

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS
Y DE LA SALUD

**PROGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS, FACTORES DE RIESGO
Y MARCADORES DE ATEROGÉNESIS EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (LEG) DE RECIENTE
DIAGNÓSTICO**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

P R E S E N T A
JUANITA ROMERO DÍAZ

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JORGE SÁNCHEZ GUERRERO

CO-TUTORA
DRA. FLORENCIA VARGAS VORACKOVA

MÉXICO, D.F.

MARZO 2010



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.

**Protocolo de Investigación postulado para obtener la Maestría en Ciencias
Médicas, Odontológicas y de la Salud**

Universidad Nacional Autónoma de México

**Progresión de la aterosclerosis, factores de riesgo y marcadores de
aterogénesis en pacientes con lupus eritematoso generalizado de reciente
diagnóstico**

Alumna: Dra. Juanita Romero Díaz

Departamento de Inmunología y Reumatología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición S.Z.

Tutor: Dr. Jorge Sánchez Guerrero

Departamento de Inmunología y Reumatología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición S.Z.

Resumen

Los factores de riesgo tradicionales no explican completamente el riesgo aumentado de aterosclerosis en los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG). Identificar los subgrupos de mayor riesgo y las variables asociadas en un modelo longitudinal puede generar información valiosa que contribuya a dilucidar este fenómeno. **Objetivo:** Determinar la prevalencia y factores de riesgo para aterosclerosis subclínica en pacientes con LEG de reciente diagnóstico. **Diseño:** Estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva. **Pacientes y métodos:** Los casos se obtuvieron de una cohorte prospectiva de pacientes con LEG (≥ 4 criterios/ACR) de reciente diagnóstico (≤ 1 año). Desde el inicio de la cohorte (octubre 1999) hasta la actualidad, todos los pacientes han sido evaluados cada 3-4 meses por 2 reumatólogos para registrar el grado de actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K y Mex-SLEDAI), comorbilidad, tratamiento empleado y daño (SLICC). Como controles, se incluyeron individuos sanos pareados por género y edad ± 2 años. Se excluyeron pacientes embarazadas o con sospecha de embarazo y aquellos con enfermedad coronaria previamente documentada. Casos y controles fueron evaluados de manera transversal. Previa administración de 50 mg de atenolol, tanto casos como controles fueron evaluados con tomografía de coronarias para determinar el nivel de calcificación (Índice de Agatston). Los estudios fueron analizados por un radiólogo experto. Se obtuvieron muestras de sangre previa a la realización de la tomografía para determinación de fibrinógeno, PCR ultrasensible, homocisteína, glucosa, perfil de lípidos, subtipos de HDL, moléculas de adhesión (VCAM, ICAM), IFN γ , MCP1, IP10 e IL-10. Se aplicó un cuestionario de factores de riesgo tradicionales a todos los pacientes y controles. **Resultados:** Se incluyeron 139 casos (129 mujeres, 10 hombres) y 100 controles sanos (94 mujeres, 6 hombres). La edad promedio fue de 31.9 ± 9.1 vs. 32.5 ± 9.8 años, en casos y controles respectivamente, $p=0.68$. El promedio de evolución de la enfermedad entre los casos fue de 5.5 años. La prevalencia de calcificación coronaria fue de 7.2% vs 1% entre casos y controles, (Odds Ratio 7.7, IC95%, 1.05-336.3, $p=0.02$), respectivamente. La edad ($p=0.002$), postmenopausia ($p=0.004$), niveles de ApoB

($p=0.04$), el score de Framingham tanto basal como al escrutinio tomográfico ($p=0.03$, $p=0.01$), mayor actividad de la enfermedad a través del curso de la enfermedad ($p=0.04$), y mayor dosis de Prednisona ($p=0.02$) y Ciclofosfamida ($p=0.04$) fueron las variables asociadas con la presencia de calcificación arterial coronaria. No se encontraron diferencias en las moléculas inflamatorias y citocinas entre ambos grupos. La duración del LEG ≥ 3 años + uno de los siguientes (edad ≥ 33 años o SLEDAI (adjusted mean ≥ 6.57) proporciona una sensibilidad del 100%, especificidad del 66.2%, VPP 17.5 y VPN 100% en la búsqueda de aterosclerosis subclínica en los pacientes con LEG.

Conclusiones: Los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de calcificación arterial coronaria, esta se presenta en edad temprana y a partir de los primeros 3 años de evolución de la enfermedad. Los niveles altos de actividad de la enfermedad pueden explicar este riesgo aumentado no explicado por los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. El control eficiente de la actividad de la enfermedad y de los factores de riesgo modificables, podrían disminuir el riesgo de aterosclerosis acelerada en los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.

PROGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS, FACTORES DE RIESGO Y MARCADORES DE ATEROGÉNESIS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (LEG) DE RECIENTE DIAGNÓSTICO.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION.

I. INTRODUCCION.

El pronóstico de las enfermedades autoinmunes, entre las que se encuentra el lupus eritematoso generalizado (LEG), se han modificado en las últimas décadas. El diagnóstico y tratamiento oportunos de la enfermedad, han redundado en un incremento significativo de la sobrevida de estos pacientes. En consecuencia, se ha observado una mayor incidencia de complicaciones crónicas y daño permanente asociados al efecto tanto de la actividad de la enfermedad como del tratamiento, modificando su morbimortalidad. Durante los últimos años se ha podido demostrar que la aterosclerosis es una de las principales causas de morbimortalidad tardía en pacientes con LEG. En estudios epidemiológicos, se ha identificado la presencia de placas de ateroma en 40% de los pacientes con LEG de 7 años de evolución de la enfermedad. Asimismo, se ha determinado que el riesgo de presentar infarto agudo del miocardio en mujeres premenopáusicas con LEG es 50 veces mayor al compararlas con mujeres de la población general de la misma edad. Este hallazgo se ha convertido en un problema de salud a considerar en el tratamiento a largo plazo de estos pacientes, especialmente si se toma en cuenta que en México la edad al diagnóstico del lupus es de 26 años a diferencia de las poblaciones de Estados Unidos y Europa donde la edad al diagnóstico oscila entre 35-45 años. Los mecanismos y los factores de riesgo específicos aún no han podido identificarse, se desconoce si existe un proceso acelerado pero similar al de la población general que lleve a la formación de placas de ateroma y calcificación de coronarias o bien, si esto se debe principalmente a disfunción endotelial secundaria al proceso autoinmune de la enfermedad, cuyo desenlace

común sea el desarrollo de cardiopatía isquémica independientemente de la presencia o no de placas de ateroma.

Hasta el momento, la mayor parte de los estudios que evalúan este problema son de tipo transversal e incluyen pacientes con diferente tiempo de evolución del lupus que no permiten identificar los factores que favorecen la presentación de la aterosclerosis, su relación con la magnitud de la actividad inflamatoria y el momento en que ésta empieza a desarrollarse. El objetivo de este estudio fue generar información importante sobre este problema.

II. MARCO TEORICO.

Lupus Eritematoso Generalizado.

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por daño tisular y celular secundarios a la producción de autoanticuerpos y depósito de complejos inmunes. Afecta predominantemente a mujeres jóvenes en edad fértil (90%) pero también los niños, hombres y ancianos pueden verse afectados. Se postula que en la respuesta inmune anormal pueden estar involucrados una susceptibilidad genética y mecanismos ambientales, además de un probable metabolismo anormal de hormonas que pueden influir sobre la tolerancia inmunológica. Su presentación clínica puede ser tan heterogénea que varía desde las formas leves con afección a cualquier órgano y aparecer con posterioridad manifestaciones adicionales o bien, iniciar con formas graves multisistémicas y fulminantes (1). Esta modalidad de presentación es determinante en el pronóstico y patrón de mortalidad bimodal descrito por Urowitz (2). En 1971 la Asociación Americana de Reumatología (ahora Colegio Americano de Reumatología) publicó los criterios preliminares para la clasificación del LEG que pretendía homogeneizar la inclusión de pacientes en los estudios clínicos. Debido a la baja especificidad y sensibilidad, dichos criterios fueron revisados y mejorados en 1982 e incluyen: eritema malar, lupus discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis, alteraciones renales, alteraciones neurológicas, hematológicas, inmunológicas y anticuerpos antinucleares. El

diagnóstico puede realizarse si se reúnen 4 o más de estos criterios en algún momento, durante el curso de la enfermedad, alcanzando una sensibilidad y especificidad del 96% (3).

Durante las últimas décadas se ha generado información valiosa que ha permitido modificar la sobrevida de este subgrupo de pacientes, tal es el caso de las pruebas serológicas para identificar las etapas de reactivación de la enfermedad y los avances en las modalidades terapéuticas. Mientras que en los 1950s, la sobrevida a 5 años era del 50%, en los 1990s ésta se incrementó a 90% a 10 años y 70% a 20 años (4-5). Por ende, esto recae en una mayor incidencia de complicaciones crónicas y daño permanente secundarios al efecto de la enfermedad y/o influencia del tratamiento.

La evaluación de la enfermedad se ha facilitado con el desarrollo y validación de un número de instrumentos en los últimos años como el SLEDAI (disease activity index for systemic lupus eritematosus), el SLAM (systemic lupus activity measure), el BILAG (British Isles Lupus Activity Group), y en México el Mex-SLEDAI validado en 1992 por Guzmán et al (6-7). Estos índices han mostrado que son comparables entre sí y que medir la actividad puede servir como un factor pronóstico de la enfermedad. Asimismo, en la evaluación de tal pronóstico, es claro que tanto la actividad clínica de la enfermedad como el daño acumulado son factores importantes, llevando al desarrollo de un instrumento que permitió evaluar el daño crónico en estos pacientes (SLICC/ACR) el cual se publicó en 1996 (8-9).

De acuerdo con algunos investigadores, la mortalidad en estos pacientes sigue un patrón bimodal; en etapas tempranas está asociada con actividad de la enfermedad y/o alguna infección intercurrente mientras que las muertes tardías se asociaron a enfermedad cardiovascular por aterosclerosis en ausencia de enfermedad activa. En los estudios de sobrevida en pacientes con LEG, las principales causas de muerte tardía se presentaron en pacientes con inactividad del lupus, en quienes debido a la larga duración del tratamiento con esteroides se observó una notable incidencia de infartos miocárdicos por enfermedad

cardiovascular. En algunos estudios se ha observado que el riesgo de muerte por enfermedad coronaria es 9 veces mayor en pacientes con lupus que la estimada en el resto de la población (10-12). Manzi et al. encontró que en las mujeres con lupus entre los 35-44 años el riesgo de infarto agudo al miocardio (IAM) es 50 veces mayor que en mujeres sanas de la misma edad incluidas en el estudio de Framingham (13). Pero, ¿cuándo inicia el proceso de aterosclerosis? y ¿cuáles son los fenómenos permisivos o desencadenantes en este grupo de pacientes?

Aterosclerosis prematura e inflamación.

La etiología y patogénesis de la aterosclerosis prematura en los pacientes con LEG, sugiere un origen multifactorial. Aunque los mecanismos de aterosclerosis acelerada en lupus no son claros, se ha propuesto que existe una interacción entre factores tradicionales de riesgo cardiovascular, características relacionadas a la enfermedad, anormalidades metabólicas y mecanismos inflamatorios. Al respecto, se han propuesto a la vasculitis, hipertensión, los factores asociados al tratamiento como la dislipidemia inducida por esteroides, el daño endotelial mediado por complejos inmunes y la predisposición para eventos trombóticos asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípido (AFL). También se han reconocido alteraciones primarias y secundarias en el metabolismo de lipoproteínas por efecto de la misma enfermedad, al síndrome nefrótico e insuficiencia renal respectivamente (14-20). Sin embargo, estos factores no explican completamente la extensa aterosclerosis temprana observada en los pacientes con LEG.

El papel de los mecanismos inmunológicos en el desarrollo de la aterosclerosis ha sido materia de mucho interés en la última década. Independientemente de los factores de riesgo tradicionales, las evidencias recientes sugieren que el sistema inmune juega un papel dominante en la progresión de la aterosclerosis. Se han planteado algunos factores humorales que pueden estar implicados en la patogénesis de la aterosclerosis en los pacientes con LEG como los AFL. Debido a que los anticuerpos AFL están dirigidos contra un complejo fosfolípido-apolipoproteína H (B2-glicoproteína I) que estructuralmente recuerda a la molécula

de LDL, se ha propuesto la existencia de una reacción cruzada entre los acs-AFL y las LDL modificadas (oxLDL); con base en esto, se ha planteado que existe una relación inmunológica entre los procesos aterosclerótico y aterotrombótico (21, 22).

En trabajos recientes, Ross et al. propone el origen inflamatorio de la aterosclerosis como una respuesta molecular y celular altamente específica (23,24), secundaria a la disfunción endotelial inducida por el tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, concentraciones elevadas de homocisteína, infección por algunos microorganismos y la combinación de estos y otros factores (25-38).

La disfunción endotelial resulta de la lesión y alteración de sus propiedades homeostáticas incrementando su adhesividad para leucocitos o plaquetas así como su permeabilidad, induciendo la producción de moléculas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento, respuesta que puede prolongarse de manera indefinida. Esta respuesta inflamatoria estimula la migración y proliferación de células del músculo liso que se mezclan con los macrófagos y subtipos específicos de linfocitos T para formar una lesión ateromatosa, alterando el flujo sanguíneo e incluso, promoviendo la necrosis focal que culmina en la ruptura de la placa y el proceso isquémico inherente. En diversos estudios de laboratorio se ha demostrado una variedad de cambios en la actividad metabólica y sintética de las células endoteliales en respuesta a las alteraciones del flujo arterial, incluyendo la producción de prostaciclina, óxido nítrico, citocinas, factores de crecimiento, componentes de la matriz extracelular y mediadores vasoactivos (36). Uno de los factores desencadenantes de esta respuesta inmune local son las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (oxLDL) que se han considerado como cruciales en el desarrollo de la aterosclerosis por múltiples mecanismos. Estas oxLDL poseen un efecto mitótico y quimiotáctico sobre las células efectoras del sistema inmune. Los anticuerpos contra oxLDL están asociados con la aterosclerosis carotídea y su determinación puede predecir la posibilidad de IAM. *In-Vitro*, estos anticuerpos al parecer, incrementan la entrada de oxLDL aterogénicas dentro de los macrófagos, promoviendo la formación de "células espumosas". Uno de los hallazgos

interesantes es que la inducción de anticuerpos anti-oxLDL por inmunización en modelos animales estuvo asociada con una disminución en la extensión de la aterosclerosis por mecanismos aún no bien descritos.

Con base en estos hallazgos, es factible que exista una correlación entre el tiempo e intensidad de la actividad inflamatoria del LEG y el riesgo de desarrollar aterosclerosis prematura. En 1999, Shoenfeld et al. describió algunos de los marcadores de aterosclerosis en pacientes con LEG como las oxLDL, anticuerpos anticardioplipina, anti-LPC, anti-fosfatidilcolina, anti-B2GP1, y anti-HSP-65 (proteínas de choque calórico que participan en la protección contra el daño tisular)(38).

Es conocido que la administración prolongada de esteroides en los pacientes con LEG induce alteraciones en el perfil de lípidos y algunas fracciones de lipoproteínas que promueven el desarrollo de aterosclerosis. En trabajos recientes se propone un incremento en los niveles de reactantes de fase aguda tales como la proteína C reactiva, amiloide A y fibrinógeno, encontrando una correlación con los eventos cardiovasculares y su pronóstico, sobre todo, en fases tempranas (39). El incremento en los niveles de proteína C reactiva (PCR) puede ser reflejo de la inflamación intrínseca y del daño tisular dentro de las mismas lesiones arteriales, sobre todo con placas de ateroma extensas; esta hipótesis podría explicar la asociación entre los niveles de PCR, el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de lípidos, los cuales son factores de riesgo conocidos para aterosclerosis. El fibrinógeno, la proteína más abundante de la coagulación, es un predictor potente que refleja su papel sobre todo en los eventos aterotrombóticos tanto cardiovasculares como cerebrovasculares y su concentración plasmática correlaciona con la edad. A diferencia de la PCR, la concentración sérica del amiloide A no ha demostrado una correlación significativa y guarda menos correlación clínica (40-42).

En cuanto al impacto que el tratamiento empleado para el control de la enfermedad puede ejercer en el desarrollo de aterosclerosis, se ha descrito que los pacientes sometidos al efecto de los esteroides e inmunosupresores tienen un incremento en los niveles de lipoproteínas y progresión de la aterosclerosis,

contrario a lo observado en aquellos pacientes bajo tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina. De esta manera, se ha propuesto que agregar hidroxiclороquina al esquema de tratamiento con esteroides en los pacientes con LEG puede minimizar el efecto dislipidémico de los esteroides y disminuir la progresión de la aterosclerosis (43-44).

Instrumentos de Medición en Aterosclerosis.

Gracias al progreso tecnológico en la exploración no invasiva, es ahora posible detectar aterosclerosis subclínica e identificar a los sujetos en riesgo. En la búsqueda de instrumentos útiles, se han evaluado nuevas y mejores técnicas entre las que se incluyen la cuantificación angiográfica de la aterosclerosis coronaria, la imagen por ultrasonido doppler B-dimensional de alta resolución, y la medición de calcificación coronaria por tomografía. En gran parte de los estudios epidemiológicos de aterosclerosis se ha empleado el ultrasonido Doppler B-dimensional ya que permite la evaluación de las arterias carótidas y poplíteas de manera estandarizada, midiendo el engrosamiento de la pared media-intimal, con las ventajas de ser menos mórbido, menos invasivo y ser aplicable tanto en pacientes con y sin síntomas isquémicos (50-54). La desventaja es que se trata de un estudio operador dependiente en el cual la variabilidad intra e interobservador dependen del centro y del entrenamiento del grupo.

La presencia de calcificación coronaria es un marcador de aterosclerosis coronaria. Se detecta en una búsqueda rápida por tomografía, puede cuantificar la cantidad de calcio y reconocer los sitios de depósito. Cuenta con la ventaja de no depender del observador, sin embargo, los estudios al respecto de este método están dirigidos a estandarizar lo normal de lo patológico en diversas condiciones e integrar estos datos a los modelos tradicionales de aterosclerosis como la ecuación de Framingham (57-60)

Nosotros escogimos la determinación del score de calcio en arterias coronarias debido a que es un marcador de riesgo más fuerte y con menor variabilidad dependiente del operador que la medición del grosor medio-intimal.

III. JUSTIFICACION

Con el aumento de complicaciones crónicas y mortalidad tardía en los pacientes con LEG se presenta además, un incremento paralelo de alteraciones cardiovasculares; esto se traduce en una mayor incidencia de enfermedad coronaria en pacientes con LEG respecto a la población general de la misma edad. Por tal motivo, es importante realizar estudios prospectivos que permitan identificar los factores que favorecen el desarrollo de aterosclerosis en la población con lupus, el momento y las condiciones en que ésta empieza a desarrollarse, a fin de permitirnos incidir en la evolución de la enfermedad e implementar medidas terapéuticas para su prevención. Este estudio fue propuesto para generar en parte esta información.

IV. HIPOTESIS.

H1. La prevalencia de aterosclerosis subclínica es mayor en los pacientes con lupus que en los controles sanos.

H2. La aterosclerosis subclínica en los pacientes jóvenes con lupus se desarrolla desde los primeros años de evolución de la enfermedad.

H3. Los factores de riesgo relacionados con el lupus (actividad y moléculas inflamatorias) analizados a través del tiempo pueden revelar el riesgo de aterosclerosis en lupus que no se explica por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

V. OBJETIVOS.

I.1 GENERAL.

I.1.1 Determinar la prevalencia de aterosclerosis en pacientes con LEG de reciente diagnóstico. Identificar el momento de presentación de la aterosclerosis, los factores de riesgo tradicionales y aquellos relacionados con la naturaleza inflamatoria de la enfermedad o con su tratamiento.

I.2 ESPECIFICOS.

I.2.1. Determinar la prevalencia de aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso generalizado de reciente diagnóstico y compararla con un grupo control de individuos sanos pareados por edad y género.

1.2.2. Identificar los factores de riesgo tradicionales de los pacientes con LEG que desarrollan aterosclerosis temprana.

I.2.2. Evaluar la relación clínica entre la actividad del LEG y el desarrollo de aterosclerosis temprana.

I.2.3. Evaluar los marcadores séricos de inflamación a través del tiempo y el riesgo de aterosclerosis en LEG.

I.2.4. Identificar las alteraciones en el perfil de lípidos de los pacientes con LEG y aterosclerosis temprana.

I.2.5. Identificar el efecto dosis/tiempo del tratamiento con esteroides e inmunosupresores en el riesgo de aterosclerosis en pacientes con LEG.

VI. PACIENTES Y METODOS.

Diseño

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva

Sujetos

a) Descripción de la cohorte

En octubre de 1999, en el Departamento de inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición SZ, se inició el reclutamiento de una cohorte de pacientes con LEG de reciente diagnóstico definido como ≤ 1 año de haber reunido ≥ 4 criterios del American College of Rheumatology. A partir de su ingreso, todos ellos han sido evaluados por 2 reumatólogos (JSG, JRD). Las evaluaciones consisten en una revisión anual en la que se recaban antecedentes familiares y personales de enfermedad cardiovascular, factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular, somatometría, datos demográficos, actividad física, calidad de vida, características clínicas de la enfermedad y se obtiene una muestra de sangre para la determinación serológica de marcadores de riesgo cardiovascular y aquellos relacionados con la enfermedad. Durante el año (en promedio en 3-4 veces) los pacientes acuden a consulta externa de Reumatología para ser evaluados, se recaba información clínica como actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K, Mex-SLEDAI), y tratamiento empleado. Asimismo, de manera anual se realizan evaluaciones para actualizar la información demográfica, somatometría, criterios y daño acumulados del lupus, actividad física, calidad de vida y nuevos eventos familiares y personales de enfermedad cardiovascular.

Definición de casos. Pacientes con lupus eritematoso generalizado de reciente diagnóstico (≤ 1 año) con ≥ 4 criterios de lupus (ACR) incluidos y seguidos en la cohorte.

Definición de control. Individuos aparentemente sanos, seleccionados al azar entre los 2503 empleados de nuestro Instituto, pareados por edad ± 2 años y género.

Criterios de inclusión

1. Ser parte de la cohorte en el caso de los pacientes con lupus
2. Ser mayor de 16 años
3. Aceptar participar en el estudio

Criterios de exclusión

1. Embarazo
2. Antecedente de evento cardiovascular documentado

Descripción de la maniobra

Pacientes y controles recibieron 50 mg de atenolol una hora antes del estudio. Además, se solicitó que el paciente no ingiriera bebidas alcohólicas por lo menos 48 hrs. antes de la evaluación, así como tampoco bebidas o medicamentos con cafeína (refrescos de cola, café, té negro o chocolate) por lo menos 24 hrs. antes del estudio.

a) Tomografía de arterias coronarias

El estudio tomográfico se efectuó en un tomógrafo multidetector Siemens Somatom Sensation 26 (siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). El estudio se practica con la técnica establecida para arterias coronarias con una exposición de 120 kV Y 247 mAs, con un grosor de corte de 3mm e intervalo de reconstrucción de 3mm bajo sincronización cardiaca. Para el análisis de las imágenes se realizó un reformateo con reconstrucción de 1 mm de grosor de corte y 0.75 mm de intervalo de reconstrucción. Dichas reconstrucciones se tomaron con sincronización al 50, 60, 70 Y 80% del ciclo cardiaco. Inicialmente, el estudio se practicó en fase simple para el cálculo del índice de calcio mediante el *software Ca scoring* de Siemens. Posteriormente se administró material de contraste no iónico Iopromida 125 ml (Claritrac, Justesa Mexicana SA de CV) a través de un catéter antecubital 16G con un caudal de 4ml/segundo, con un retraso de 25

segundos tras iniciada la administración del contraste intravenoso. Las imágenes fueron revisadas y procesadas en la estación de diagnóstico Siemens Leonardo con el *Software de 3D e Insoace*.

El grado de calcificación coronaria se calculó de acuerdo a la metodología descrita por Agatston et al. Por cada sujeto, se determinó la suma de la calcificación medida en todas las lesiones arteriales.

Análisis estadístico.

Se comparó la prevalencia de calcificación coronaria en pacientes y controles el cual fue evaluado por razón de momios con intervalos de confianza del 95%.

Las características demográficas y clínicas entre ambos grupos (LEG y controles) se realizó empleando estadística descriptiva, *t* de Student o U Mann-Whitney para las variables continuas y chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas de acuerdo a la distribución de las variables.

Se determinó la prevalencia de calcificación coronaria por grupos de edad entre ambos grupos y por tiempo de evolución de la enfermedad entre los casos.

Para determinar el papel de las moléculas de inflamación en la prevalencia de calcificación coronaria, por cada caso positivo (paciente con LEG y calcificación coronaria) se seleccionarán cuatro controles (pacientes con LEG sin calcificación coronaria) pareados por género, edad y tiempo de evolución de la enfermedad empleando las determinaciones serológicas basal, una intermedia y al momento de la tomografía.

El efecto de la actividad del lupus a través del tiempo se evaluó de diversas formas: 1) actividad basal, 2) áreas bajo la curva (AUC) dividido por el número de mediciones durante el tiempo de seguimiento, 3) como "Adjusted mean SLEDAI", técnica publicada previamente por Ibáñez D et al. Medida que resulta del AUC dividido por los meses de seguimiento (7), y 4) por el tiempo total en actividad

grave (SLEDAI ≥ 7) durante el seguimiento. Asimismo, cada una de las mediciones de SLEDAI durante el seguimiento se analizó como mediciones pareadas en cada uno de los pacientes para determinar su comportamiento en el tiempo comparando entre ambos grupos de pacientes, con y sin calcificaciones.

El análisis se realizó con STATA (STATA Co., College Station, Texas) version 8.

VII. FACTORES ÉTICOS

El presente estudio representó un riesgo mínimo para el paciente ya que se emplearon técnicas no invasivas. El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de bioética del INCMNSZ. Todos los casos y controles firmaron la hoja de consentimiento informado.

VIII. RESULTADOS

La cohorte, al momento del estudio, consistía en 189 pacientes. Cincuenta de ellos no participaron por las siguientes causas: 27 no fueron localizables (se han perdido al seguimiento o emigraron a otro país), 14 fallecieron antes de la realización de la tomografía, 6 no aceptaron participar y 3 por reunir criterios de

exclusión (2 embarazos y 1 paciente por antecedente de revascularización coronaria 3 años atrás). En total se analizaron 139 pacientes (129 mujeres y 10 hombres).

No se encontraron diferencias en las variables demográficas, antropométricas, comorbilidad, características de la enfermedad y factores de riesgo cardiovasculares al comparar los datos basales de los 139 pacientes con lupus con los 50 que no participaron, excepto en los niveles de proteína C reactiva ultrasensible, el cual fue mayor en el grupo de pacientes no incluidos. Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) con y sin tomografía coronaria

Variable	LEG con TAC (n = 139)	LEG Sin TAC (n = 50)	p
Género mujeres, n(%)	129(93)	47(95)	0.74
Edad (años)	27.2±9.1	27.0±9.2	0.90
Edad al diagnóstico del LEG	26.7±9.1	26.5±9.2	0.90
Tabaquismo, n(%)	4(8)	13(10)	0.80
Cintura (cm)	83.6±12.3	81.3±9.3	0.18
IMC (kg/m ²)	24.0±3.9	24.1±5.4	0.94
Antecedentes familiares de IAM<50 ^a , n(%)	5(4)	1(2)	0.59
Hipertensión arterial, n(%)	40(29)	11(22)	0.39
Postmenopausia basal	4(3)	1(2)	0.78
Homocisteína	11.7±5.2	12.3±5.4	0.53
Colesterol total	191.2±52.9	191.0±51.2	0.98
C-HDL	50.7±16.6	48.7±13.1	0.46
C-LDL	100.8±28.5	107.7±40.5	0.25
Triglicéridos	178.9±103.3	174.8±16.9	0.50
Lp (a)	29.4±41.9	26.8±29.5	0.70
ApoB	97.4±31.9	103.3±36.2	0.32
Glucosa	80.3±15.6	82.2±16.9	0.50
Proteína C reactiva ultrasensible	3.3±3.5	4.5±3.7	0.04
Framingham score basal (%)*	1.6±2.1	1.3±1.1	0.76
Características del LEG			
Edad al diagnóstico	26.7±9.1	26.5±9.2	0.90
Criterios de LEG	5.7±1.3	5.9±1.4	0.53
SLEDAI basal	6.9±5.8	7.6±7.1	0.52

SLICC basal	0.19±0.5	0.24±0.6	0.63
-------------	----------	----------	------

* Porcentaje de riesgo a 10 años

Calcificación Arterial Coronaria

Se detectó la presencia de calcificación coronaria en 10 pacientes con LEG (7.2%) y 1 control (1%), OR 7.7, (IC95% 1.05-336.3, p=0.02), tabla 2.

El score de calcio de acuerdo al índice de Agatston, osciló entre 0.1-20 en 9 de los pacientes con lupus y calcificación coronaria, y en el restante fue de 239, mientras que en el control positivo el score de calcio fue de 239.

Tabla 2. Prevalencia y extensión de la calcificación coronaria en pacientes con lupus eritematoso y controles sanos.

Variable	Pacientes con LEG n=139	Controles sanos n=100
Calcificación coronaria*, — n(%)	10(7.2)	1
Odds Ratio 7.7 (IC95%, 1.05-336.3), p=0.02		
Extensión de la calcificación arterial coronaria**, — n(%)		
>0-10	7(5)	0
>10-100	2(1.4)	0
>100-300	0	1(1)
>300	1(0.7)	0

* Agatston score >0

**La extensión de la calcificación coronaria se calculó con el índice de Agatston.

La presencia de calcificación coronaria entre los pacientes con lupus se detectó a partir de los 3 años de evolución de la enfermedad y en el grupo de edad de los 21 a los 30 años, incrementando la prevalencia a mayor edad, tabla 3.

Tabla 3. Prevalencia de calcificación arterial-coronaria en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado de acuerdo a la edad y duración de la enfermedad.

Variable	Número de pacientes	Calcificación arterial-coronaria <i>n</i> (%)
Edad, años		
< 21	9	0
21 – 30	60	2 (3.3)
31 – 40	47	4 (8.5)
41 – 50	18	2 (11.1)
> 50	5	2 (40.0)
Duración de la enfermedad, años		
0 – 3	37	0
>3 – 6	31	5 (16.1)
>6 – 10	71	5 (7.0)

No se encontraron diferencias en la mayor parte de los factores cardiovasculares entre casos y controles, sin embargo, los pacientes con lupus tuvieron menor nivel educativo, mayor frecuencia de hipertensión, niveles más altos de homocisteína, proteína C reactiva ultrasensible, cintura más amplia y mayor frecuencia de mujeres posmenopáusicas (Tabla 4).

Tabla 4. Características demográficas de los 100 controles sanos al escrutinio tomográfico y de los 139 pacientes con lupus al ingreso a la cohorte y al escrutinio.

Variable*	LEG al ingreso a la cohorte N = 139	LEG TAC N = 139	Controles sanos TAC N = 100	P
-----------	--	--------------------	--------------------------------	---

<i>Demográficas</i>				
Edad — años	27.2 ± 9.1	31.8 ± 8.8	32.3 ± 9.8	0.72
Mujeres — n (%)	129 (93)	129 (93)	94	0.80
Educación , años	11.8 ± 3.2	12.7 ± 3.4	14.6 ± 2.6	<0.001
Índice de Masa Corporal, kg/m ²	24.1 ± 3.9	25.1 ± 4.6*	25.5 ± 4.3	0.43
<i>Factores de riesgo Coronario</i>				
Tabaquismo actual — n (%)	13 (9)	10 (7)	12	0.90
Hipertensión — n (%)	40 (29)	33 (24)	4	<0.001
Diabetes — n (%)	5 (4)	2 (1)	1	1.00
Historia Familiar de IAM — n (%)	6 (4)	7 (5)	3	0.53
Postmenopausia — n (%)	4 (3)	11 (9)	0	< 0.001
<i>Colesterol, mg/dl</i>				
Total	191.3 ± 53.1	186.5 ± 51.0	191.1 ± 44.9	0.47
LDL-Colesterol	100.5 ± 28.5	106.2 ± 34.8	114.9 ± 34.9	0.04
HDL-Colesterol	50.9 ± 16.5	47.4 ± 15.2	48.5 ± 14.5	0.56
Triglicéridos, mg/dl	178.9 ± 103.7	157.6 ± 86.6	143.2 ± 82.9	0.20
Lp(a), mg/dl	29.6 ± 42.0	28.2 ± 38.0	17.2 ± 21.5	0.06
Apo B, mg/dL	97.2 ± 31.9	85.8 ± 28.4	88.5 ± 21.8	0.09
Homocisteína, mg/dl	11.7 ± 5.2	11.4 ± 4.7	8.8 ± 3.8	<0.001
Proteína C Reactiva Ultrasensible, mg/L	3.3 ± 3.5	3.9 ± 3.7	2.6 ± 2.8	0.003
Framingham risk score (%)**	1.3 ± 1.1	1.6 ± 1.7	1.7 ± 1.9	0.68
Cintura, cm	81.3 ± 9.3	83.4 ± 11.1	80.3 ± 11.9	0.04
<i>Características del LEG†</i>				
Duración de la enfermedad	5.4 ± 3.8 mos	5.5 ± 2.9 yrs	---	
Número de criterios para LEG	5.7 ± 1.3	6.2 ± 1.5	---	
SLEDAI§ score	6.9 ± 5.8	4.5 ± 4.8	---	
SLICC‡ Índice de daño	0.2 ± 0.5	0.8 ± 1.2	---	

* Las variables cuantitativas están expresadas como Medianas (Valor máximo -Valor mínimo); † Lupus Eritematoso Generalizado; ‡ Systemic Lupus International Collaborating Clinics; § Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

** Porcentaje de riesgo a 10 años

Variables asociadas con calcificación arterial coronaria en el grupo de pacientes con LEG.

Al comparar los 10 pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado con calcificación arterial coronaria contra los 129 pacientes sin calcificación, se

observo que los primeros son de mayor edad, tuvieron niveles mas altos de apolipoproteína B, hubo mayor numero de mujeres postmenopáusicas y su porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años de acuerdo al score de Framingham tanto basal como al escrutinio tomográfico fueron mas altos.

Con respecto a las variables asociadas con la enfermedad, los pacientes con calcificación tuvieron mayor edad al diagnostico, mayor actividad de la enfermedad tanto basal como a través del seguimiento, y se mantuvieron mas tiempo con actividad moderada/grave. Hubo mayor prevalencia de anticuerpos anticardiolipina, especialmente el subtipo IgG y acumularon mayor dosis de Prednisona y Ciclofosfamida, no así con el uso de antimaláricos, el cual fue menor en el grupo de pacientes con calcificación coronaria, tabla 5.

Con respecto a la prevalencia de factores de riesgo tradicionales considerados en el estudio de Framingham, se encontró que si bien estos predominaron en el grupo de pacientes con calcificación, la prevalencia es muy baja en nuestro grupo de pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado de reciente diagnostico, figura 1.

Tabla 5. Características de los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado al escrutinio tomográfico de acuerdo a la presencia o ausencia de calcificación arterial coronaria.

Variable*	Calcificación N = 10	No Calcificación N = 129	P
Demográficas			
Edad — años	38(23-61)	30 (17-56)	0.016
Mujeres — n (%)	9 (90)	120 (93)	0.54
Educación , años	12(6-17)	13(4-17)	0.60
Postmenopausicas— n (%)	4 (44)	7 (5)	0.004
Indice de Masa Corporal, kg/m ²	24.1(17.8-34.5)	24.0(17.9-39.8)	0.70
Factores de riesgo coronario			
Tabaquismo actual — n (%)	0	10 (8)	0.36
Presión arterial (mm Hg)			
Sistólica	110(100-130)	110(90-160)	0.95

Diastolica	70(60-80)	70(50-90)	0.44
Hipertensión — n (%)	3 (30)	30 (23)	0.63
Diabetes — n (%)	0	2 (2)	0.69
Historia Familiar de IAM — n (%)	1 (10)	6 (5)	0.41
Colesterol, mg/dl			
Total	207(126-275)	179(95-381)	0.40
C-LDL	121.3(62-180)	98(42-255)	0.23
C-HDL	42.5(19-63)	45(19-97)	0.41
Triglicéridos, mg/dL	145(69-347)	134.5 (32-512)	0.66
Lp(a) lipoproteína, mg/dL	47.45 (1.99-168)	11.15 (1.99-196)	0.12
Apo B, mg/dL	98.1 (62.7-132)	80.5 (38.8-192)	0.056
Glucosa, mg/dL	81(60-89)	81(49-336)	0.68
Homocisteína, mg/dL	12.8(8-22.7)	10.1(3.5-33.8)	0.24
PCR Ultrasensible, mg/dL	2.87(0.8-7.7)	2.46(0.15-18.5)	0.84
Cintura, cm	85.5(66-92)	83(61-114)	0.75
Framingham risk score, basal**, (%)	1(1-11)	1(1-4)	0.034
Framingham risk score, a la TAC**, (%)	1.5(1-15)	1(1-7)	0.014

SLE characteristics

Edad al diagnostico, años	32(19-54)	25(14-55)	0.03
Duración de la enfermedad, años	6.1(3.3-9.1)	6.3(0.6-10.2)	0.36
Tiempo de seguimiento, años	5.6(3.2-8.1)	5.6(0.2-9.5)	0.40
Numero de criterios para LEG	6(5-8)	6(4-10)	0.87
SLEDAI score basal	12(0-26)	6(0-27)	0.18
SLEDAI-AUC, promedio	19 (7.2-31)	13.3(0-53.7)	0.02
SLEDAI adjusted mean	7.2(1.6-10.8)	4.3(0-15)	0.04
Tiempo en actividad moderada/grave (SLEDAI-2K score \geq 7), meses	18.5(0-66)	3(0-59)	0.004
SLICC‡ (Índice de daño crónico) TAC	1 (0-4)	0 (0-5)	0.23

Perfil basal de autoanticuerpos

Anticuerpos antinucleares, — n (%)	10 (100)	129 (100)	1.00
Anticuerpos Anti-dsDNA, — n (%)	5 (50)	59 (46)	1.00
Anticuerpos Anti-Sm, — n (%)	4 (40)	73 (57)	0.34
Anticuerpos Anti-RNP/Sm, — n (%)	3 (30)	57 (44)	0.51

Anticuerpos Anti-SSA, — n (%)	7 (70)	76 (59)	0.74
Anticuerpos Anti-SSB, — n (%)	4 (40)	34 (26)	0.46
Anticuerpos Anti-fosfolipido, — n (%)			
Anticardiolipina IgM	4 (20)	29 (22)	0.25
Anticardiolipina IgG	6 (60)	31 (24)	0.02
Anticardiolipina IgG o IgM	7 (70)	46 (36)	0.04
a β 2GP1 IgM	4 (40)	23 (18)	0.10
a β 2GP1 IgG	2 (20)	23 (18)	1.00
a β 2GP1 IgG o IgM	5 (50)	37 (29)	0.17
Tratamiento — n (%)			
Uso de Prednisona	9 (90)	124 (96)	0.37
Dosis acumulada, <i>gr</i>	38.9(10.4-57.5)	19.4(1.8-58.7)	0.02
Uso de Azatioprina	8 (80)	103 (80)	0.99
Dosis acumulada, <i>gr</i>	155.6(40.5-250.5)	116.6(6-423.8)	0.48
Uso de Ciclofosfamida	5 (50)	40 (31)	0.29
Dosis acumulada de Ciclofosfamida, <i>gr</i>	20.5(12.3-62.8)	10.8(1.9-65.1)	0.04
Antimaláricos	2 (20)	84 (65)	0.006
Dosis bajas de Aspirina	4 (40)	69 (53)	0.52

* Las variables cuantitativas estan expresadas como mediana (Valor máximo – Valor mínimo)

**Porcentaje de riesgo a 10 años.

Figura 1.

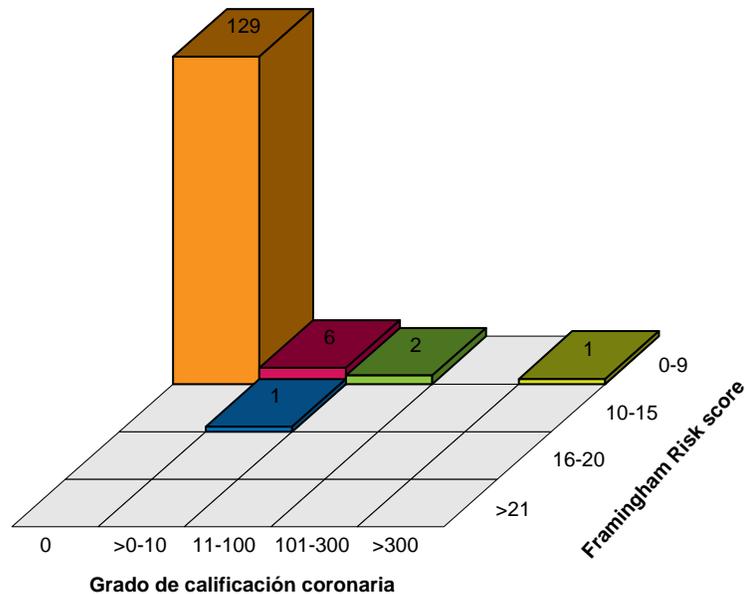


Figura 1. Distribución de los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado y calcificación coronaria de acuerdo al grado de calcificación coronaria (índice de Agatston) y Framingham risk score.

Modelo propuesto para predecir la presencia de calcificación arterial coronaria en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado de reciente diagnóstico

Debido al número de pacientes con calcificación coronaria que resultaron en nuestro estudio lo cual no satisface la relación evento/variable necesaria para la ejecución del análisis multivariado, las variables significativas fueron evaluadas como se describe a continuación.

Se obtuvieron las curvas ROC de todas las variables que resultaron significativas en el análisis univariado y se obtuvo el punto de mayor sensibilidad y especificidad. Para generar un modelo de predicción, se seleccionaron aquellas con mayor área bajo la curva. Las variables se introdujeron en un modelo secuencial ingresando primero aquella con mayor área bajo la curva, de esta manera se obtuvo el siguiente modelo:

Duración del LEG >3 años + uno de los siguientes (Edad \geq 33 años o SLEDAI (adjusted mean \geq 6.57) = Se 100%, Sp 66.2%, VPP 17.5, VPN 100%

Este modelo mostró una alta asociación con calcificación y tiene la fortaleza de incluir esencialmente variables clínicas.

Análisis anidado de las moléculas de inflamación y lípidos en los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado con y sin calcificación coronaria.

Como se describió previamente, por cada caso (pacientes con lupus y calcificación coronaria), se seleccionaron 4 controles (paciente con lupus sin calcificación coronaria).

En el análisis longitudinal de los niveles de lípidos no se encontró una variable de asociación contundente con la presencia de calcificación. En el grupo de pacientes con calcificación, se observó una tendencia a tener niveles más altos de triglicéridos, colesterol total, LDL colesterol, Apo B lipoproteína, y Lp (a).

Asimismo, no se encontraron diferencias en los niveles de sCD40L, sVCAM, sICAM, MCP-1, IP-10, IL-10 y proteína C reactiva. Únicamente se observó un valor más alto de Homocisteína basal en los pacientes con calcificación, tabla 5.

Tabla 5. Niveles de lípidos y citocinas en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado de acuerdo a la presencia o ausencia de calcificación arterial coronaria. Se muestran los datos de la determinación basal, intermedia y al momento de realización de la tomografía.

Lípidos/Citocinas	Calcificación N = 10	No Calcificación N = 40	P
<i>Lípidos</i>			
Triglicéridos, mg/dL			
Basal	147.5 (71 – 393)	139 (55 – 365)	0.64
Intermedio	143.5 (69 – 395)	143.5 (57 – 292)	0.54
TAC	145 (69 – 347)	136 (82 – 467)	0.88
Colesterol total, mg/dL			
Basal	237.5 (134 – 329)	167.5 (113 – 264)	0.01
Intermedio	182.5 (81 – 256)	169.5 (79 – 249)	0.39
TAC	207 (126 – 275)	175 (101 – 291)	0.29
C-LDL, mg/dL			
Basal	132.5 (82 – 197)	93 (55 – 162)	0.02
Intermedio	104.5 (47 – 191)	98.5 (45 – 170)	0.67
TAC	129 (62 – 180)	96 (52 – 198)	0.23
C-HDL, mg/dL			
Basal	54 (38 – 82)	50.5 (24 – 91)	0.24
Intermedio	37.5 (20 – 58)	38 (18 – 91)	0.64
TAC	42.5 (19 – 63)	44 (19 – 97)	0.52
Apo B, mg/dL			
Basal	119 (64.9 – 169)	81 (47.5 – 152)	0.01
Intermedio	94.3 (43.1 – 140)	86.6 (42.8 – 136)	0.34
TAC	98.1 (62.7 – 132)	80.9 (48.7 – 173)	0.11
Lp(a), mg/dL			
Basal	47.7 (3.23 – 202)	10.6 (1.99 – 87.3)	0.03
Intermedio	26.3 (2 – 131)	12.5 (2 – 102)	0.27
TAC	47.5 (1.99 – 168)	13.8 (1.99 – 124)	0.21
<i>Citocinas</i>			
sCD40L			
Basal	10000 (1872 - 10000)	10000 (247.7 - 10000)	0.41

	Intermedio	10000 (216.5 - 10000)	10000 (216.5 - 10000)	0.94
	TAC	9434 (186 - 10000)	6788 (8.2 - 10000)	0.94
sVCAM	Basal	759201 (11696 - 1406350)	514798 (12875 -	0.24
	Intermedio	803494 (473317 - 2053308)	1218874) 810185	0.72
	Basal	18268 (6910 - 33179)	(409432 - 1577266) 19101 (7523 - 37488)	0.81
sICAM	Basal	93535 (1432 - 160381)	62475 (1227 - 183700)	0.42
	Intermedio	111105 (45419 - 249149)	114255 (32015 - 216671)	0.70
	Basal	1778 (1008 - 3662)	2065 (562 - 3666)	0.21
MCP-1	Basal	1109 (109 - 10000)	956 (309 - 10000)	0.54
	Intermedio	1370 (134 - 10000)	1422 (199 - 10000)	0.67
	TAC	334 (85 - 1351)	396 (33 - 3659)	0.40
IP-10	Basal	806 (522 - 10000)	791 (235 - 10000)	0.55
	Intermedio	463 (292 - 2872)	844 (132 - 10000)	0.18
	TAC	443 (122 - 5067)	628 (53 - 6726)	0.40
IL-6	Basal	84 (3.2 - 10000)	115 (3 - 10000)	0.89
	Intermedio	79.54 (3.2 - 2970.4)	86.65 (2.63 - 10000)	0.81
	TAC	11.15 (3.2 - 190.9)	18.66 (3.2 - 858.1)	0.29
IF- γ	Basal	3.20 (3.2 - 10000)	3.2 (3.2 - 10000)	0.42
	Intermedio	206.74 (3.2 - 2178)	3.2 (3.2 - 10000)	0.42
	TAC	3.2 (3.2 - 3.2)	3.2 (3.2 - 3728)	0.30
PCR ultrasensible**	Basal	1.34	1.22	0.58

	(0.9 – 5.9)	(0.15 – 10.0)	
TAC	2.86	2.35	0.75
	(0.8 – 7.7)	(0.2 – 10.0)	
Homocisteína**			
Basal	13.85	9.8	0.03
	(7.7 – 28.2)	(5.2 – 36.4)	
TAC	12.8	10.6	0.36
	(8.0 – 22.7)	(6.5 – 19.7)	

* Mediana (Mínimo-Máximo)

** En estas variables solo se realizó la determinación basal y al escrutinio tomográfico

IX. DISCUSIÓN

En el presente estudio se identificó que los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado tienen mayor prevalencia de calcificación coronaria que los controles sanos aun cuando se trata de una población joven y que esta se presenta desde los primeros años de evolución de la enfermedad. En el análisis etéreo entre los pacientes con LEG, se evidenció la presencia de calcificación desde los 21-30 años con incremento en la prevalencia en función a la edad. Los factores de riesgo tradicional coronario, mayor actividad de la enfermedad a través del curso de la enfermedad, y mayor dosis de Prednisona y Ciclofosfamida fueron las variables asociadas con la presencia de calcificación arterial coronaria.

Nuestro estudio incluyó pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado de reciente diagnóstico evaluados de manera longitudinal. Todos ellos fueron vistos de manera regular durante su seguimiento en la clínica de Reumatología durante un promedio de seguimiento de 5 años. La mayor parte de las variables como los factores de riesgo tradicionales, características de la enfermedad y tratamiento fueron evaluadas sistemáticamente a través del seguimiento. Las variables serológicas como la determinación de lípidos, glucosa y moléculas inflamatorias fueron evaluadas secuencialmente durante el seguimiento.

Nuestros resultados apoyan que los pacientes con lupus tienen un riesgo aumentado de aterosclerosis al compararlos con la población general. Asimismo, nuestros resultados concuerdan con aquellos descritos por Asanuma et. al. donde se describe un porcentaje de calcificación coronaria del 6.7% en los pacientes con lupus menores de 40 años.

En la mayor parte de los estudios se ha reportado una asociación con los factores tradicionales de riesgo tradicional pero no han podido demostrar que exista una relación con la gravedad de la enfermedad debido a su naturaleza transversal y retrospectiva. Con respecto al análisis molecular, recientemente se ha descrito una molécula involucrada, la HDL proinflamatoria, sin embargo, en la literatura disponible, puede observarse que los diferentes artículos corresponden al mismo grupo de investigación y esta pendiente demostrar la reproducibilidad del método para la identificación de esta proteína.

La naturaleza longitudinal de este estudio permitió identificar el comportamiento de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular así como las variables asociadas con la enfermedad. Se identificó que si bien algunos lípidos predominan significativamente en el grupo de pacientes con calcificación, la mayoría de ellos se encuentra en niveles que son considerados normales. Asimismo, se pudo demostrar que los pacientes con mayor actividad de la enfermedad tienen mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis subclínica.

Con respecto al análisis longitudinal de las moléculas involucradas en el proceso de inflamación, en el presente estudio se incluyeron la mayoría de las descritas en la literatura actual donde se demuestra una asociación con la presencia de aterosclerosis. Sorprendentemente, no se encontraron diferencias en su expresión entre los pacientes con y sin calcificación arterial coronaria. Si este resultado se debe a lo incipiente de la enfermedad en nuestro grupo de pacientes o si estas moléculas realmente tienen un papel en el proceso de aterosclerosis en lupus esta pendiente de dilucidar.

La asociación con una dosis mayor de prednisona y ciclofosfamida es un hallazgo esperable una vez identificado que los pacientes con calcificación se mantuvieron

mas activos a lo largo del seguimiento, sin embargo, la relación inversa con el uso de antimaláricos genera un segundo cuestionamiento acerca de si esto se debe a un sesgo de indicación (los pacientes con actividad leve suelen controlarse solo con el uso de estos medicamentos y no requerir inmunosupresores) o bien, que los antimaláricos tengan un efecto en la prevención de aterosclerosis.

De acuerdo con nuestros resultados, la búsqueda de aterosclerosis subclínica en los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado debe enfocarse en aquellos pacientes con 3 o mas años de evolución de la enfermedad y uno de los siguientes, ≥ 33 años de edad o actividad moderada-grave sostenida a través del curso de la enfermedad.

Las limitaciones de nuestro estudio a considerarse son que el estudio se realizo en un solo centro y que podría aplicarse únicamente a un grupo particular de pacientes y obliga a ser cuidadosos al extrapolar estos resultados. Por otro lado, un grupo de la cohorte (50 pacientes) no participaron por diversas causas y se desconoce el desenlace en ellos con respecto al desarrollo de calcificación arterial coronaria sin embargo, el análisis de los datos basales entre este grupo y los 139 pacientes incluidos en el estudio demostró que no hubo diferencias entre ambos grupos disminuyendo el riesgo de sesgo de selección. Asimismo, la baja prevalencia de calcificación arterial coronaria pudo limitar la fortaleza de nuestro estudio para demostrar asociaciones con otros factores de riesgo potencial para aterosclerosis.

La naturaleza longitudinal a partir de una fase incipiente de la enfermedad constituyen las principales fortalezas de nuestro estudio ya que nos permitió un mejor control de las variables en un modelo multifactorial y dinámico como lo es el Lupus Eritematoso Generalizado. Por otro lado, el tratarse de un grupo de pacientes muy jóvenes con baja prevalencia de factores tradicionales de riesgo cardiovascular proporciona una excelente oportunidad para identificar aquellas variables relacionadas con la enfermedad disminuyendo el efecto confusor de las variables tradicionales. Por ultimo, nuestra cohorte fue diseñada para identificar la

incidencia de aterosclerosis por ello, todas las variables asociadas con este fenómeno fueron cuidadosamente evaluadas.

X. CONCLUSIONES

En conclusión, los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de calcificación arterial coronaria, esta se presenta en edad temprana y a partir de los primeros 3 años de evolución de la enfermedad. Los niveles altos de actividad de la enfermedad pueden condicionar este riesgo aumentado de aterosclerosis subclínica no explicado por los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. El control eficiente de la actividad de la enfermedad y de los factores de riesgo modificables, podrían disminuir el riesgo de aterosclerosis acelerada en los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado. Se sugiere realizar un escrutinio por tomografía para búsqueda de calcificación coronaria como medida de aterosclerosis subclínica en aquellos pacientes con lupus eritematoso generalizado de mas de 33 años edad, con 3 o mas años de evolución de la enfermedad y actividad moderada a grave durante los primeros años de la enfermedad.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16: 617-39.
2. Urowitz MB, et. al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60: 221-25.
3. Tan et. al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 1982, 25: 1271-77. Gladman, MD. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Cur Op Rheum* 1995, 7:402-408.
4. Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M and Farewell Vernot T. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival Over 24 years. *J Rheumatol* 1997; 24: 1061-5.
5. Isenberg D. et.al. Criteria for assessing disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 1395-96.

6. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J and Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992;19:1551-58.
7. Ibañez D, Gladman D, Urowitz M. Summarizing disease features over time: II. Variability measures of SLEDAI-2K. *J Rheumatology* 2007; 34:336-40.
8. Gladman D, et.al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1996;39:363-369.
9. Gladman D, et.al. The systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol* 2000;27:373-6.
10. Ilowite Norman T. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27: suppl 58:15-19.
11. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg M. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93: 513-19.
12. Jonsson H, Nived O, Sturfeit G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)*1989;68:141-50.
13. Manzi S, et.al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus:comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15.
14. Borba EF and Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997;6:533-539.
15. Bruce IA, Murray B, et.al. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:2137-43.
16. Borba EF, Santos R, et.al. Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:220-3.
17. Lahita RG, Rivkin E, Cavanagh I, and Romano P. Low levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, and apolipoprotein A1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1993;36:1566-1574.
18. Keng Hong Leong, EE Tzun Koh, Pao Hsii Feng and Mee Leng Boey. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:1264-7.
19. Knowles JW, et.al. Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS+ApoE+ mice are ameliorated by enalapril treatment. *J Clin Invest* 2000;104:451-458.
20. Zhou X, Paulsson G, Stemme S and Hansson GK. Hypercholesterolemia is associated with a T helper (Th)1/Th2 switch of the autoimmune response

- in atherosclerotic apo E-Knockout mice. *J Clin Invest* 1998;101: 1717-1725.
21. Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-repo M, Aho K and Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993;341:923-925.
 22. Mizutani H, Kurata Y, et.al. Monoclonal anticardiolipin autoantibodies established from the (New Zealand white xBXSB)F1 mouse model of antiphospholipid syndrome cross-react with oxidized low-density lipoprotein. *Arthritis and rheumatism* 1995; 38:1382-1388.
 23. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *NEJM* 1999;340(2):115-126.
 24. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *NEJM* 1986;314:488-5000.
 25. Petri M, et.al. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348: 1120-1124.
 26. McCully KS, Ragsdale BC. Production of arteriosclerosis by homocysteinemia. *Am J Pathol* 1970;61:1-8.
 27. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, et.al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355: 517-522.
 28. Willinek WA, Ludwig M, Lennarz M, Höller T and Stumpe KO. High-normal serum homocysteina concentrations are associated with an increased risk of early atherosclerotic carotid artery wall lesions in healthy subjects. *J Hypertens* 2000; 18:425-430.
 29. Total plasma homocysteine in patients with gout. *J Rheumatol* 1999;26:2068.
 30. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et.al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *NEJM* 1997;337:230-236.
 31. Diaz MN, Frei B, Vita JA, and Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *NEJM* 1997;337:408-416.
 32. Stephens NG, et.al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge heart antioxidant study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-86.
 33. Stampfer MJ. et.al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *NEJM* 1993;328:1444-9
 34. Zimmerman J, Menahem F and Eisenberg Shlomo. The effects of prednisone therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins: A prospective study. *Metabolism* 1984;33:521-526.
 35. Stern MP, Kolterman O, et.al. Adrenocortical steroid treatment of rheumatic diseases. *Arch Intern Med* 1973;132: 97-101.
 36. Gimbrone MA. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J pathol* 1999;155:1-5.

37. Alexander R W. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 1995;25:155-161.
38. George J, Harats D, Gilburd B, Levy Y, Langevitz P and Shoenfeld Y. Atherosclerosis-related markers in systemic lupus erythematosus patients: the role of humoral immunity in enhanced atherogenesis. *Lupus* 1999;8:220-226.
39. Haverkate F, Thompson SG, et.al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:426-66.
40. Svenson LG, Lithell H, Hällgren, Selinus and Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. Relativity to inflammatory activity. *Arch Intern Med* 1987;147:1912-1916.
41. Ames PRJ, Alves J, et.al. Fibrinogen in systemic lupus erythematosus: more than an acute phase reactant?. *J Rheumatol* 2000;27:1190-95.
42. Svensons LG, Lithell H, Hällgre R, and Vessby Beng. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. Effects of anti-inflammatory and disease-modifying drug treatment. *Arch Intern Med* 1987; 1917-1920
43. Wallance DJ, et.al. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J of medicine*;89:322-326.
44. Petri M, Lakatta C, Magder L and Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96: 254-259.
45. Spiera H and Rothenberg. Myocardial infarction in four young patients with SLE. *J.Rheum* 1983; 10: 464-66.
46. Homcy, et.al. Ischemic heart disease in systemic lupus erythematosus in the young patient: report of six cases. *Am J Cardiol.* 1982; 49: 478-84.
47. Doherty N. et. al. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am. Heart J* 1985; 110:1257-65.
48. Haider Y. et. al. Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus. Quantifications of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years. *Am J Med* 1981;70:775-81.
49. Petri M. Predictors of atherosclerotic plaque on carotid duplex in SLE. *Am J Rheum* 2000, S247. (abstrac).
50. Salonen JT and Salonen R. Ultrasound B-Mode imaging in observational Studies of atherosclerotics progression. *Circulation* 1993;87 (suppl II-56-II-65).
51. Berland L, Weber T, Carotid. In: McGahan J, Goldberg B, eds. *Diagnostic ultrasound a logical approach*. Philadelphia; Lippincott-Raven,1998:1009-36.
52. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-406.

53. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 143:250-6. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874.
54. Turesson C, Matteson EL. Cardiovascular risk factors, fitness and physical activity in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19:190-196.
55. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med* 2008; 121, S3-S8
56. Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2000;86:495–8.
57. Pessana F, Armentano R, Chirioni G, Mengien JL, Mousseaux E, Simon A. Subclinical Atherosclerosis modeling: integration of coronary artery calcium score to Framingham equation. 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS Minneapolis, Minnesota, USA, Sep 2nd, 2009.
58. Petrano R, Guerci AD, Carr J et al. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *N Eng J Med* 2008; 358 (13), 1336-1345.
59. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, FitzGerald J, Sahakian L, Ragavendra N, Charles-Schoeman C, Watson K, Wong WK, Volkmann E, Chen W, Gorn A, Karpouzas G, Weisman M, Wallace DJ, Hahn B. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 2009;60(8), 2428-2437.