



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**Subclases de HDL y aterosclerosis en pacientes con Lupus
Eritematoso Generalizado**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

P R E S E N T A

DR. GRACILIANO RAMÓN DÍAZ

**ASESOR DE TESIS
DRA. JUANITA ROMERO DÍAZ**



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2013



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. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DR. JORGE ALCOCER VARELA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DRA. JUANITA ROMERO DÍAZ
TUTORA DE TESIS
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Agradezco a Dios por la bendición de la vida.

Agradezco al Dr. Jorge Alcocer y al Dr. Jorge Sánchez por la oportunidad de ingresar al curso de Reumatología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Agradezco a mis padres y hermanos por todo el apoyo que siempre me han brindado. Agradezco a mi esposa Lidia por su amor, paciencia e invaluable apoyo durante todo este tiempo.

Agradezco a todo el personal del Departamento de Inmunología y Reumatología del INCMNSZ por su ejemplo y colaboración.

Agradezco a la Dra. Janette Furuzawa por su amistad, su ejemplo y por todo el apoyo que me ha brindado desde mi estancia en este Departamento.

Agradezco al Dr. Oscar Pérez y a todo su equipo por trabajar en conjunto en este estudio.

Agradezco a la Dra. Juanita Romero por la oportunidad de trabajar con ella en el pasado y actualmente en este proyecto, así como por su ejemplo personal y profesional.

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
JUSTIFICACIÓN	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
FACTORES ÉTICOS	46
RESULTADOS	47
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	52
CONCLUSIONES	60
ANEXOS	61
BIBLIOGRAFÍA	73

RESUMEN

Introducción. Se estima que hasta el 52% de pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) presentan enfermedad coronaria y la aterosclerosis representa el 30% de las causas de mortalidad tardía. Se han demostrado variaciones en los niveles de colesterol en pacientes con LEG relacionado al desarrollo de enfermedad cardiovascular (particularmente descenso en los niveles de colesterol HDL). En la población general se ha mostrado que algunas de las subclases de colesterol HDL representan un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Por tal razón, es importante conocer el papel de éstas en pacientes con LEG y su relación con el desarrollo de aterosclerosis, lo cual permita conocer los mecanismos involucrados en la evolución de la enfermedad, así como implementar medidas terapéuticas para su prevención.

Objetivo: Determinar la distribución de las diferentes subclases de colesterol HDL en pacientes con LEG y su relación con la presencia de calcificación coronaria.

Material y Métodos. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva. Se evaluaron pacientes con LEG de inicio reciente al ingreso a la cohorte, tiempo de seguimiento de 6.4 años al momento de la evaluación por tomografía para identificar calcificación coronaria. Se incluyeron los 10 pacientes identificados con score de calcio >0 (casos). Por cada caso se incluyeron 4 controles con score de calcio=0 pareados por edad, género y tiempo de evolución de la enfermedad (controles). En todos los pacientes se analizaron las características demográficas, factores de riesgo tradicionales para EAC, características de la enfermedad, actividad evaluada por SLEDAI-2k, daño crónico evaluado por SLICC así como tratamiento. Por otra parte, se realizaron mediciones de perfil de lípidos, glucosa, creatinina, PCR, VSG, homocisteína, fibrinógeno, anticuerpos, y determinación de las subclases de colesterol HDL por PAGE en 3 mediciones (basal, intermedia y final). Para el análisis estadístico se empleó el programa estadístico STATA versión 8.

Resultados. De los 50 pacientes evaluados, 5 fueron hombres (10%) y 45 mujeres (90%), con una mediana de edad de 36 años (20-61 años) al momento de la realización de la tomografía coronaria y tiempo de evolución de la enfermedad de 7.4 años (2.7-10.2). No hubo diferencias en las características demográficas, antropométricas y de la enfermedad, así como en comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular en la evaluación basal. Se identificó mayor uso de tratamiento con inmunosupresores como ciclofosfamida ($p=0.024$) y mofetil micofenolato ($p=0.008$) así como menor uso de antimaláricos en los casos ($p=0.004$). Se encontraron mayores niveles de colesterol total, LDL, LP(a), y apo B en los casos en comparación con los controles en la determinación basal ($p=0.01$, 0.04 , 0.03 , 0.01 , respectivamente), sin diferencia en los niveles de colesterol HDL. En el seguimiento se encontró que los casos acumularon mayor daño crónico evaluado por la escala SLICC, mayores niveles de mediadores inflamatorios y uso de estatinas. El análisis de subclases de HDL mostró que los pacientes con calcificación coronaria presentaron disminución de HDL2 (2b) y aumento de HDL3 (3c y 3a).

Conclusiones. Bajas concentraciones de colesterol HDL2 (2b) y/o altas concentraciones de colesterol HDL3 (3c) constituye un factor de riesgo para desarrollo de aterosclerosis en pacientes con LEG.

INTRODUCCIÓN

La dislipidemia se define como la elevación en las cifras de colesterol total, elevación de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), triglicéridos y disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Las infecciones así como los procesos inflamatorios crónicos alteran el metabolismo y causan una variedad de cambios en las concentraciones plasmáticas de los lípidos y las lipoproteínas. ¹

La aterosclerosis es un proceso fisiopatológico multifactorial caracterizado por disfunción endotelial, acumulación excesiva de colesterol derivado de lipoproteínas en la pared arterial, inflamación crónica y producción de matriz extracelular. Este proceso conduce a la inestabilidad y/o ruptura de la placa, formación de trombos, obstrucción del flujo sanguíneo, lo que finalmente ocasiona isquemia en las regiones afectadas. ^{2, 3, 4}

Los cambios en el perfil de lípidos han sido demostrados en muchas enfermedades inflamatorias crónicas (como Artritis Reumatoide (AR), Enfermedad de Behçet (EB), Lupus Eritematoso Generalizado (LEG)), los cuales parecen ser mediados por citocinas. Estos cambios son incremento en las concentraciones de triglicéridos y colesterol total, así como disminución de colesterol HDL. Las enfermedades reumatológicas están asociadas con morbilidad y mortalidad cardiovascular elevadas, debido a aterosclerosis acelerada. Este fenómeno puede ser atribuido a factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis, uso de medicamentos específicos, así como resultado de otros mecanismos autoinmunes e inflamatorios. ⁵

La interacción de varios factores asociados a la enfermedad induce alteraciones específicas en el metabolismo de las lipoproteínas llevando a la dislipidemia, la cual ha sido ampliamente investigada como un importante factor de riesgo tradicional para la aterosclerosis acelerada en diversos estudios epidemiológicos.¹

En población general los niveles bajos de Colesterol HDL representan un factor de riesgo independiente para morbilidad cardiovascular y son asociados con riesgo elevado de infarto del miocardio, evento vascular cerebral, muerte súbita, insuficiencia arterial periférica y reestenosis posterior a angioplastia. Existe una relación inversa entre la concentración plasmática de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y la enfermedad arterial coronaria (EAC).^{4,6}

La incidencia de EAC fue evaluada en el estudio Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) en 19698 personas de 16 a 65 años, encontrándose EAC aterosclerótica en hombres mayores de 40 años. En el análisis de seguimiento a 6 años, que incluyó a 4559 hombres de 40 a 64 años, el 4.07% desarrolló EAC aterosclerótica y el 1.14% fallecieron por EAC aterosclerótica, así mismo, se encontró asociación entre la incidencia de EAC aterosclerótica e HDL-C, demostrando que el colesterol-HDL es un buen predictor de riesgo cardiovascular.³

Las HDL, como el resto de las lipoproteínas son complejos macromoleculares, pseudomicelares, constituidos principalmente por 45-55% de proteínas, 3-5% de colesterol libre, 15-20% de colesterol esterificado, 2-7% de triglicéridos, 26-32% de fosfolípidos. Las apoproteínas constituyen el 50% de las partículas HDL, siendo las principales A-I y A-II. También contienen apo CI, CII, CIII y apo D y además algunas partículas tienen apo E.

Casi el 40% de su contenido lipídico es colesterol y alrededor del 60% son fosfolípidos y escasos triglicéridos. La apo A-I, aparte de su función estructural, es indispensable para el eflujo de colesterol de las células periféricas, la primera etapa del transporte reverso de colesterol (TRC). La apo A-I, desempeña también la función de coenzima de la lecitina: colesterol acil transferasa (LCAT), enzima clave en el TRC. El colesterol HDL participa en muchas funciones ateroprotectoras, destacando su papel en el transporte reverso de colesterol, disminución de la agregación plaquetaria, incremento de la proliferación y migración de células endoteliales, inhibición de la apoptosis de células endoteliales, proliferación de células de músculo liso, producción de moléculas de adhesión inducida por citocinas, así como bloqueo de la oxidación de colesterol LDL.²

Uno de los mecanismos por medio del cual las HDL evitarían la formación de la placa ateromatosa, es el TRC, que se define como el regreso de colesterol proveniente de las células periféricas hacia el hígado para su excreción o reciclaje. Los aceptores primarios (partículas Pre-b1 o HDL3 en menor proporción), captan el colesterol libre excedente de las células periféricas por A) contacto simple con la membrana celular, o B) por medio del receptor SR-B1. La incorporación de colesterol en los aceptores primarios de colesterol y la esterificación del mismo por la LCAT, dan origen a aumentos progresivos del tamaño de la lipoproteína, generando sucesivamente HDL3 y HDL2. El colesterol esterificado puede seguir dos rutas: 1) Por acción de la Proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) es intercambiado por triglicéridos provenientes de las lipoproteínas que contienen apo B, principalmente VLDL e IDL llegando así al hígado para su reciclamiento o excreción, gracias al receptor hepático B/E, o 2) Es eliminado directamente de la lipoproteína por un mecanismo en el que interviene el receptor hepático SR-B1, generando así HDL de menor tamaño capaces de reiniciar el ciclo.⁷

En 1966, Gofman y colaboradores reportaron 38 casos de enfermedad cardíaca isquémica en una población de 1961 hombres con edad promedio de 43.7 años, en un seguimiento a 10 años, destacando una disminución importante de los niveles plasmáticos de colesterol HDL, particularmente en las subclases HDL3 (204 vs 223.6, $p=0.002$) y HDL2 (25.8 vs 38, $p=0.01$), sugiriendo el posible papel del colesterol HDL en el riesgo cardiovascular.⁸

Por otra parte, en un estudio realizado en 10 pacientes con EAC sintomática demostrada por Angiografía coronaria con oclusión $<70\%$ de al menos una arteria coronaria mayor, sin hiperlipidemia, etilismo, Diabetes Mellitus, enfermedad renal, hepática, tiroidea u obesidad, comparado con 10 controles sanos, encontraron que el grupo de pacientes presentó menores niveles de HDL Colesterol, HDL Triglicéridos, HDL proteínas (30 ± 6 vs 49 ± 10 , $p<0.01$; 9 ± 2 vs 15 ± 3 , $p<0.01$; 125 ± 23 vs 288 ± 31 , $p<0.01$; respectivamente), el cual fue más evidente en los niveles de HDL2 (18 ± 6 vs 27 ± 19 , $p<0.005$; 5 ± 2 vs 7.5 ± 2 , $p<0.05$; 36 ± 12 vs 72 ± 2 , $p<0.01$; respectivamente), cuya densidad fue la menor (1.075 gm/ml), lo cual sugiere un papel importante e independiente de HDL (HDL2>HDL3) en la patogenia de la aterosclerosis coronaria.⁹

Los diversos estudios realizados han demostrado gran importancia de los tamaños de lipoproteínas en la patogenia de la aterosclerosis, favoreciendo tanto a las subclases de HDL grandes como pequeñas. En el caso de las HDL grandes se ha demostrado menor proporción en cardiópatas¹⁰ así como asociación con disminución de EAC.¹¹ Por el contrario, las HDL de menor tamaño tienen mayor capacidad antioxidante¹² y están

presentes en situaciones de bajo riesgo cardiovascular. ¹³ Además las HDL pre β 1 son vitales para el mayor eflujo de colesterol. ¹⁴

Se han empleado diversos métodos para separar el colesterol HDL en diversas subclases. Dentro de estos métodos se incluyen ultracentrifugación analítica, precipitación diferencial, inmunoafinidad por cromatografía, gradiente de electroforesis en gel por poliacrilamida (PAGE) asociado a densitometría, resonancia magnética nuclear, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, microscopía electrónica y electroforesis e una o dos dimensiones. La importancia de esta separación por subclases radica en conocer si el perfil de subpoblaciones de colesterol HDL es diferente en los pacientes con relación a controles sanos, como se ha postulado en algunos estudios, y de esta manera saber si las subclases de colesterol HDL difieren en sus propiedades contra el desarrollo de aterogénesis. ^{11, 14-19}

La existencia de métodos para la estimación de subclases e HDL evalúan al menos uno e sus componentes, como contenido de lípidos HDL, proteínas, etc. Debido a que las partículas HDL pequeñas son ricas en proteínas y pobres en lípidos, y las partículas grandes son todo lo contrario, la proporción relativa de subclases de HDL es dependiente del componente determinado para la cuantificación. La amplia variedad de métodos usados para determinar las subclases de HDL puede explicar, al menos en una parte, la aparente controversia concerniente a cual es la fracción de HDL más antiaterogénica. Por lo anterior, métodos como el PAGE permiten realizar tinción para proteínas en la misma línea de electroforesis. En este sentido, en un estudio mexicano realizado en 120 personas entre 18 y 85 años, sin antecedentes personales o familiares de Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 o 2, pancreatitis, Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), angina de

pecho, EAC, tabaquismo <5 cigarrillos/día, Índice de Masa Corporal <32 kg/m², colesterol total <200 mg/dl, triglicéridos <200 mg/dl y pruebas de función hepática, renal y tiroidea normales, encontraron que la subclase de HDL3 fue predominante vs HDL2 al realizar la determinación por lípidos (56.9% vs 43%); por su parte, la subclase HDL2 fue mayor vs HDL3 al realizar la determinación por proteínas (62.2% vs 39.3%). Además, se establecieron 3 subclases de HDL3 y 2 subclases de HDL2, en base a su tamaño en nm, de la siguiente manera: HDL3c 7.94-8.45, HDL3b 8.45-8.98, HDL3a 8.98-9.94, HDL2a 9.94-10.58, HDL2b 10.58-13.59.²⁰

Existe controversia acerca del papel de estas moléculas con relación a la EAC, ya que algunos estudios han mostrado que las moléculas HDL2 y HDL3 son responsables de la inversión entre los niveles de colesterol HDL y EAC, sin embargo, otros estudios han mostrado que tanto HDL2 como HDL3 son protectores.^{1, 21, 22}

En un estudio realizado en 36 pacientes con EB vs 36 controles sanos se encontraron niveles significativamente disminuidos de HDL (0.88 vs 1.53 mmol/l, $p < 10^{-6}$) y particularmente HDL2 (0.35 vs 0.66 mmol/L, $p = 0.03$) así como incremento en los niveles de HDL3 (66.5% vs 54%, $p = 0.03$), determinado por electroforesis en gel de poliacrilamida. El descenso de los niveles de partículas de tamaño grande como HDL2 (8.77-12.93 nm) y el incremento en los niveles de partículas pequeñas como HDL3 (7.2-8.77 nm) ha sido reportado en otras enfermedades inflamatorias crónicas y en pacientes con EAC.²³

El Lupus Eritematoso es considerado el prototipo de las enfermedades autoinmunes, caracterizado por 2 variantes clínicas: la cutánea (LEC) y la generalizada (LEG), la cuales comprometen diversos órganos o sistemas y tienen una amplia gama de

manifestaciones. Existe evidencia de que niveles bajos de colesterol HDL son un factor de riesgo para la incidencia de EAC junto con niveles elevados de colesterol LDL y triglicéridos. Por tal razón, se considera que niveles elevados de colesterol HDL representa un factor protector contra la aterosclerosis, sin embargo, se ha hecho énfasis en la heterogeneidad del colesterol HDL y sus subclases. La molécula HDL3 es pequeña, pobre en lípidos y promueve la eliminación de colesterol *in vitro*, por su parte, la molécula HDL2 es grande, rica en esterol y participa en la producción de esteroide a partir de colesterol.²²

En este sentido, en un estudio realizado en pacientes con LEC se encontró un riesgo elevado de aterosclerosis favorecido por la disminución de ambas subclases.²²

La prevalencia de EAC en LEG ha sido estimada desde 6-10% hasta 25 al 52% y la incidencia es aproximadamente de 1.2-1.5% por año. Las mujeres con LEG tienen 5-6 veces mayor riesgo de EAC, más aún, en aquellas con edades de 35-44 años el riesgo se eleva 52 veces más.²⁴⁻²⁷

La aterosclerosis contribuye con el 30% de las muertes en pacientes con LEG y alrededor de 30% de los pacientes con LEG tienen aterosclerosis subclínica. La patogénesis de la enfermedad vascular aterosclerótica no puede ser atribuida solamente al incremento de los factores de riesgo de, ya que otros factores como la terapia con esteroides y la actividad de la enfermedad contribuyen al desarrollo de aterosclerosis prematura.^{2, 24, 28, 29}

JUSTIFICACIÓN

Se estima que hasta el 52% de pacientes con LEG presentan enfermedad coronaria y la aterosclerosis contribuye con el 30% de las causas de mortalidad tardía. Por estudios realizados en población general, se ha mostrado que algunas de las subclases de colesterol HDL representan un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Por tal razón, es importante conocer el papel de éstas en pacientes con LEG y su relación con el desarrollo de aterosclerosis, lo cual permita conocer los mecanismos involucrados en la evolución de la enfermedad, así como implementar medidas terapéuticas para su prevención.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades reumatológicas están asociadas con morbilidad y mortalidad cardiovascular elevadas por aterosclerosis prematura.

Por otra parte, en el desarrollo de EAC, se han encontrado variaciones en los niveles de colesterol, destacando, elevación de colesterol LDL y disminución de los niveles de colesterol HDL, sin embargo, no se ha determinado el papel fisiopatológico de las diferentes subclases de colesterol HDL. Algunos estudios en población general y en algunas enfermedades reumatológicas, han mostrado que algunas de las subclases de colesterol HDL representan un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, no existiendo algún estudio en LEG.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe alguna asociación entre los niveles de las subclases de colesterol HDL y la presencia o ausencia de calcificación coronaria en pacientes con LEG?

HIPÓTESIS

Los niveles de las subclases de colesterol HDL son diferentes en lo pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la distribución de las diferentes subclases de colesterol HDL en pacientes con LEG y su asociación con la presencia de calcificación coronaria.

ESPECIFICOS

Determinar si existe variación longitudinal en la concentración de las subclases de HDL.

Evaluar la relación entre las diferentes subclases de colesterol HDL de pacientes con LEG y el desarrollo de aterosclerosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva.

Sujetos

Descripción de la cohorte

En octubre de 1999, en el Departamento de inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, 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, con el objetivo de realizar una evaluación prospectiva de factores de riesgo para aterosclerosis en pacientes con LEG. A partir de su ingreso, todos ellos han sido evaluados por 2 reumatólogos (JSG, JRD). Las evaluaciones consistieron en una revisión basal en la que se recabaron antecedentes familiares y personales de enfermedad cardiovascular, factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular, somatometría, datos demográficos, características clínicas de la enfermedad y se obtuvo 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 acudieron a consulta externa de Reumatología para ser evaluados, se recabó información clínica como actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K, Mex-SLEDAI), y tratamiento empleado. Asimismo, de manera anual se realizaron evaluaciones para

actualizar la información demográfica, somatometría, criterios y daño acumulados del lupus, y nuevos eventos familiares y personales de enfermedad cardiovascular.

En una evaluación transversal se incluyeron 139 pacientes de la cohorte a los cuales se les realizó TAC de arterias coronarias. De estos, 10 pacientes presentaron calcificación y el resto (n=129) fueron negativos para calcificación coronaria.³⁰ Para fines de este estudio, se incluyeron a los 10 pacientes con calcificación coronaria (casos) y se eligieron 40 pacientes sin calcificación coronaria (controles) pareados por edad, género y tiempo de evolución de la enfermedad en una relación 4:1.

En todos los pacientes se analizaron las características demográficas, factores de riesgo tradicionales para EAC (tabaquismo, HAS, glucosa, fibrinógeno, homocisteína, hsPCR), características de la enfermedad, actividad evaluada por SLEDAI-2k, daño crónico evaluado por SLICC y tratamiento. Por otra parte, se realizaron mediciones de perfil de lípidos, incluyendo Lp(a), apo B y las subclases de colesterol HDL (HDL3c, HDL3b, HDL3a, HDL2a y HDL2b), creatinina, velocidad de sedimentación globular, en 3 mediciones (basal, intermedia y final).

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, con presencia de calcificación coronaria, documentada por TAC de arterias coronarias.

Definición de control

Pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado de reciente diagnóstico (≤ 1 año) con ≥ 4 criterios de Lupus (ACR) incluidos y seguidos en la cohorte, sin calcificación coronaria, documentada por TAC de arterias coronarias pareados por edad, género y tiempo de evolución de lupus.

Variables

Independiente: Subclases de colesterol HDL y aterosclerosis.

Subclases de HDL

Definición conceptual: Cada uno de los subgrupos en los que se divide un total o una fracción.

Definición operativa: Tipo de colesterol HDL manifestado por la proporción relativa de su contenido de proteínas y/o colesterol, expresado en los siguientes intervalos de tamaño: HDL3c 7.94-8.45 nm; HDL3b 8.45-8.98 nm; HDL3a 8.98-9.94 nm; HDL2a 9.94-10.58 nm, y HDL2b 10.58-13.59 nm.

Tipo de variable: Nominal.

Unidad: 0=HDL3c, 1=HDL3b, 2=HDL3a, 3=HDL2a, 4=HDL2b.

Aterosclerosis

Definición conceptual: Proceso fisiopatológico multifactorial caracterizado por disfunción endotelial, acumulación excesiva de colesterol derivado de lipoproteínas en la pared arterial, inflamación crónica y producción de matriz extracelular, que conduce a la inestabilidad y/o ruptura de la placa, formación de trombos, obstrucción del flujo sanguíneo, lo que finalmente ocasiona isquemia en las regiones afectadas.

Definición operativa: Presencia de calcificación coronaria evaluado mediante TAC de arterias coronarias.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Dependiente: Factores que afectan en el desenlace de la aterosclerosis en pacientes con LEG.

Edad

Definición conceptual: Estado de desarrollo corporal semejante a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica.

Definición operativa: Edad consignada en el expediente y/o referida por el paciente.

- Edad al diagnóstico: Edad presente al cumplimiento de 4 o más criterios de clasificación de LEG.
- Edad al ingreso: Edad presente al ser admitido a la cohorte de estudio.
- Edad Screening: Edad presente al momento de realizarse la TAC de arterias coronarias.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

SLEDAI-2k (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)

Definición conceptual: El SLEDAI consiste entonces en 24 variables agrupadas en 9 sistemas orgánicos de tal forma que, a los potencialmente mortales (compromiso del SNC, vasculitis, renal), se les asigna un peso específico mayor. La puntuación máxima teórica es de 105 puntos, su utilidad más importante es en el seguimiento longitudinal de los pacientes para detectar variaciones. El SLEDAI-2K es un nuevo índice de medición del LEG a partir de una modificación del SLEDAI. Su objetivo es investigar, en la consulta o visita médica la actividad persistente en aquellos descriptores que previamente sólo habían considerado las expresiones clínicas nuevas o recurrentes.

Definición operativa: Escala que permite valorar la actividad de LEG en los últimos 10 días, al momento de la evaluación.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= inactiva, 1= activa.

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus

Definición conceptual: Se trata de un índice que evalúa el daño irreversible producido en 9 órganos distintos desde el diagnóstico de LEG.

Definición operativa: Daño ocurrido desde el diagnóstico de LEG. Cada lesión debe ser evaluada si el daño está presente al menos durante 6 meses. Por definición el daño debe ser irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria. No se puede puntuar la misma lesión 2 veces. Rango 0-50.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Puntuación de riesgo de Framingham

Definición conceptual: Es una regla de predicción clínica para predecir eventos cardiacos.

Definición operativa: Estimaciones de riesgo de sufrir enfermedad coronaria a los 10 años, expresada en porcentaje.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Duración de LEG

Definición conceptual: Tiempo que transcurre entre el comienzo y el fin de un proceso.

Definición operativa: Tiempo desde el diagnóstico de LEG hasta el momento de la evaluación final de estudio.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Tiempo de seguimiento

Definición conceptual: Magnitud física que permite ordenar la secuencia de los sucesos, estableciendo un pasado, un presente y un futuro. Cada uno de los actos sucesivos en que se divide la ejecución de algo.

Definición operativa: Tiempo de valoración del paciente desde el diagnóstico de LEG hasta el momento de la evaluación final del estudio.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Género

Definición conceptual: Clasificación en hombre o mujer basada en numerosos criterios, entre ellos las características anatómicas y cromosómicas.

Definición operativa: Género consignado en el expediente y/o manifestado por fenotipo al momento de la entrevista.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= hombre, 1= mujer.

Educación

Definición conceptual: Instrucción por medio de la acción docente.

Definición operativa: Tiempo de enseñanza recibida, expresada en años.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Índice de Masa Corporal

Definición conceptual: Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo ideada por el estadístico belga L. A. J. Quetelet, por lo que también se conoce como índice de Quetelet.

Definición operativa: Estimación del peso ideal de una persona en función de su tamaño y peso, expresado en kg/m^2 .

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Cintura

Definición conceptual: Parte más estrecha del cuerpo humano, por encima de las caderas.

Definición operativa: Tamaño de la circunferencia de la parte más estrecha del tronco de una persona para determinar obesidad, expresada en centímetros.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Tensión Arterial Sistólica

Definición conceptual: Presión máxima ejercida cuando el corazón se contrae.

Definición operativa: Número superior de la lectura de la presión arterial, expresada en milímetros de mercurio (mm/Hg).

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Tensión Arterial Diastólica

Definición conceptual: Presión en las arterias cuando el corazón se encuentra en reposo.

Definición operativa: Número inferior de la lectura de la presión arterial, expresada en milímetros de mercurio (mm/Hg).

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Tabaquismo

Definición conceptual: Intoxicación crónica producida por el abuso del tabaco.

Definición operativa: Uso pasado, actual o en algún momento de cualquier forma de tabaco.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Hipertensión Arterial Sistémica

Definición conceptual: Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias.

Definición operativa: Cifras de tensión arterial >140/90 mm/Hg.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Diabetes Mellitus

Definición conceptual: Enfermedad metabólica producida por deficiencias en la cantidad o en la utilización de la insulina, lo que produce un exceso de glucosa en la sangre.

Definición operativa: Síntomas clásicos de la enfermedad (Poliuria, Polidipsia, Polifagia y Pérdida de peso) más una toma sanguínea casual o al azar con cifras ≥ 200 mg/dl; medición de glucosa en plasma en ayuno ≥ 126 mg/dl; curva de tolerancia a la glucosa con cifras ≥ 200 mg/dl o hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Hipotiroidismo

Definición conceptual: Disminución de los niveles de hormonas tiroideas en el plasma sanguíneo y consecuentemente en el cuerpo, que puede ser asintomática u ocasionar múltiples síntomas y signos de diversa intensidad en todo el organismo.

Definición operativa: Elevación de TSH; T4 y T3 disminuidas.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Dislipidemia

Definición conceptual: Condición patológica cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre.

Definición operativa: Niveles de colesterol total >200 mg/dl, triglicéridos >150 mg/dl y/o uso de fármacos para su control (estatinas, fibratos, etc.).

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Anticonceptivos orales

Definición conceptual: Fármaco administrado vía oral para evitar el embarazo.

Definición operativa: Medicamento oral administrado a lo largo del seguimiento para evitar embarazo.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Prednisona

Definición conceptual: Fármaco corticosteroide sintético que tiene principalmente un efecto glucocorticoide.

Definición operativa: Corticosteroide usado como tratamiento de la enfermedad reumatológica diagnosticada.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Dosis acumulada de Prednisona

Definición conceptual: Es la cantidad total de un medicamento (en este caso prednisona) que se administra a un paciente en un tiempo determinado.

Definición operativa: Dosis total administrada de prednisona a lo largo del seguimiento expresada en gramos.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Números arábigos 1, 2, 3, etc.

Duración de Prednisona

Definición conceptual: Tiempo que transcurre entre el comienzo y el fin de un proceso.

Definición operativa: Tiempo de administración de prednisona desde el diagnóstico de LEG hasta el momento de la evaluación final de estudio.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Números arábigos 1, 2, 3, etc.

Inmunosupresor

Definición conceptual: Fármaco capaz de suprimir la respuesta inmunológica a un estímulo antigénico ya sea producido por un antígeno externo o interno.

Definición operativa: Fármaco como Ciclofosfamida, Mofetil micofenolato, Azatioprina y/o Metotrexate usado como tratamiento de LEG.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Antimalárico

Definición conceptual: Son un grupo de medicamentos (también llamados antipalúdicos) que se han usado clásicamente para tratar el paludismo o malaria. Algunos antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) han mostrado ser útiles en el tratamiento de algunas enfermedades.

Definición operativa: Administración de cloroquina e hidroxicloroquina.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Duración de antimalárico

Definición conceptual: Tiempo que transcurre entre el comienzo y el fin de un proceso.

Definición operativa: Tiempo de administración de antimalárico desde el diagnóstico de LEG hasta el momento de la evaluación final de estudio.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Números arábigos 1, 2, 3, etc.

Estatina

Definición conceptual: Es un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) usado para disminuir el colesterol en sus distintas formas.

Definición operativa: Administración de algún tipo de estatina a lo largo del seguimiento.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Fibratos

Definición conceptual: Sustancia química derivadas del ácido fíbrico (ácido clorofenoxiisobutírico) utilizado para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

Definición operativa: Administración de algún tipo de fibrato a lo largo del seguimiento.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Aspirina (Ácido acetilsalicílico)

Definición conceptual: Es un fármaco de la familia de los salicilatos, usado frecuentemente como antiinflamatorio, analgésico, para el alivio del dolor leve y moderado, antipirético y antiagregante plaquetario indicado para personas con riesgo de formación de trombos sanguíneos, principalmente individuos que ya han tenido un infarto agudo de miocardio.

Definición operativa: Administración de aspirina a lo largo del seguimiento.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= no, 1= si.

Angor

Definición conceptual: Dolor generalmente de carácter opresivo, localizado en el área retroesternal, ocasionado por insuficiente aporte de sangre a las células del músculo del corazón.

Definición operativa: Presencia de dolor torácico opresivo de corta duración que desde el esternón se extiende ordinariamente por el hombro, brazo, antebrazo y mano izquierdos.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Claudicación Intermitente

Definición conceptual: Dolor en los grupos musculares distales a una obstrucción arterial crónica, generalmente en miembros inferiores, y que se desencadena por el ejercicio y desaparece en reposo.

Definición operativa: Dolor en extremidades ocasionado por actividad física que mejora con el reposo.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Ataque isquémico transitorio (AIT)

Definición conceptual: Episodio de disfunción encefálica focal y temporal de origen isquémico y de inicio agudo, de menos de 24 horas de duración.

Definición operativa: Síntomas similares a un evento cerebrovascular hasta por 24 horas, pero en la mayoría de los casos entre 1 y 2 horas.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Infarto Agudo del Miocardio (IAM)

Definición conceptual: Riego sanguíneo insuficiente, con daño tisular, en una parte del corazón, producido por una obstrucción en una de las arterias coronarias, frecuentemente por ruptura de una placa de ateroma vulnerable.

Definición operativa: Electrocardiograma (ECG) anormal definitivo, síntomas típicos o atípicos con probable alteración en ECG y enzimas anormales, síntomas típicos y enzimas anormales, inspección macroscópica compatible con IAM y/o oclusión coronaria reciente observada en necropsia.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Evento Vascular Cerebral (EVC)

Definición conceptual: Síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y/o signos correspondientes usualmente a afección neurológica focal, y que persiste más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular.

Definición operativa: Alteración neurológica que se caracteriza por aparición brusca, generalmente sin aviso, con síntomas de 24 horas o más, causando secuelas y muerte.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Eritema malar

Definición conceptual: Enrojecimiento de la región malar condicionado por una inflamación debida a un exceso de riego sanguíneo mediante vasodilatación.

Definición operativa: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Eritema discoide

Definición conceptual: Es un trastorno crónico y recurrente de la piel donde aparecen máculas y placas con eritema, escamas, etc.

Definición operativa: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Ulceras orales

Definición conceptual: Dolorosas lesiones que se forman en las paredes internas de boca, paladar, mejillas y encías a causa de infecciones por virus, hongos o bacterias, heridas, golpes y uso de aparatos de ortodoncia.

Definición operativa: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Serositis

Definición conceptual: Inflamación de una membrana serosa como la pleura, el pericardio, el peritoneo o la membrana vaginal del testículo.

Definición operativa: Pleuritis: Claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien, Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Artritis

Definición conceptual: Inflamación de las articulaciones, que se caracteriza por dolor y tumefacción.

Definición operativa: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Fotosensibilidad

Definición conceptual: Factor medioambiental confirmado en el LES que se refiere a la presencia de nuevas lesiones cutáneas, o la exacerbación de antiguas lesiones, o la extensión de las mismas desde zonas expuestas hacia las regiones cubiertas y la aparición o agudización de lesiones sistémicas. Todo esto posterior a la exposición a los rayos solares o ultravioleta.

Definición operativa: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Renal

Definición conceptual: Algún grado de lesión renal durante el curso de la enfermedad.

Definición operativa: Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ si no se ha cuantificado, o Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Neurológico

Definición conceptual: Algún grado de lesión neurológica durante el curso de la enfermedad.

Definición operativa: Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Hematológico

Definición conceptual: Algún grado de lesión hematológica durante el curso de la enfermedad.

Definición operativa: a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o Leucopenia: menos de 4.000/mm³ en dos o en más ocasiones, Linfopenia: menos de 1.500/mm³ en dos o más ocasiones, o Trombocitopenia: menos de 100.000/mm³ en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Inmunológico

Definición conceptual: Presencia de numerosos anticuerpos contra constituyentes celulares.

Definición operativa: Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm, o Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolípidos (AFL) basado en: 1. Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolopina IgG o IgM, 2. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o 3. Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de *Treponema.pallidum* o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Anticuerpos antinucleares (ANA)

Definición conceptual: Autoanticuerpo que reacciona con el material nuclear.

Definición operativa: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Vasculitis

Definición conceptual: Proceso inflamatorio de los vasos sanguíneos característico de ciertas enfermedades sistémicas o producido por una reacción alérgica.

Definición operativa: Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Livedo Reticularis

Definición conceptual: Proceso vasoespástico acentuado por la exposición al frío, que se manifiesta por un moteado azul-rojizo característico, con un aspecto típico en “red de pesca”, que afecta a toda la pierna y con menos frecuencia a los brazos.

Definición operativa: Presencia de livedo durante la revisión física.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Síndrome Nefrótico

Definición conceptual: Es un trastorno renal causado por un conjunto de enfermedades, caracterizado por aumento en la permeabilidad de la pared capilar de los glomérulos renales que conlleva a la presencia de proteinuria, hipoalbuminemia, ascitis y en algunos casos, edema e hiperlipidemia y una predisposición para la coagulación.

Definición operativa: Proteinuria <3 gramos al día, edema e incremento en las cifras de TA.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Anticuerpos anti-DNA

Definición conceptual: Anticuerpos que reaccionan con el DNA nativo.

Definición operativa: Positividad para anti-DNA en la evaluación basal.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Anticuerpos anti-Smith (anti-Sm)

Definición conceptual: Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en medio isotónico.

Definición operativa: Positividad para anti-Sm en la evaluación basal.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Anticuerpos anti Ribonucleoproteínas (anti-RNP)

Definición conceptual: Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en medio isotónico.

Definición operativa: Positividad para anti-RNP en la evaluación basal.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Anticuerpos anti-SSA (Ro)

Definición conceptual: Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en medio isotónico.

Definición operativa: Positividad para anti-SSA en la evaluación basal.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Anticuerpos anti-SSB (La)

Definición conceptual: Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en medio isotónico.

Definición operativa: Positividad para anti-SSB en la evaluación basal.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Anticoagulante lúpico (LAC)

Definición conceptual: Anticuerpo específico para las fosfolipoproteínas o componentes lipídicos de los factores de la coagulación que se encuentra en pacientes con LEG.

Produce un aumento del tiempo de tromboplastina parcial y se asocia con trombosis arterial o venosa, pérdida fetal y trombocitopenia.

Definición operativa: Presencia de LAC en la evaluación basal.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Anticuerpos anticardiolipinas (ACL)

Definición conceptual: Proteínas que fijan a la cardiolipina (fosfolípidos de la membrana interna de la mitocondria).

Definición operativa: Positividad para ACL en la evaluación basal.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Anticuerpos anti β 2 glucoproteínas (anti β 2GP)

Definición conceptual: Proteínas plasmáticas, generalmente con alguna función en el sistema de coagulación y con afinidad por moléculas aniónicas, principalmente fosfolípidos.

Definición operativa: Positividad para anti β 2GP en la evaluación basal.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Unidad: 0= negativo, 1= positivo.

Colesterol total

Definición conceptual: Alcohol esteroideo cristalino liposoluble presente en aceites y grasas animales, que está ampliamente distribuido por todo el organismo, especialmente

en la bilis, sangre, tejido cerebral, hígado, riñones, glándulas suprarrenales y vainas de mielina de las fibras nerviosas. Facilita la absorción y el transporte de los ácidos grasos y actúa como precursor en la síntesis de vitamina D en la superficie de la piel así como en la síntesis de diversas hormonas esteroideas. La elevación de la concentración de colesterol sérico puede estar asociada a la patogénesis de la aterosclerosis.

Definición operativa: Niveles de colesterol total medidos en 3 determinaciones (basal, intermedio y al final de estudio), expresado en mg/dl.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Colesterol LDL

Definición conceptual: Proteína plasmática que contiene proporcionalmente más colesterol y triglicéridos que proteínas. Procede en parte, si no totalmente, de la metabolización intravascular de las lipoproteínas de muy baja densidad.

Definición operativa: Niveles de colesterol LDL medidos en 3 determinaciones (basal, intermedio y al final de estudio), expresado en mg/dl.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Colesterol HDL

Definición conceptual: Proteína plasmática que contiene aproximadamente un 50% de proteínas (apoproteína) con colesterol y triglicéridos. Puede servir para estabilizar las lipoproteínas de muy baja densidad y está involucrada en el transporte del colesterol y de otros lípidos desde el plasma a los tejidos.

Definición operativa: Niveles de colesterol HDL medidos en 3 determinaciones (basal, intermedio y al final de estudio), expresado en mg/dl.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Triglicéridos

Definición conceptual: Compuesto formado por un ácido graso y glicerol. Se sintetizan a partir de la mayoría de las grasas animales y vegetales y son los principales lípidos de la sangre, en los que circulan, unidos a proteínas, formando las lipoproteínas de alta y baja densidad.

Definición operativa: Niveles de triglicéridos medidos en 3 determinaciones (basal, intermedio y al final de estudio), expresado en mg/dl.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Glucosa

Definición conceptual: Azúcar simple presente en determinados alimentos, especialmente en frutas, siendo la fuente principal de energía en los líquidos corporales humanos y animales.

Definición operativa: Niveles de glucosa medidos en 3 determinaciones (basal, intermedio y al final de estudio), expresado en mg/dl.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Proteína C Reactiva (PCR)

Definición conceptual: Proteína que no se detecta habitualmente en el suero pero que está presente en muchas enfermedades inflamatorias agudas y con necrosis. La PCR aparece en el suero a las 24-48 horas de iniciarse el proceso inflamatorio.

Definición operativa: Niveles de PCR medidos en 3 determinaciones (basal, intermedio y al final de estudio), expresado en mg/l.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Fibrinógeno

Definición conceptual: Proteína plasmática esencial para el proceso de coagulación de la sangre que se convierte en fibrina por acción de la trombina en presencia de iones calcio.

Definición operativa: Niveles de fibrinógeno medidos en 3 determinaciones (basal, intermedio y al final de estudio), expresado en mg/dl.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Homocisteína

Definición conceptual: Aminoácido que contiene azufre y es un homólogo de la cisteína, producido en la desmetilación de la metionina. También es un producto intermedio en la biosíntesis de cisteína a partir de L-cistationina en la degradación de las proteínas. Los niveles altos de homocisteína se asocian con un aumento de riesgo de trastornos cardiovasculares de la colágena, particularmente el EVC tromboembólico.

Definición operativa: Niveles de homocisteína medidos en 3 determinaciones (basal, intermedio y al final de estudio), expresado en $\mu\text{mol/l}$.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Creatinina

Definición conceptual: Sustancia generada a partir del metabolismo de la creatina, presente normalmente en la sangre, en la orina y en el tejido muscular.

Definición operativa: Niveles de creatinina medidos en 3 determinaciones (basal, intermedio y al final de estudio), expresado en mg/dl.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

Definición conceptual: Velocidad a la que los eritrocitos se sedimentan en un tubo de sangre no coagulada, expresada en milímetros por hora. La sangre se toma con un anticoagulante y se deja sedimentar en una columna de vidrio calibrada.

Definición operativa: Niveles de VSG medidos en 3 determinaciones (basal, intermedio y al final de estudio), expresado en mm/H.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Lipoproteína A (Lp(a))

Definición conceptual: Es una proteína plasmática cuya estructura semeja a las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La diferencia esencial entre la Lp(a) y las LDL es la presencia de una molécula adicional de apolipoproteína(a) (apo(a)), parecida al plasminógeno, unida covalentemente a la apo B-100 por medio de enlaces disulfuro. Debido a su homología con el plasminógeno, la Lp(a) compite por los sitios de unión en la molécula y las células, por lo tanto, puede interferir con la fibrinólisis y acentuar el riesgo trombótico.

Definición operativa: Expresión de proteína expresada en mg/dl, considerándose positiva con niveles mayores de 30 mg/dl.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Apolipoproteína B (ApoB)

Definición conceptual: Es el principal componente polipeptídico de las lipoproteínas LDL, y casi la mitad de las mismas de las VLDL. La ApoB100 se sintetiza en el hígado y son el mecanismo de transporte de colesterol endógeno más importante. La Apo B100 tiene afinidad por el receptor de la LDL situado en la superficie celular, y es la principal causante del depósito de colesterol en las células.

Definición operativa: Expresión de proteína expresada en mg/dl, considerándose positiva con niveles mayores de 130 mg/dl.

Tipo de variable: Escalar.

Unidad: Numero arábigos 1, 2, 3, etc.

Criterios de inclusión

Pacientes con Lupus de reciente diagnóstico pertenecientes a la Cohorte y que participaron en el estudio de Calcificación Coronaria por Tomografía.

Criterios de exclusión

Que no se cuente con suero suficiente para la determinación de las subclases de HDL.

Descripción de la maniobra

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 practicó 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. 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.³¹ Por cada sujeto, se determinó la suma de la calcificación medida en todas las lesiones arteriales.

Determinaciones de las subclases de colesterol HDL

Aislamiento de HDL

Las HDLs fueron separadas por ultracentrifugación en una centrífuga Beckman optima TLX a 110,000 rpm en tubos de policarbonato de 3.2 ml como se describió previamente.³²

Las lipoproteínas que contienen apo B (densidad <1.063 mg/dl) fueron obtenidas después de 2.16 horas, mientras que HDL total (1.063 < densidad < 1.21 g/ml fueron tomadas a las 2.5 horas. Bajo estas condiciones, 80 a 85% de apo A-I plasmática total fue recogida de la fracción HDL sin contaminación de apo-B. Las HDLs se dializaron contra una solución amortiguadora Tris 0.09 M/ácido bórico 0.08 M/EDTA 3mM, pH 8.4 (TBE).

Tinción enzimática de colesterol en gel de poliacrilamida

Las HDLs fueron separadas por su diámetro hidrodinámico a través de electroforesis en gradiente 3-30% de gel de poliacrilamida en condiciones no desnaturizantes, de 8.7 x 10 x 0.15 cm. usando TBE durante 24 horas a 170 V. Veinticinco microgramos de muestra de proteína de HDL, correspondiendo aproximadamente a 10 µg de colesterol, fueron depositados por pozo. Los geles fueron teñidos para colesterol usando una mezcla enzimática de esterasa de colesterol, oxidasa de colesterol y peroxidasa en una concentración final de 0.075 U/ml, 0.05 U/ml y 0.25 U/ml, respectivamente, en una solución amortiguadora NaCl 150 mM, Na₂HPO₄ 8.6 mM, NaH₂PO₄ 1.4 mM, pH 7.4 (PBS). La mezcla de reacción también incluyó colato de sodio 3 mM, Triton 100x 0.1%, MTT 0.4 mM y PMS 0.6 mM. En una primera serie de experimentos, se sumergieron directamente los geles de electroforesis en la mezcla de reacción. Con el fin de mejorar la tinción de colesterol, se añadió agar Noble al 1.0% o carboximetilcelulosa al 1.4% como agentes viscosantes a la mezcla de reacción. Para el agar Noble, se calentaron 100 mg en 10 ml de la reacción amortiguadora hasta la disolución, se enfrió a aproximadamente 40°C y, a continuación se añadieron las enzimas. Los geles de electroforesis se mantuvieron en contacto con la mezcla de reacción que contenía el agente viscosante durante 1 hora a 37°C en la oscuridad. Al final del tiempo de incubación, la mezcla de reacción se retiró y los geles se lavaron suavemente en PBS para eliminar cualquier residuo restante de agar o carboximetilcelulosa. Los geles de electroforesis se escanearon a continuación en un densitómetro BioRad GS-670 (exploración 1), desteñidos con metanol: ácido acético: agua 05:02:13, y nuevamente desteñidos para las proteínas con Coomassie R-250. Posteriormente, los geles se analizan de nuevo (análisis 2). Las proporciones relativas de cada subclase de HDL

determinado por la proteína se estimó por análisis de densitometría óptica de la exploración 2, utilizando como referencia las proteínas globulares (tiroglobulina, 17 nm; ferritina, 12.2 nm; deshidrogenasa de lactato, 8.2 nm, y albúmina, 7.1 nm; kit de calibración de alto peso molecular, Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, Reino Unido) que se ejecutan en el mismo gel. La proporción relativa de cada subclase de HDL se expresó como el porcentaje del área de HDL total bajo la curva, integrado a partir de 7.94 a 13.59 nm. La proporción relativa de las subclases de HDL por su contenido en colesterol se determinó en la exploración 1 utilizando las distancias de migración de las proteínas globulares de referencia obtenidos a partir de la exploración 2. Teniendo en cuenta que el área bajo la curva en el densitograma representa el 100% del colesterol de las HDL, la concentración plasmática de colesterol de cada subclase de HDL se estimó como sigue: $HDL_n-C = (HDL_n\% \text{ determinado por el colesterol} \times HDLC) / 100$, donde n representa la subclase de HDL, y el HDL-C es la concentración plasmática de colesterol HDL. Para la clasificación de las subclases de HDL, se consideraron los siguientes intervalos de tamaño: HDL3c 7.94-8.45 nm; HDL3b 8.45-8.98 nm; HDL3a 8.98-9.94 nm; HDL2a 9.94-10.58 nm, y HDL2b 10.58-13.59 nm. ³³

Análisis de la homogeneidad de la reacción enzimática

Con el fin de determinar si la reacción enzimática es homogénea a lo largo del gel de gradiente de poliacrilamida, se utilizó el colesterol HDL marcado con [³H] como se ha descrito previamente. ³³ Por este procedimiento, el 90% del colesterol radiactivo dentro de la HDL fue esterificado, mientras que el restante 10% se mantuvo como colesterol libre. Las HDL radiomarcadas fueron separados por electroforesis como se ha descrito

anteriormente, como consecuencia, el marcador radiactivo se distribuyó a lo largo de toda la muestra en el carril de electroforesis. Después del tiempo de migración, se monitorizó la conversión de ésteres de colesterol y colesterol libre a colestenoa en las secciones del gel correspondiente a las subclases de HDL. Para este propósito, los geles de poliacrilamida se tiñeron para el colesterol mediante la mezcla enzimática y fueron escaneados. Las secciones correspondientes a las diferentes subclases de HDL se cortaron, los lípidos se extrajeron con cloroformo:metanol 2:1, el disolvente orgánico se evaporó bajo una corriente de nitrógeno, y la muestra se resuspendió en 75 µL de tolueno. Colestenona, ésteres de colesterol y colesterol libre se separaron por cromatografía en capa fina en placas de gel de sílice (Sigma Aldrich) usando éter de petróleo:éter etílico:ácido acético 90:10:5 como fase móvil. Las manchas se identificaron utilizando 5-colestenoa-3-uno frío ($R_f = 0.07$), palmitato de colestero ($R_f = 0.71$) y colesterol ($R_f = 0.20$) como estándares, se rasó de la placa, y se contó la radiactividad en un líquido analizador de centelleo (TRI-CARB 2200CA, Packard). La tasa de conversión de colesterol a colestenoa se calculó dividiendo la radiactividad contada de la mancha de colestenoa mediante la adición de la radiactividad correspondiente a colestenoa, ésteres de colesterol y colesterol libre. Los resultados se expresaron como % de conversión.²⁰

Análisis estadístico

Las características demográficas y clínicas entre ambos grupos (LEG y controles) se realizó empleando pruebas de tendencia central y dispersión por métodos convencionales. Para determinar la distribución de los datos se utilizó la prueba de

Kolmogorov-Smirnoff. La comparación entre múltiples grupos se realizó a través de la prueba de ANOVA.

Por otra parte se emplearon la prueba exacta de Fisher para comparaciones categóricas, U-Mann-Whitney y Wilcoxon para comparar variables cuantitativas independientes y pareadas, respectivamente. Un valor de $p < 0.05$ de dos colas se consideró estadísticamente significativo.

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

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.

RESULTADOS

De los 50 pacientes evaluados, 5 fueron hombres (10%) y 45 mujeres (90%), con una mediana de edad de 36 años (20-61 años) al momento de la realización de la tomografía coronaria y tiempo de evolución de la enfermedad de 7.4 años (2.7-10.2).

Características basales

No hubo diferencias en las características demográficas, antropométricas y de la enfermedad, así como en comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular en la evaluación basal en ambos grupos, sin embargo, se identificó mayor uso de tratamiento con inmunosupresores como ciclofosfamida ($p=0.024$) y mofetil micofenolato ($p=0.008$) así como menor uso de antimaláricos en los casos ($p=0.004$), aunque sin diferencia en la duración de estos últimos (Tabla 1), además, no se encontraron diferencias en los antecedentes familiares y personales en ambos grupos (Tabla 2).

Seguimiento

En el seguimiento de los casos y controles hasta la detección de calcificación coronaria, se encontró mayor actividad a través del seguimiento y mayor daño crónico evaluado por la escala SLICC en las determinaciones intermedia y final. Por otra parte, en la determinación intermedia se encontraron mayores niveles de fibrinógeno y VSG en los casos. Destaca el mayor uso de estatinas en los casos en las determinaciones intermedia

y final. No hubo diferencias en el uso de anticonceptivos orales, uso de fibratos y otros parámetros de laboratorio como glucosa, creatinina y PCR en los casos y controles en las tres determinaciones. (Tabla 3).

Perfil de lípidos

Al realizar el análisis de los niveles de lípidos en los pacientes se encontraron mayores niveles de colesterol total, LDL, Lp(a), y apo B en los casos en comparación con los controles en la determinación basal ($p=0.01$, 0.04 , 0.03 , 0.01 , respectivamente), sin diferencia en los niveles de colesterol HDL. Por otra parte, los niveles de triglicéridos fueron mayores en los casos en la determinación intermedia ($p=0.04$) y no hubo diferencias en la determinación final. No se encontraron diferencias de la actividad de paraoxonasa en ambos grupos (Tabla 4).

Subclases de colesterol HDL

Subclases de HDL por proteínas (%)

En los casos se encontró menor concentración de colesterol HDL2 determinado por la cantidad de proteínas en la determinación intermedia, así como tendencia en la determinación final, lo cual fue inverso en la medición de colesterol HDL3. No se encontró diferencia en la determinación basal. Por otra parte, al analizar las subclases de forma individual se encontró en el grupo de los casos mayor concentración de la subclase 3b en la determinación basal, mayor concentración de la subclase 3c y menor concentración de

la subclase 2b en la determinación intermedia y mayor concentración de la subclase 3c en la determinación final así como tendencia de menor concentración de la subclase 2a en los casos.

Subclases de HDL por colesterol total (%)

En los casos se encontró tendencia de menor concentración de colesterol HDL2 y mayor de colesterol HDL3 en la determinación intermedia. No hubo diferencias en las determinaciones basal y final. En el análisis individual se encontró menor concentración de las subclases 2a y 3a en la determinación final en los casos. En la subclase 2b se encontró tendencia a menor concentración en la determinación intermedia en el grupo de casos. No se encontraron diferencias en las otras subclases a lo largo del seguimiento.

Subclases de HDL por colesterol total (mg/dl)

No se encontraron diferencias entre HDL2 y HD3 en ambos grupos a lo largo del seguimiento. En el análisis individual se encontró mayor concentración de la subclase 2a en los casos en la determinación basal y tendencia de menor concentración de la subclase 2b y mayor concentración de la subclase 3a en la determinación intermedia. No se encontraron diferencias en las subclases 3b y 3c en ambos grupos a lo largo del seguimiento.

Subclases de HDL por colesterol libre (%)

En los casos se encontró menor concentración de colesterol HDL2 y mayor de colesterol HDL3 en la determinación intermedia. No hubo diferencias en las determinaciones basal y final. En el análisis individual se encontró menor concentración de la subclase 2a en los casos en las determinaciones intermedia y final, así como mayor

concentración de la subclase 3c en la determinación intermedia. Existió tendencia de menor concentración de la subclase 2b en la determinación intermedia. No se encontraron diferencias en las subclases 3a y 3b en ambos grupos a lo largo del seguimiento.

Subclases de HDL por colesterol libre (mg/dl)

No se encontraron diferencias entre HDL2 y HD3 en ambos grupos a lo largo del seguimiento. Al analizar las subclases de forma individual no se encontraron diferencias en ambos grupos.

Subclases por ésteres de colesterol (mg/dl)

En los casos se encontró mayor concentración de colesterol HDL3 en la determinación basal sin encontrarse diferencias en las determinaciones basal y final. En el caso de HDL2 no se encontró diferencia. Al analizar las subclases de forma individual se encontró mayor concentración de la subclase 3a así como tendencia de mayor concentración de la subclase 2a en los casos en la determinación basal. No se encontraron diferencias en las subclases 2b, 3b y 3c en ambos grupos a lo largo del seguimiento.

Subclases de HDL por fosfolípidos (%)

No se encontraron diferencias entre HDL2 y HD3 en ambos grupos a lo largo del seguimiento. Al analizar las subclases de forma individual no se encontraron diferencias en ambos grupos a lo largo del seguimiento.

Subclases de HDL por fosfolípidos (mg/dl)

En los casos se encontró tendencia de mayor concentración de HDL3 en la determinación basal, sin cambios a lo largo del seguimiento. No hubo diferencias en HDL2. Al analizar las subclases de forma individual se encontró mayor concentración de la subclase 3a así como tendencia de mayor concentración de la subclase 3b en los casos. No se encontraron diferencias en las subclases 2b, 2a y 3c en ambos grupos a lo largo del seguimiento.

Subclases de HDL por triglicéridos (%)

No se encontraron diferencias entre HDL2 y HD3 en ambos grupos a lo largo del seguimiento. En el análisis por subclases se encontró menor concentración de la subclase 2a en los casos en la determinación intermedia, así como tendencia en la determinación final de las subclases 2a y 3c. No se encontraron diferencias en las subclases 2b, 3a y 3b en ambos grupos a lo largo del seguimiento.

Subclases de HDL por triglicéridos (mg/dl)

En los casos se encontró tendencia de mayor concentración de HDL3 en la determinación basal, sin cambios a lo largo del seguimiento. No hubo diferencias en HDL2. Al analizar las subclases de forma individual se encontró tendencia de mayor concentración de la subclase 3a, 3b y 3c en los casos en la determinación basal. No se encontraron diferencias en las subclases 2b y 2a en ambos grupos a lo largo del seguimiento.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

EL LEG se considera actualmente como un factor de riesgo cardiovascular independiente como se ha reportado en algunos estudios ³⁴, encontrando calcificación de arterias coronarias en pacientes jóvenes ^{26, 30}, como se muestra en el presente estudio donde las calcificaciones coronarias se encontraron desde los 23 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad desde los 3.3 años.

La actividad de la enfermedad es también un factor de riesgo importante para el desarrollo de aterosclerosis acelerada, ³⁵ y es de destacar que los pacientes con calcificación coronaria presentaron mayor niveles de SLEDAI 2k en la medición basal, etapa en la cual el uso de inmunosupresores como ciclofosfamida y mofetil micofenolato fue más usado. Roman y colaboradores ³⁶ encontraron placas de ateroma en 37% de pacientes con LEG usando ultrasonido carotideo. Dentro de los factores de riesgo asociados encontraron mayor edad al diagnóstico, duración de la enfermedad o puntaje de índice de daño, así como ausencia de uso ciclofosfamida y antimaláricos. Estos datos sugieren que los pacientes con actividad más leve presentan menor uso de terapia con inmunosupresores, por lo que la actividad de la enfermedad también es determinante en la presencia de aterosclerosis. Por otra parte, aunque se ha descrito que el uso de esteroides constituye un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, ³⁷ no hubo diferencias en los grupos, debido a que todos los pacientes requirieron terapia con esteroides.

Roman y colaboradores también han reportado el efecto protector observado con el uso de antimaláricos en aterosclerosis prematura, ³⁶ lo cual puede ser explicado las

propiedades anti-inflamatorias, anti-hiperlipidémicas, anti-trombóticas e inmunomoduladoras que poseen estos fármacos.³⁸ Por otra parte, se ha descrito que el uso de antimaláricos incrementa los niveles de colesterol HDL cuando son administraron solos o en combinación con esteroides, además de favorecer el descenso de triglicéridos en los pacientes que reciben concomitantemente esteroides.³⁹ En el grupo de pacientes con calcificación coronaria la administración de antimaláricos fue menor que el grupo control. Asociado a esto, los pacientes sin calcificación coronaria presentaron menores niveles de homocisteína, colesterol LDL, Lp(a), Apo B así como menor puntaje de SLEDAI 2k en la medición basal y a través del seguimiento.

Cabe señalar, que en el seguimiento longitudinal se encontraron mayores niveles de marcadores inflamatorios como homocisteína y VSG y triglicéridos en los casos en la determinación intermedia, sin embargo, los niveles de colesterol LDL y HDL fueron similares en ambos grupos en las determinaciones intermedia y final. Es de destacar que el grupo de pacientes presentó mayor consumo de estatinas en dichas determinaciones, y como se ha reportado en la literatura, las estatinas estabilizan la placa de ateroma, modulan la función endotelial, poseen efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antitrombóticos y actividad sobre la angiogénesis, así como capacidad de inhibición de Hidroxi-Metilglutaril-Coenzima A a ácido mevalónico.⁴⁰ A pesar de los efectos benéficos ampliamente conocidos, los resultados no son contundentes en este estudio debido al número de la muestra de pacientes.

Aunque los niveles de colesterol HDL fueron similares en ambos grupos a lo largo del seguimiento, se encontraron diferencias importantes en las subclases del mismo. En este estudio se utilizó la tinción específica de colesterol en un gel de poliacrilamida que

permitió realizar un análisis densitométrico para la determinación semicuantitativa de las subclases de colesterol HDL, estableciendo 5 diferentes tamaños en base a la cantidad de proteínas, colesterol total, colesterol libre, ésteres de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos.²⁰

Hasta nuestro conocimiento este es el primer trabajo de determinación de subclases de HDL en pacientes con LEG y calcificación coronaria en forma longitudinal. Los resultados muestran disminución de la subclase HDL2 (2b) e incremento de HDL3 (3c y 3a) en la determinación basal. En la determinación intermedia se encontró disminución de HDL2a y 3a (que representan la segunda y tercera subclase de HDL en orden de tamaño). Por su parte, en la determinación final el comportamiento fue similar a la basal, es decir, disminución de la subclase HDL2 (2b y 2a) e incremento de HDL3 (3c).

Recientemente se ha sugerido que las variaciones significativas en el riesgo cardiovascular que se ha observado en los pacientes con perfil de lípidos similar medido por métodos convencionales pueden ser explicadas en parte por la variación en la distribución de las subclases de lípidos.⁴¹

Los resultados obtenidos son similares a los observados en otras patologías como síndrome metabólico, Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 y Evento Vascular Cerebral Isquémico Agudo.^{42, 43, 44} En un estudio realizado en pacientes menores de 17 años con diagnóstico de síndrome metabólico a los cuales se les realizó determinación de subclases de HDL mediante tinción enzimática por electroforesis en gel de poliacrilamida, se encontró mayor concentración de HDL3c y HDL3b y menor de HDL2a y 2b medido por contenido de proteínas. Al analizar las subclases de HDL por colesterol todas las subclases se

encontraron disminuidas, y en el caso de las subclases por contenido de triglicéridos solamente se encontró incremento de las subclases HDL3b y 3c.⁴² La DM tipo 1 es una enfermedad metabólica con importante componente autoinmune. En un estudio realizado en 194 pacientes y 195 controles, entre 30-55 años de edad, a los cuales se les realizó cuantificación de calcificación coronaria mediante tomografía computada y medición de las subclases de colesterol HDL por resonancia magnética, se encontró que los pacientes con diabetes presentaban mayores niveles de colesterol total y menores niveles de triglicéridos y apo B. En cuanto a la determinación de subclases de colesterol HDL, los pacientes presentaron mayores niveles de HDL pequeña (correspondientes a 3c y 3b) y menores niveles de HDL grande (correspondientes a 2b y 2a), lo cual estuvo asociado a complicaciones crónicas de la enfermedad. Se encontró además asociación inversa de HDL2 y calcificación coronaria.⁴³ También en un estudio realizado en 200 pacientes hospitalizados, con una media de edad de 66.4±9.2 años, con primer cuadro de Evento Vascular Cerebral (EVC) Isquémico Agudo y 162 controles sanos, a los cuales se les realizó determinación de subclases de colesterol HDL por electroforesis. Se encontró que los pacientes con EVC presentaron mayor porcentaje de Hipertensión Arterial Sistémica, así como hiperglucemia e hipertrigliceridemia y menor concentración de colesterol HDL, destacando mayor concentración de colesterol HDL pequeño (~8.8 nm).⁴⁴

En el estudio realizado por Toledo-Ibelle y colaboradores realizado en población mexicana solamente con tabaquismo <5 cigarrillos/día e IMC <32 kg/m² y sin otras comorbilidades se encontró predominio de la subclase HDL3 vs HDL2 al realizar la determinación por lípidos (56.9% vs 43%) y de HDL2 vs HDL3 al realizar la determinación por proteínas (62.2% vs 39.3%).²⁰

Lo anterior muestra variación de las subclases de colesterol HDL en base al tipo de molécula usada para la determinación. En nuestro estudio, la determinación por proteínas, colesterol libre, ésteres de colesterol y triglicéridos mostró un patrón similar, solamente la medición por colesterol total reveló disminución ambas subclases, en particular 2a y 3a. Al comparar los hallazgos obtenidos en este estudio con otras enfermedades autoinmunes se encuentran resultados contradictorios. En el estudio realizado por Messedi y colaboradores en pacientes con enfermedad de Behçet (EB) se encontraron niveles disminuidos de HDL2 e incremento en los niveles de HDL3 ²³ lo cual es similar a lo observado en nuestro estudio, sin embargo, en pacientes con AR los resultados son opuestos. En un estudio realizado en 139 pacientes con AR y 75 controles mayores de 18 años, se realizó determinación de calcificación coronaria por estudio tomográfico, así como medición de subclases de lipoproteínas de baja y alta densidad. Se encontró que los pacientes con AR presentaron menores niveles de colesterol HDL pequeño (7.3-8.2 nm) que los controles, más aún, en los pacientes con AR y calcificación coronaria también se encontraron menores niveles de colesterol HDL pequeño, concluyendo que los pacientes con AR que tienen menores concentraciones de colesterol HDL pequeño presentan mayor riesgo de aterosclerosis medido por calcificación coronaria. ⁴⁵

Por otro lado, recientemente Blackburn y colaboradores analizaron la asociación entre las subclases de HDL y EAC en mujeres. Incluyeron 239 pacientes canadiense de 32 a 82 años, las cuales fueron sometidas a angiografía por dolor retroesternal. Además, se realizó medición de subclases de HDL mediante gradiente de electroforesis en gel por poliacrilamida, estableciendo 2 subtipos de HDL: partículas grandes (>80.2 Å) y partículas pequeñas (<=80.2 Å). Se identificó EAC en 177 (74%) pacientes que se caracterizaron por presentar menor colesterol HDL, mayor índice de colesterol/colesterol HDL y niveles

mayores de triglicéridos, glucosa, resistencia a la insulina, DM tipo 2, uso de terapia de remplazo hormonal, antihipertensivos e hipolipemiantes. Destaca que las pacientes presentaron riesgo de 2.5 veces más de EAC al tener mayores niveles de colesterol HDL pequeño.⁴⁶

Estos resultados muestran algunas similitudes con los nuestros, donde la población fue predominantemente mujeres (90%), los hallazgos del predominio de la subclase de HDL como riesgo cardiovascular, además de la técnica usada para la determinación de las subclases de colesterol HDL, sin embargo, se muestran algunas diferencias como menor edad a la detección de calcificación coronaria, ausencia de síntomas cardiacos o DM, no diferencias en el tratamiento hipolipemiante, además de no presentar diferencia en la concentración de HDL. Por otra parte, el estudio de Blackburn y colaboradores como los anteriormente mencionados, se realizó de forma transversal. Nuestro estudio fue realizado de forma longitudinal, incluyendo pacientes de reciente diagnóstico de LEG con determinación de las subclases de HDL de forma basal y sin síntomas de cardiopatía isquémica, con posterior medición a la mitad del seguimiento y una última cuantificación de la subclases de HDL al momento de la calcificación coronaria determinada por TAC, lo cual aporta factores asociados al desarrollo de aterosclerosis, aún en pacientes asintomáticos.

Dentro de los posibles mecanismos fisiopatológicos para explicar estos hallazgos, que pueden ser contradictorios en algunos casos, es importante tomar en cuenta el transporte reverso de colesterol, en el cual es removido el exceso de colesterol de las células periféricas al hígado para su excreción, siendo considerado uno de los procesos antiaterogénicas más importantes de las HDL. El paso inicial es el eflujo de colesterol, en

el cual ABCA1 (transportador casete ligado al ATP A1) media el eflujo de colesterol celular a HDL pre β y ABCG1 (transportador casete ligado al ATP G1) estimula el eflujo de partículas grandes de colesterol HDL, especialmente HDL2. Nuestros pacientes presentaron menores concentraciones de HDL2, lo cual está de acuerdo con la teoría del compromiso del eflujo de colesterol, por lo que disminuye el papel protector de las HDL contra la aterosclerosis, lo cual puede explicar el riesgo incrementado de EAC en pacientes con niveles bajos de colesterol HDL. Además ABCG1 previene la acumulación de lípidos en los hepatocitos y macrófagos en muchos tejidos. De esta manera, un defecto en la distribución de las subclases de colesterol HDL podría estar asociado con riesgo elevado de aterosclerosis.⁴⁷ Por el contrario, las HDL pequeñas pueden ser menos protectoras contra la oxidación de LDL, sirviendo como marcadores proinflamatorios o indicadora de sobreproducción de VLDL.^{12, 48, 49, 50}

Por último se deben considerar algunas limitaciones de este estudio. Primero, el número pequeño de la muestra identifica baja prevalencia de calcificación coronaria, sin embargo, como se mencionó anteriormente, de los 139 pacientes a los cuales se les realizó tomografía coronaria, solamente 10 presentaron calcificación, y estos pacientes fueron incluidos para este análisis. Segundo, aunque se encontraron diferencias entre pacientes con LEG con y sin calcificación coronaria, existió variación de las diferentes subclases de colesterol HDL a lo largo del seguimiento, por lo que es necesario ampliar el número de la muestra de pacientes con calcificación coronaria que puedan explicar de una mejor forma la morbimortalidad asociada. Es importante señalar, que a diferencia de otros estudios, se realizó seguimiento longitudinal, lo que fortalece los hallazgos. Tercero, el estudio fue predominantemente en mujeres, y como es bien conocido, el género masculino representa un factor de riesgo cardiovascular, por lo que es preciso incluir un mayor

número de hombres para valorar el comportamiento de la enfermedad y de las diferentes subclases a lo largo del tiempo y por último, la medición de HDL por PAGE, determina las diferentes subclases, sin embargo, no la función de las lipoproteínas, por lo que es necesario realizar un abordaje adicional para establecer los mecanismos moleculares involucrados.

CONCLUSIONES

Bajas concentraciones de colesterol HDL2 (2b) y/o altas concentraciones de colesterol HDL3 (3c) constituye un factor de riesgo para desarrollo de aterosclerosis en pacientes con LEG.

ANEXOS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN

Área Solicitante: _____

Paciente: _____

Edad: _____

Sexo: _____

F. Nacimiento: _____

N. Expediente: _____

N. Estudio: _____

Fecha Estudio: _____

Estudio: TAC CORONARIAS

Indicación: Tomografía computada para evaluación de índice de calcio

Técnica: El estudio fue practicado en un tomógrafo MD de 64 canales. Se realizó estudio en fase simple con protocolo de baja radiación para cálculo del score de Calcio. La (E) paciente fue premedicada (o) con 50 mg de atenolol VO para el control de la FC. La (E) paciente toleró adecuadamente el procedimiento, el cual se llevó a cabo sin complicaciones. Se realizaron reconstrucciones multifásicas de 3 x 1.5 mm y las imágenes fueron analizadas por separado en una estación de diagnóstico dedicada a evaluación del índice de Ca (Leonardo Siemens, Ca Scoring).

Hallazgos:

Técnica:

El score de Calcio fue de:

Arteria	Número de lesiones ⁽¹⁾	Volumen (mm ³) ⁽²⁾	Masa equiv. (mg CaHA) ⁽³⁾	Valor Agatston ⁽⁴⁾
Tronco izq				
Desc anterior				
Circunfleja				
Coronaria der				
TOTAL				

(1) Lesion basada en volumen, (2) Volumen interpolado isotropico, (3) Factor de calibracion: 0.787, (4) Equivalente Agatston Score

Valores de referencia en unidades Agatston

MUNICH*	30-39 años*	40-44 años*	MESA**	45-54 años**	55-64 años**	65-74 años**	75-84 años**
Hombres			Hombres				
1. Percentila 10	0	0	1. Percentila 25	0	0	1	36
2. Percentila 25	0	0	2. Percentila 50	0	3	56	153
3. Percentila 50	0	0	3. Percentila 75	9	75	247	494
4. Percentila 75	0	4	4. Percentila 90	88	291	666	1221
5. Percentila 90	24	44	5. Percentila 95	195	512	1091	1943
Mujeres			Mujeres				
1. Percentila 10	0	0	1. Percentila 25	0	0	0	0
2. Percentila 25	0	0	2. Percentila 50	0	0	1	45
3. Percentila 50	0	0	3. Percentila 75	0	"	51	205
4. Percentila 75	0	1	4. Percentila 90	2	50	203	557
5. Percentila 90	27	7	5. Percentila 95	18	118	361	917

*Estudio Munich para población blanca (Am J Cardiol 2002; 90: 168-173).⁵¹

**Estudio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis MESA, valores para población hispana (Circulation 2006; 113: 30-37).⁵²

En amarillo se marcan los valores de la percentila 75 (anormal).

Conclusiones

1.- Índice de calcio de _____. Estudio _____.

SLEDAI-2K: DATA COLLECTION SHEET

(Circle weight in SLEDAI-2K Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the preceding 10 days.)

Weight (Circle)	Descriptor	Definition
8	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	Arthritis	≥ 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling or effusion).
4	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection, or other cause.
4	Proteinuria	>0.5 gram/24 hours
4	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	Rash	Inflammatory type rash.
2	Alopecia	Abnormal, patchy, or diffuse loss of hair.
2	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion or pleural thickening.
2	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	Increased DNA binding	Increased DNA binding by Farr assay above normal range for testing laboratory.
1	Fever	>38° C. Exclude infectious cause.
1	Thrombocytopenia	<100,000 platelets / $\times 10^9/L$, exclude drug causes.
1	Leukopenia	< 3,000 white blood cells / $\times 10^9/L$, exclude drug causes.

TOTAL
SCORE _____

SLICC/ACR SLE DAMAGE INDEX*(Note: only complete at enrolment if diagnosis is > 6 months from date of assessment)***Date of Assessment:** (yy/mm/dd) _____ / _____ / _____

Damage occurring since <u>diagnosis</u> of lupus, ascertained by clinical assessment and present for at least <u>6 months</u> unless otherwise stated. Repeat episodes mean at least 6 months apart to score 2. The same lesion cannot be scored twice.	
ITEM	SCORE (circle)
OCULAR (Either eye, by clinical assessment)	
Any cataract ever	0 1
Retinal change OR optic atrophy	0 1
NEUROPSYCHIATRIC	
Cognitive impairment (e.g., memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance level)	0 1
OR Major psychosis	0 1
Seizures requiring therapy for 6 months	0 1
Cerebral vascular accident ever (Score 2 if >1) OR resection not for malignancy	0 1 2
Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)	0 1
Transverse myelitis	0 1
RENAL	
Estimated or measured GFR <50%	0 1
Proteinuria 24 h, \geq 3.5 g	0 1
OR	
End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	3
PULMONARY	
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence or loud P2)	0 1
Pulmonary fibrosis (physical and X-ray)	0 1
Shrinking lung (X-ray)	0 1
Pleural fibrosis (X-ray)	0 1
Pulmonary infarction (X-ray) OR resection not for malignancy	0 1
CARDIOVASCULAR	
Angina OR coronary artery bypass	0 1
Myocardial infarction ever (Score 2 if >1)	0 1 2
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	0 1
Valvular disease (diastolic murmur or a systolic murmur > 3/6)	0 1
Pericarditis x 6 months or pericardiectomy	0 1

SLICC SLE DAMAGE INDEX - Page 2

PERIPHERAL VASCULAR			
Claudication x 6 months	0	1	
Minor tissue loss (pulp space)	0	1	
Significant tissue loss ever (e.g., loss of digit or limb, resection) (Score 2 if >1)	0	1	2
Venous thrombosis with swelling, ulceration, OR venous stasis	0	1	
GASTROINTESTINAL			
Infarction or resection of bowel (below duodenum), spleen, liver, or gall bladder ever (Score 2 if >1)	0	1	2
Mesenteric insufficiency	0	1	
Chronic peritonitis	0	1	
Stricture OR upper gastrointestinal tract surgery ever	0	1	
Pancreatic insufficiency requiring enzyme replacement or with pseudocyst	0	1	
MUSCULOSKELETAL			
Atrophy or weakness	0	1	
Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)	0	1	
Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	0	1	
Avascular necrosis (Score 2 if >1)	0	1	2
Osteomyelitis	0	1	
Ruptured tendons	0	1	
SKIN			
Alopecia	0	1	
Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space	0	1	
Skin ulceration (excluding thrombosis) for more than 6 months	0	1	
PREMATURE GONADAL FAILURE	0	1	
DIABETES (regardless of treatment)	0	1	
MALIGNANCY (Exclude dysplasia)	0	1	2
TOTAL SCORE			

FORMATO PARA LA RECOLECCIÓN DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

Estudio	Fecha	Resultado	Unidad	Rango
Colesterol			mg/dl	<200
LDL			mg/dl	<100
HDL			mg/dl	35-60
Triglicéridos			mg/dl	<150
Glucosa			mg/dl	65-103
PCR			mg/l	<1 mg/L
VSG			mm/H	0-30
Fibrinógeno			mg/dl	200-400
Homocisteína			μmol/l	5-15
Creatinina			mg/dl	06-1.2
Lipoproteína (a)			mg/dl	0-30
Apo B			mg/dl	60-130
AntiDNAdc			U/ml	≤11.8
Anti-Sm			U/ml	≤2.68
Anti-RNP			U/ml	≤6.49
Anti-SSA			U/ml	≤2.68
Anti-SSB			U/ml	≤2.54
LAC				Negativo
ACL IgG			U/ml	≤4.5
ACL IgM			U/ml	≤8.2
Antiβ2GPI IgG			U/ml	≤3.4
Antiβ2GPI IgM			U/ml	≤4.73

Tabla 1. Características basales de los pacientes con LEG.

Variable	Calcificación n = 10	No calcificación n = 40	Valor de p†
Demográficas			
Edad a la detección - años	38 (23-61)	36 (20-56)	0.35
Mujeres - no. (%)	9 (90)	36 (90)	1.00
Índice de Masa Corporal – kg/m ²	24.1 (17.7-34.5)	24.9 (18.3-35.6)	0.54
Tabaquismo alguna vez - no. (%)	1 (10)	13 (33)	0.15
Tabaquismo actual - no. (%)	1 (10)	2 (5)	0.49
Tabaquismo pasado - no. (%)	0	12 (30)	0.09
Hipertensión - no. (%)	3 (30)	12 (30)	1.00
Diabetes - no. (%)	0	0	-
Hipotiroidismo – no. (%)	1 (10)	3 (8)	0.79
Dislipidemia - no. (%)	9 (90)	33 (83)	0.56
Anticonceptivos orales - no. (%)	1 (11)	5 (15)	0.78
Puntuación de Riesgo de Framingham - %	1 (1-6)	1 (1-3)	0.38
Riesgo de Framingham (modificado) - %	1 (1-18)	1 (1-5)	0.22
Educación – años	12 (6-17)	12 (5-17)	0.80
Cintura – cm	85.5 (66-105)	84 (61-114)	0.66
Tensión Arterial Sistólica – mm/Hg	110 (100-130)	110 (90-103)	0.75
Tensión Arterial Diastólica – mm/Hg	70 (60-80)	70 (60-90)	0.64

Características Basales de LEG

Edad al diagnóstico – años	32.7 (20.1-54.8)	28.8 (16.1-49.1)	0.38
Duración de la enfermedad – años	6.1 (3.3-9.1)	7.4 (2.7-10.2)	0.92
Tiempo de seguimiento – años	5.6 (3.2-8.1)	6.9 (2.5-9.5)	0.80
Actividad a través del seguimiento (Adjusted mean SLEDAI)	7.2 (1.6-10.8)	4.4 (0.6-10.9)	0.05
Índice de daño SLICC	0 (0-2)	0 (0-2)	0.68
Prednisona (PDN) – no (%)	10 (100)	40 (100)	-
Dosis acumulada de a la detección - gramos	36.3 (10.4-57.5)	23.8 (2.8-52.9)	0.09
Duración de prednisona – meses	51.7 (15.1-101.0)	56.6 (3.8-114.5)	0.79
Azatioprina - no. (%)	10 (100)	36 (90)	0.30
Ciclofosfamida - no. (%)	8 (80)	16 (40)	0.024*
Mofetil micofenolato - no. (%)	4 (40)	3 (8)	0.008*
Metotrexate - no. (%)	1 (10)	4 (40)	1.00
Antimaláricos - no. (%)	2 (20)	28 (70)	0.004*
Duración de Antimaláricos – meses	65.6 (24.6-106.7)	49.3 (8.0-107.0)	0.88
Aspirina - no. (%)	6 (60)	29 (73)	0.44

Características basales de LEG

Eritema Malar - no. (%)	5 (50)	23 (58)	0.67
Eritema Discoide - no. (%)	1 (10)	6 (15)	0.68
Úlceras Orales - no. (%)	5 (50)	25 (63)	0.47
Serositis - no. (%)	4 (40)	14 (35)	0.77
Artritis - no. (%)	9 (90)	37 (93)	0.79
Fotosensibilidad - no. (%)	3 (30)	14 (35)	0.77
Trastorno Renal - no. (%)	9 (90)	27 (68)	0.16
Trastorno Neurológico - no. (%)	0	0	-
Trastorno Hematológico - no. (%)	10 (100)	33 (83)	0.15

Trastorno Inmunológico - no. (%)	10 (100)	36 (90)	0.30
ANA - no. (%)	9 (90)	37 (93)	0.79
Vasculitis - no. (%)	1 (10)	1 (3)	0.30
Livedo reticularis - no. (%)	1 (10)	7 (18)	0.56
Síndrome Nefrótico - no. (%)	2 (20)	2 (5)	0.12
Fibrinógeno - mg/dL	475.4 (206.9-690.4)	357.4(203.3-590.3)	0.21
Homocisteína - mg/dL	12.7 (7.7-28.2)	9.9 (5.2-36.4)	0.05
Proteína C Reactiva de alta sensibilidad - mg/L	1.3 (0.9-5.9)	1.2 (0.2-9.9)	0.58
AntiDNAdc - no. (%)	5 (50)	19 (48)	1.00
Anti-Sm - no. (%)	4 (40)	25 (63)	0.29
Anti-RNP - no. (%)	3 (30)	19 (48)	0.48
Anti-SSA - no. (%)	7 (70)	24 (60)	0.72
Anti-SSB - no. (%)	3 (30)	10 (25)	0.71
Anticoagulante lúpico - no. (%)	1 (11)	3 (8)	1.00
Anticardiolipina IgG - no. (%)	6 (60)	16 (40)	0.3
Anticardiolipina IgM - no. (%)	4 (40)	8 (20)	0.23
Alguna Anticardiolipina - no. (%)	7 (70)	20 (50)	0.31
AntiB2GPI IgG - no. (%)	2 (20)	5 (13)	0.62
AntiB2GPI IgM - no. (%)	4 (40)	5 (13)	0.06
Alguna AntiB2GPI - no. (%)	6 (60)	10 (25)	0.06

Los valores son expresados en medianas (rango mínimo-rango máximo), a menos que se indique otra cosa. El rango de la escala SLEDAI 2k oscila de 0 a 105, indicando mayor actividad de la enfermedad con mayor puntaje. Actividad de la enfermedad moderada/grave se definió como un SLEDAI 2k ≥ 7 . El rango de la escala SLICC oscila de 0 a 47 puntos, indicando mayor daño crónico con mayor puntaje. * $p < 0.05$ indica la diferencia entre los pacientes con calcificación coronaria de aquellos sin calcificación coronaria.

Tabla 2. Determinación basal de los antecedentes familiares y personales de los pacientes con LEG.

Variable	Calcificación n = 10	No calcificación n = 40	Valor de p†
<i>Personales</i>			
Angina – no. (%)			
Angina pasado - no. (%)	0	0	-
Claudicación intermitente – no. (%)	0	0	-
Claudicación intermitente pasado– no. (%)	0	0	-
Ataque isquémico transitorio – no. (%)	0	0	-
Ataque isquémico transitorio pasado– no. (%)	0	0	-
<i>Familiar</i>			
Infarto del miocardio - no. (%)	1 (10)	5 (13)	1.00
Infarto del miocardio prematuro - no. (%)	0	1 (3)	1.00
Angina - no. (%)	1 (10)	2 (5)	0.49
Evento Vascular Cerebral - no. (%)	1 (10)	1 (3)	0.36
Diabetes - no. (%)	1 (10)	7 (17)	1.00
Dislipidemia - no. (%)	3 (30)	13 (33)	1.00
Hipertensión - no. (%)	4 (40)	17 (43)	1.00
LEG - no. (%)	3 (30)	7 (18)	0.40

Los valores son expresados en medianas, a menos que se indique otra cosa. $p < 0.05$ indica la diferencia entre los pacientes con calcificación coronaria de aquellos sin calcificación coronaria.

Tabla 3. Características demográficas y de la enfermedad, así como de los estudios de laboratorio de los pacientes con LEG determinados en 3 tiempos.

Variable	Calcification (n = 10)			No calcification (n = 40)		
	Basal	Intermedio	Detección	Basal	Intermedio	Detección
SLEDAI 2k	11.0 (0.0-26.0)	6.0 (0-24)	1.0 (0.0-12.0)	5.0 (0.0-27.0)	4.0 (0-22)	4.0 (0.0-12.0)
SLICC	0.0 (0.0-2.0)	1.5 (0.0-3.0)*	2.0 (0.0-4.0)*	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-5.0)
ACO - no. (%)	1 (11)	-	-	5 (14)	-	-
Estatina - no. (%)	1 (10)	4 (40)*	2 (20)*	4 (10)	4 (10)	0
Fibrato - no. (%)	0	2 (20)	1 (10)	1 (3)	4 (10)	0
Glucosa - mg/dl	76.5 (65-133)	77.5 (72-105)	81 (60-89)	77 (54-129)	83 (67-104)	82 (63-307)
hsPCR - mg/l	1.34 (0.94-5.88)	-	2.84 (0.25-7.73)	1.22 (0.15-9.85)	-	2.4 (0.15-9.85)
Fibrinógeno – mg/dl	475.4 (206.9-690.4)	540.4 (407-600.1)*	-	357.4 (203.3-590.3)	370 (181-627.6)	-
Homocisteína – μmol/l	12.7 (7.7-28.2)*	-	11.6 (8-22.7)	9.9 (5.2-36.4)	-	10.6 (6.5-19.7)
Creatinina - mg/dl	0.86 (0.6-1.9)	0.85 (0.59-2.4)	0.79 (0.53-5.2)	0.78 (0.39-5)	0.72 (0.49-1.39)	0.68 (0.36-6.54)
VSG - mm/H	30.5 (8-104)	36.5 (5-106)*	22 (6-75)	23 (1-157)	22 (1-101)	17.5 (3-88)

ACO: Anticonceptivos orales. hsPCR: Proteína C reactiva de alta sensibilidad. VSG. Velocidad de Sedimentación Globular. Los valores son expresados en medianas (mínimo-máximo), a menos que se indique otra cosa. El rango de la escala SLEDAI 2k oscila de 0 a 105, indicando mayor actividad de la enfermedad con mayor puntaje. Actividad de la enfermedad moderada/grave se definió como un SLEDAI 2k ≥ 7 . El rango de la escala SLICC oscila de 0 a 47 puntos, indicando mayor daño crónico con mayor puntaje. *p<0.05 indica la diferencia entre los pacientes con calcificación coronaria de aquellos sin calcificación coronaria.

Tabla 4. Perfil de lípidos y subclases de colesterol HDL en los pacientes con LEG medidos longitudinalmente.

Variable	Calcificación (n = 10)			No calcificación (n = 40)		
	Basal	Intermedio	Detección	Basal	Intermedio	Detección
Colesterol HDL - mg/dl	54 (38-82)	36 (29-123)	42.5 (19-56)	50 (24-91)	40.5 (24-109)	44 (19-97)
Colesterol LDL - mg/dl	132.5 (70-197)*	112 (74-192)	119.4 (62-180)	93.2 (55-162)	104 (46-195)	93 (39-198)
Triglicéridos - mg/dl	147.5 (71-393)	157 (104-370)*	145 (69-347)	139 (55-365)	119 (43-332)	134.5 (82-467)
LP(a) - mg/dl	47.7 (3.23-202)*	-	47.5 (2-168)	10.6 (2-87.3)	-	13.8 (2-124)
ApoB - mg/dl	119 (64.9-199)*	-	98.1 (62.7-132)	81 (47.5-152)	-	80.9 (48.7-132)
Paraoxonasa	68.2 (16.0-106.1)	57.9 (19.1-97.5)	61.4 (41.9-103.6)	62.3 (24.4-144.9)	57.7 (18.5-317.3)	60.5 (20.7-108.6)

Subclases de HDL por proteínas (%)						
HDL2	26.6 (15.5-13.9)	21.1 (8.3-30.9)*	19.1 (10.6-35)**	27.5 (13.4-39.42)	25.8 (14.9-44.6)	28.3 (14.6-34.4)
HDL2b	14.7 (8.9-26.5)	11.2 (3.8-18.7)*	9.6 (4.7-22.1)*	16.2 (7.1-26.8)	14.4 (6.7-31.3)	15.7 (7-23.2)
HDL2a	10.4 (6.6-12.4)	9.9 (4.5-12.2)	9.4 (4.9-12.9)**	10.6 (5.9-14.9)	10.8 (6.7-13.6)	10.7 (7.6-14.2)
HDL3	73.4 (63.2-84.5)	78.4 (69.1-91.7)*	80.9 (65-89.4)**	72.5 (41.3-86.6)	74.2 (55.4-85.1)	71.7 (65.6-85.4)
HDL3a	23.9 (20.4-27.2)	23.7 (17.5-29.5)	22.8 (16.4-25.9)*	24.2 (17.8-30.7)	24.4 (17.9-32.4)	24.7 (20.9-29.7)
HDL3b	21.2 (18.1-24.3)*	19.5 (16.8-25.2)	18.9 (17.1-23.9)	19.0 (12.5-23.4)	20.2 (14.1-23.5)	19.8 (15.6-23.3)
HDL3c	28.4 (21.6-45.7)	33.9 (24.9-50.5)*	37.9 (22.2-55.1)*	30.4 (7.4-51.7)	27.4 (13.6-43.9)	27.7 (19.2-42.9)

Subclases de HDL por colesterol total (%)						
HDL2	39.8 (19.8-54.9)	34.8 (23.2-51.3)**	37.3 (18.2-49.9)	39.1 (17.3-57.9)	40.1 (20.4-57.6)	39.7 (19.5-57.2)
HDL2b	27.7 (8.9-40.2)	24 (12.0-37.9)**	24.7 (7.9-39.8)	27.6 (6.6-44.6)	28.2 (8.8-43.2)	26.9 (4.6-43.1)
HDL2a	12.1 (9.6-14.7)	12.5 (10.1-13.5)	10.9 (8.8-16.1)*	12.2 (7.5-17.7)	12.1 (10.2-16.8)	12.3 (8.3-16.9)
HDL3	60.2 (45.1-80.2)	65.2 (48.7-76.8)*	62.7 (50.2-81.8)	60.9 (42.0-82.8)	59.9 (42.4-79.6)	60.3 (42.8-80.5)
HDL3a	25.2 (22.4-26.1)	23.7 (21.4-29.3)	21.2 (19.6-37.6)*	23.0 (3.5-33.6)	23.9 (18.7-29.3)	23.9 (19.1-31.0)
HDL3b	16.4 (9.2-17.9)	14.9 (10.5-19.8)	15.0 (10.6-19.9)	14.8 (8.9-25.3)	14.8 (8.5-19.7)	14.8 (8.8-21.7)
HDL3c	21.2 (12.0-37.2)	25.9 (15.8-39.2)	20.8 (11.1-44.9)	22.8 (7.2-47.5)	19.8 (7.8-39.5)	21.0 (12.2-40.4)

Subclases de HDL – concentración plasmática de colesterol total (mg/dl)						
HDL2	18.0 (7.0-26.7)	9.9 (6.1-27.1)	11.5 (4.9-25.2)	14.0 (5.2-33.6)	14.1 (2.5-32.8)	13.4 (5.9-28.5)
HDL2b	12 (4.5-19.5)	6.8 (3.2-18.2)**	6.4 (3.4-19.2)	9.6 (1.9-25.5)	10.4 (1.6-23.5)	9.2 (1.7-20.7)
HDL2a	5.9 (2.5-7.1)*	3.7 (2.6-8.9)	4.3 (1.4-7.3)	4.5 (2.3-8.1)	4.1 (0.9-10.8)	4.5 (1.6-7.8)
HDL3	23.8 (18.8-42.9)	19.2 (13.2-42.3)	23.5 (7.3-38.6)	24.2 (7.5-46.5)	20.7 (6.9-48.3)	22.6 (5.7-39.6)
HDL3a	11.3 (6.6-13.7)**	6.9 (6.1 (18.0)	8.2 (3.0-17.0)	9.2 (1.0-14.2)	7.9 (2.5-20.3)	9.1 (2.4-14.9)
HDL3b	6.8 (3.9-9.3)	5.2 (2.9-10.4)	6.0 (1.5-8.9)	5.8 (1.7-10.4)	5.1 (1.8-11.7)	5.1 (1.2-8.4)
HDL3c	8.6 (5.9-19.9)	8.1 (4.3-16.3)	7.2 (2.7-21.2)	8.5 (1.9-21.9)	6.6 (1.9-16.4)	8.1 (2.1-20.9)

Subclases de HDL por colesterol libre (%)						
HDL2	35.1 (27.5-46.1)	29.9 (20.0-43.1)*	31.4 (19.0-42.3)	37.9 (9.4-52.3)	38.9 (23.4-52.8)	38.6 (23.6-50.6)
HDL2b	22.6 (17.3-32.3)	18.8 (9.9-32.1)**	20.9 (11.6-31.1)	26.2 (5.5-37.8)	26.3 (11.7-39.4)	25.1 (12.9-37.7)
HDL2a	12.1 (9.9-13.9)	10.6 (8.4-12.4)*	11.1 (7.5-13.0)*	12.8 (3.9-16.3)	12.6 (9.9-15.2)	12.3 (7.8-20.2)
HDL3	64.9 (53.9-72.5)	70.0 (56.9-79.9)*	68.6 (57.7-80.9)	62.1 (47.7-80.6)	61.1 (47.2-76.6)	61.4 (49.4-76.5)
HDL3a	24.3 (20.3-28.1)	24.7 (19.3-27.3)	24.1 (19.5-31.6)	23.9 (14.6-31.4)	24.8 (19.9-32.8)	24.7 (20.1-33.9)
HDL3b	15.4 (12.8-18.3)	16.2 (13.4-19.9)	15.6 (13.2-19.3)	15.3 (11.1-20.9)	15.4 (11.3-19.3)	15.8 (10.8-20.7)
HDL3c	20.1 (17.3-36.7)	29.5 (17.1-39.9)*	25.5 (18.9-45.8)	22.2 (4.7-56.9)	21.1 (8.6-33.8)	21.1 (10.6-39.7)

Subclases de colesterol HDL – concentración plasmática de colesterol libre (mg/dl)						
HDL2	3.9 (2.4-6.9)	2.4 (1.1-5.5)	3.8 (1.2-9.9)	4.2 (0.3-9.0)	3.7 (1.0-12.5)	3.9 (0.9-11.4)
HDL2b	2.6 (1.5-4.5)	1.7 (0.5-3.7)	2.4 (0.7-6.8)	2.8 (0.2-6.2)	2.3 (0.7-9.3)	2.7 (0.7-8.6)
HDL2a	1.4 (0.8-2.4)	0.8 (0.5-1.8)	1.3 (0.5-3.1)	1.4 (0.1-2.9)	1.3 (0.3-3.5)	1.4 (0.3-3.1)
HDL3	6.4 (4.1-13.1)	6.6 (2.4-12.5)	9.9 (4.1-14.1)	7.2 (0.3-26.1)	6.7 (1.8-16.8)	7.3 (0.9-29.2)
HDL3a	2.7 (1.5-5.6)	1.8 (0.9-4.4)	3.8 (1.2-5.9)	2.9 (0.2-5.8)	2.8 (0.7-6.8)	2.7 (0.5-7.9)
HDL3b	1.6 (1.0-3.7)	1.6 (0.6-2.8)	2.4 (0.9-3.7)	1.8 (0.1-5.5)	1.6 (0.4-4.6)	1.9 (0.2-6.2)
HDL3c	2.9 (1.4-4.6)	2.2 (0.9-5.3)	3.5 (1.4-5.9)	2.6 (0.1-16.4)	2.2 (0.6-5.5)	2.1 (0.2-15.2)

Subclases de colesterol HDL – concentración plasmática de ésteres de colesterol (mg/dl)						
HDL2	22.6 (5.9-36.7)	9.8 (6.7-36.3)	11.8 (5.2-30.9)	14.6 (1.5-42.0)	15.3 (2.4-44.0)	15.9 (3.6-35.1)
HDL2b	15.5 (0.4-27.1)	6.7 (2.1-24.7)	5.6 (0.0-24.8)	10.0 (0.1-32.9)	10.9 (0.4-29.2)	11.2 (0.0-26.2)
HDL2a	7.1 (2.6-9.6)**	4.3 (3.1-11.7)	4.8 (0.0-8.6)	4.5 (0.8-10.2)	4.8 (1.1-14.8)	4.9 (0.0-9.9)
HDL3	28.8 (20.0-47.8)*	23.9 (14.2-51.2)	19.8 (4.6-43.7)	24.2 (7.7-43.1)	21.9 (8.3-67.5)	25.9 (7.7-39.8)
HDL3a	13.1 (7.7-17.7)*	8.8 (4.9-22.9)	7.9 (0.0-20.3)	8.9 (1.7-19.7)	8.3 (2.9-28.4)	9.5 (0.0-17.8)
HDL3b	7.8 (4.5-11.8)	5.1 (3.4-12.9)	5.1 (0.0-9.8)	5.8 (0.5-10.4)	5.3 (2.1-16.4)	5.6 (0.0-9.9)
HDL3c	7.6 (6.4-25.8)	7.8 (5.5-21.4)	5.7 (0.0-27.7)	7.3 (1.2-20.6)	6.3 (1.8-22.7)	9.3 (0.0-15.7)

Subclases de HDL por fosfolípidos (%)						
HDL2	42.2 (27.2-61.1)	40.1 (24.6-61.5)	43.1-18.1-60.1)	39.4 (25.2-72.4)	37.6 (23.0-73.5)	37.7 (27.6-71.5)
HDL2b	30.1 (17.1-41.7)	27.9 (13.8-46.9)	30.8 (9.9-46.9)	26.7 (15.0-56.5)	25.5 (12.4-58.1)	25.2 (15.9-53.9)
HDL2a	11.8 (9.9-19.4)	12.6 (10.8-21.4)	12.4 (8.3-19.8)	12.7 (8.6-18.5)	12.6 (9.8-16.6)	12.8 (9.4-17.6)
HDL3	57.8 (38.9-72.8)	59.9 (38.5-75.4)	56.9 (39.3-81.9)	60.6 (27.6-74.8)	62.4 (26.5-77.0)	62.3 (28.6-72.4)
HDL3a	23.8 (21.4-28.5)	24.9 (20.8-30.3)	23.2 (22.1-31.6)	23.6 (17.9-28.8)	24.3 (16.8-31.8)	24.3 (14.8-32.3)
HDL3b	14.5 (7.9-20.9)	14.6 (6.6-18.9)	14.6 (9.5-22.7)	14.7 (5.4-20.6)	15.2 (4.3-21.3)	14.7 (4.3-20.4)
HDL3c	20.1 (3.7-36.3)	20.1 (2.6-38.8)	17.4 (3.8-36.9)	21.2 (4.3-41.8)	21.8 (2.1-43.4)	20.6 (3.3-37.3)

Subclases de HDL – concentración plasmática de fosfolípidos (mg/dl)						
HDL2	40.9 (10.7-54.2)	37.2 (20.7-77.5)	26.6 (10.5-89.8)	30.3 (13.3-93.1)	35.6 (13.9-86.1)	30.7 (18.4-109.4)
HDL2b	26.4 (0.0-40.2)	23.9 (11.7-59.2)	17.6 (6.8-68.5)	19.9 (0.0-72.7)	22.5 (8.9-66.6)	20.6 (11.3-82.5)
HDL2a	12.4 (9.4-14.6)	11.5 (7.9-18.7)	9.1 (3.8-21.4)	10.4 (0.0-20.4)	11.1 (4.2-24.4)	10.1 (6.5-26.9)
HDL3	57.5 (28.4-105.7) ^{††}	48.5 (24.3-131.1)	42.3 (8.6-63.4)	49.8 (27.6-109.6)	48.4 (21.5-132.4)	51.6 (16.6-88.1)
HDL3a	23.3 (19.7-31.4) [*]	20.6 (16.1-36.1)	18.6 (6.0-33.5)	19.3 (0.0-32.8)	20.2 (9.2-44.6)	19.9 (10.9-34.6)
HDL3b	15.9 (5.7-22.1) ^{**}	12.2 (4.0-27.6)	10.8 (1.8-17.6)	12.1 (0.0-24.0)	12.1 (5.1-29.2)	13.5 (3.2-22.6)
HDL3c	22.1 (2.7-53.3)	16.3 (1.6-67.5)	13.2 (0.7-28.6)	17.1 (0.0-52.8)	16.1 (2.5-74.7)	15.9 (2.5-51.3)

Subclases de HDL por triglicéridos (%)						
HDL2	39.0 (16.6-51.5)	31.1 (10.8-48.7)	34.9 (5.9-47.7)	38.2 (18.4-55.9)	36.8 (20.9-58.8)	39.3 (19.5-76.2)
HDL2b	27.1 (10.5-39.5)	18.3 (6.4-37.2)	22.4 (2.6-35.4)	25.6 (9.3-42.6)	23.7 (12.5-40.9)	24.8 (11.9-53.6)
HDL2a	12.0 (6.1-13.4)	12.2 (4.4-13.7) [*]	11.6 (3.4-13.1) ^{**}	12.7 (8.1-21.0)	13.1 (7.6-18.3)	12.5 (6.9-22.7)
HDL3	61.0 (48.5-83.4)	68.9 (51.3-89.3)	65.1 (52.1-94.0)	61.8 (44.0-81.6)	63.2 (41.2-79.1)	60.7 (23.8-80.5)
HDL3a	24.7 (15.8-26.1)	24.8 (14.6-28.4)	23.1 (14.2-26.5)	24.9 (15.3-31.6)	24.9 (19.6-33.2)	25.2 (11.1-30.9)
HDL3b	14.7 (10.5-17.9)	16.2 (11.5-20.5)	15.7 (12.2-18.5)	15.1 (10.1-18.7)	15.2 (8.5-21.3)	15.3 (3.4-21.9)
HDL3c	21.7 (13.3-55.4)	24.2 (16.9-61.7)	25.3 (16.4-67.2) ^{**}	22.2 (5.9-42.8)	20.4 (8.9-39.5)	22.5 (4.8-47.9)

Subclases de HDL – concentración plasmática de triglicéridos (mg/dl)						
HDL2	17.7 (8.3-48.1)	8.3 (2.0-23.9)	8.6 (2.4-24.9)	9.9 (1.0-84.9)	11.5 (0.6-35.2)	12.9 (1.4-52.1)
HDL2b	12.5 (4.7-30.4)	5.8 (1.2-18.3)	5.5 (1.7-15.1)	7.1 (0.6-55.7)	7.9 (0.4-22.3)	9.3 (0.9-33.6)
HDL2a	4.1 (2.6-17.8)	2.9 (0.8-7.7)	3.3 (0.7-9.9)	3.1 (0.4-29.2)	3.4 (0.2-14.6)	3.5 (0.5-20.9)
HDL3	27.9 (12.7-241.4) ^{††}	17.9 (6.7-63.0)	20.8 (4.2-86.7)	14.5 (2.2-188.9)	18.8 (1.6-106.4)	16.0 (1.8-132.6)
HDL3a	8.6 (5.5-45.6) ^{**}	6.1 (2.7-17.1)	7.2 (1.6-19.2)	6.2 (0.9-59.0)	7.5 (0.5-33.2)	7.3 (0.9-44.5)
HDL3b	6.6 (3.6-35.5) ^{**}	4.4 (1.6-13.1)	5.2 (0.9-12.5)	3.2 (0.5-36.9)	3.8 (0.4-21.3)	3.9 (0.4-27.6)
HDL3c	7.1 (3.6-160.2) ^{**}	8.8 (2.3-32.8)	8.5 (1.61-61.9)	4.8 (0.8-93.1)	4.8 (0.6-51.9)	4.9 (0.5-60.6)

LP(a): Lipoproteína A. ApoB: Apolipoproteína B. Los valores son expresados en medianas (rango mínimo-rango máximo), a menos que se indique otra cosa. *p<0.05 indica la diferencia entre los pacientes con calcificación coronaria de aquellos sin calcificación coronaria. ** p<0.10 indica la tendencia encontrada entre los pacientes con calcificación coronaria de aquellos sin calcificación coronaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shekhar R, Biyyani S, Putka BS, Mullen KD. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Lipidol* 2010; 4: 478–82.
2. Reiss AB. Effects of Inflammation on Cholesterol Metabolism: Impact on Systemic Lupus Erythematosus. *Current Rheumatology Reports* 2009; 11: 255–60.
3. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis Suppl.* 1996; 124: S11-S20.
4. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, *et. al.* Coronary Heart Disease Prediction From Lipoprotein Cholesterol Levels, Triglycerides, Lipoprotein(a), Apolipoproteins A-I and B, and HDL Density Subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001, 104: 1108–11.
5. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, *et. al.* Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation.* 2005; 112: 3337-47.
6. Wei L, Murphy M, MacDonald T. Impact on Cardiovascular Events of Increasing High Density Lipoprotein Cholesterol with and without Lipid Lowering Drugs. *Heart* 2006; 92: 746-51.

7. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem.* 2008; 54: 788-800.
8. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic heart disease, atherosclerosis, and longevity. *Circulation* 1966, 34: 679-97.
9. Brook JG, Aviram M, Viener A, Shilansky E, Markiewicz W. High-density lipoprotein subfractions in normolipidemic patients with coronary atherosclerosis. *Circulation* 1982, 66: 923-26.
10. Lamarche B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 1098-105. Lamarche B, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després JP. Associations of HDL2 and HDL3 subfractions with ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 1098-105.
11. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, Shalaurova I, Schaefer EJ, McNamara JR, *et. al.* Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006; 28: 1556-63.
12. Castro GR, Fielding CJ. Early incorporation of cell-derived cholesterol into pre-.beta.-migrating high-density lipoprotein. *Biochemistry* 1988, 27: 25-29.

13. Perez-Mendez O, Bruckert E, Franceschini G, Duhal N, Lacroix B, Bonte JP. *et. al.* Metabolism of apolipoproteins AI and AII in subjects carrying similar apoAI mutations, apoAI Milano and apoAI. *Atherosclerosis* 2000; 148: 317–26.
14. Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1881-88.
15. Asztalos BF, Schaefer EJ. HDL in atherosclerosis: actor or bystander? *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 21-29.
16. Gidez LI, Miller GJ, Burstein M, Slagle S, Eder HA. Separation and quantitation of subclasses of human plasma high density lipoproteins by a simple precipitation procedure. *J Lipid Res* 1982; 23: 1206-23.
17. Kulkarni KR, Marcovina SM, Krauss RM, Garber DW, Glasscock AM, Segrest JP. Quantification of HDL2 and HDL3 cholesterol by the Vertical Auto Profile-II (VAP-II) methodology. *J Lipid Res* 1997; 38: 2353-64.
18. Harchaoui K, Arsenault BJ, Franssen R, Després JP, Hovingh GK, Stroes ES, *et. al.* High-density lipoprotein particle size and concentration and coronary risk. *Ann Intern Med* 2009; 150: 84-93.

19. Pérusse M, Pascot A, Després JP, Couillard, C, Lamarche B. A new method for HDL particle sizing by polyacrylamide gradient gel electrophoresis using whole plasma. *J Lipid Res* 2001; 42: 1331-34.
20. Toledo-Ibelles P, García-Sánchez C, Ávila-Vazzini N, Carreón-Torres E, Posadas-Romero C, Vargas-Alarcón G, Pérez-Méndez O. Enzymatic assessment of cholesterol on electrophoresis gels for estimating HDL size distribution and plasma concentrations of HDL subclasses. *J. Lipid Res.* 2010. 51: 1610–17.
21. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-81.
22. Lagogianni I, Papapanagiotou A, Piperi C, Kalofoutis C, Troupis G, Zachari A, *et. al.* Evidence of reduced plasma HDL subfractions in patients with cutaneous discoid lupus erythematosus. *Clinical Biochemistry* 2005; 38: 286–90.
23. Messedi M, Jamoussi K, Frigui M, Laporte F, Turki M, Chaabouni K, *et. al.* Atherogenic Lipid Profile in Behçet's Disease: Evidence of Alteration of HDL Subclasses. *Archives of Medical Research* 2011; 42: 211-18.
24. Olusi SO, George S. Prevalence of LDL atherogenic phenotype in patients with systemic lupus erythematosus. *Vascular Health and Risk Management* 2011; 7: 75–80.

25. Pego-Reigosa JM, Lu TY, Fontanillo MF, Campo-Perez V, Rahman A, Isenberg DA. Long-term improvement of lipid profile in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with B-cell depletion therapy: a retrospective observational study. *Rheumatology* 2010; 49: 691–96.
26. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TE, Jansen-McWilliams L, *et. al.* Age-specific Incidence Rates of Myocardial Infarction and Angina in Women with Systemic Lupus Erythematosus: Comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-15.
27. Bruce IN. ‘Not only. . .but also’: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44: 1492-1502.
28. Volkmann ER, Grossman JM, Sahakian LJ, Skaggs BJ, Fitzgerald J, Ragavendra N, *et. al.* Low Physical Activity Is Associated With Proinflammatory High-Density Lipoprotein and Increased Subclinical Atherosclerosis in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research* 2010; 62: 258–65.
29. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, *et. al.* Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2215-17.

30. Romero Díaz J, Vargas-Vóracková F, Kimura-Hayama E, Cortázar-Benítez LF, Gijón-Mitre R, Criales S, *et. al.* Systemic lupus erythematosus risk factors for coronary artery calcifications. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 110-19.
31. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
32. Huesca-Gómez C, Franco M, Luc G, Montaña LF, Massó F, Posadas-Romero C, Pérez-Méndez O. Chronic hypothyroidism induces abnormal structure of high-density lipoproteins and impaired kinetics of apolipoprotein A-I in the rat. *Metabolism* 2002; 51: 443-50.
33. Huesca-Gómez C, Carreón-Torres E, Nepomuceno-Mejía, Sánchez-Solorio M, Galicia-Hidalgo M, Mejía AM, *et. al.* Contribution of cholesteryl ester transfer protein and lecithin:cholesterol acyltransferase to HDL size distribution. *Endocr. Res.* 2004; 30: 403-15.
34. Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Adjusted Framingham Risk Factor Scoring for Systemic Lupus Erythematosus. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2011; 63 Suppl 10: 2262.
35. Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus and Accelerated Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2379-80.

36. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, *et. al.* Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2399-06.
37. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975; 58: 243–64.
38. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Metzger AL, Stecher VJ. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus* 1993; 2(Suppl. 1): S13-S15.
39. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001; 28: 780–85.
40. Halcox J, Deanfield J. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation* 2004; 109 suppl II: II-42-8.
41. Rosenson RS, Otvos JD, Freedman DS. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC-I) trial. *Am J Cardiol* 2002; 90: 89–94.

42. García-Sánchez C, Torres-Tamayo M, Juárez-Meavepeña M, López-Osorio C, Toledo-Ibelle P, Monter-Garrido M, *et. al.* Lipid plasma concentrations of HDL subclasses determined by enzymatic staining on polyacrylamide electrophoresis gels in children with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 292-98.
43. Colhoun HM, Otvos JD, Rubens MB, Taskinen MR, Underwood SR, Fuller JH. Lipoprotein subclasses and particle sizes and their relationship with coronary artery calcification in men and women with and without type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1949-56.
44. Zeljkovic A, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, Jelic-Ivanovic Z, Bogavac-Stanojevic N, Gulan B, *et. al.* LDL and HDL subclasses in acute ischemic stroke: prediction of risk and short-term mortality. *Atherosclerosis* 2010; 210: 548-54.
45. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Sokka T, Pincus T, Solus JF, *et. al.* Lipoprotein Subclasses Determined by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Coronary Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 1633–38.
46. Blackburn P, Lemieux I, Lamarche B, Bergeron J, Perron P, Tremblay G, *et. al.* Angiographically-assessed coronary artery disease associates with HDL particle size in women. *Atherosclerosis* 2012; 223: 359-64.
47. Watanabe H, Söderlund S, Soro-Paavonen A, Hiukka A, Leinonen E, Alagona C. Decreased High-Density Lipoprotein (HDL) Particle Size, Preb-, and Large HDL

Subspecies Concentration in Finnish Low-HDL Families: Relationship With Intima-Media Thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26: 897-902.

48. Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL-guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 144–53.

49. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 383–88.

50. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW, *et. al.* HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 481–88.

51. Schmermund A, Erbel R, Silber S. Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 168-73.

52. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of Coronary Artery Calcium by Race, Gender, and Age Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006; 113: 30-37.