hahn BH. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 59-69.
- 8.- Doria A, Shoenfeld Y, Gambari PF, et al. Risk factor for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1071-1077.
- 9.- Eaton C.B. Traditional and emerging risk factors for cardiovascular disease. *Prim Care Clin Office Pract* 2005; 32: 963-976.
- 10.- Zampieri S, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, and autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 351-361.
- 11.- Szekanecz Z, Shoenfeld Y. Lupus and cardiovascular disease: the facts. *Lupus* 2006; 15: 3-10.
- 12.- Borba EF, Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus; influence of disease, activity and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6: 533-539.

- 13.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271– 7.
- 14.- Petri M, Review of classification criteria for systemyc lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin Am* 2005, 31: 245-254.
- 15.- Bombardier Q, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of tehe SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40.
- 16.- Diccionario Morby pocket de medicina, enfermería y ciencias de la Salud. 4ta. Ed. Elsevier, España, 2004. Edad; p. 452, sexo; p. 1238, presión arterial; p 1075, peso; p 1033, estatura; p 563, índice de masa corporal; p 739, perímetro abdominal;p 1024, tratamiento; p. 1384, p ,dosis acumulada; p 442, colesterol; p 290, triglicéridos; p 139, liporpoteínas de alta densidad; p 825, lipoproteínas de baja densidad; p 825, proteína C reactiva; p 1093, fibrinógeno; p 591, anticuerpos antinucleares; p 103.
- 17.- García-Pelayo GR. Diccionario básico de la lengua española. 2da. Ed. México: Larousse. 1994. Edad; p. 183, sexo; p. 537, peso: p 43412.-Farzaneh-Far A, Roman M.J .Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erytematosus. *Int J. Clin Pract* 2005; 59: 823-824.
- 18.- Peng SL, Craft J. Antinuclear antibodies en Ruddy S, Harris Jr ED, Sledge CB. *Kelley´s Textbook of rheumatology*, 6ta. Ed. Ed.Saunders 2006, p. 616-174
- 19.- Bertolaccini ML. Khamasha MA. Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid síndrome. *Lupus* 2006; 15: 172-187.
- 20.- Austin S, Cohen H. Antiphospholipid síndrome. *Medicine* 2006; 34: 472-475.
- 21.- Petri M. Systemic lupus erythematosus: Clinical aspects en Koopman, WJ, Moreland LW. *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology*. 15 ed. Lipiccott, Williams & Wilkins.2005. p.1473-1496.
- 22.- Crispin, JC, Alcocer-Varela J, de Pablo P, et al. Inmunoregulatory defects in patients with systemic lupus erythematosus in clinical remisión. *Lupus* 2003; 12: 386-393.