

**Universidad Cardenal Herrera-CEU**

**Departamento de Medicina**



**Eventos cardiovasculares no fatales en  
mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico:  
factores predisponentes**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

María del Mar Fernández Garcés

Dirigida por:

María Luisa Micó Giner  
y Gonzalo Rafael Haro Cortés

VALENCIA  
2016



## **AGRADECIMIENTOS**

Mi gratitud a todos los médicos docentes que han colaborado en mi formación de manera altruista desde la universidad hasta la residencia, dando lo mejor de sí mismos en la teoría y en la práctica.

Especialmente quiero agradecer a mi directora la Dra. Micó su dedicación sin límites al estudio y la confianza depositada en mí para la realización de mi tesis doctoral, sus buenos consejos y su tiempo, así como mi admiración hacia su trabajo diario en las enfermedades autoinmunes.

Quisiera dar las gracias a todos los miembros que colaboraron en la recogida de datos de este proyecto y que lo han hecho posible.

Me gustaría dedicar también mi tesis a mi marido, co-director de la tesis, y mis tres hijos, por darme tiempo para poder llevar a cabo este proyecto. A toda mi familia por su apoyo, cariño y paciencia, a los que están presentes y a los que se fueron y nos educaron en el trabajo y en el respeto.

A Julia y a Juan por su acogida en Barcelona en el comienzo de mi interés por las enfermedades autoinmunes, por su bondad infinita.

Y finalmente a todos esos amigos que me acompañan como si fueran mi propia familia.



# ÍNDICE

INDICE DE TABLAS .....	7
INDICE DE FIGURAS.....	9
ABREVIATURAS .....	11
RESUMEN.....	13
1.- INTRODUCCIÓN .....	15
1.1.- LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO COMO ENFERMEDAD AUTOINMUNE ....	17
1.1.1.- CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA.....	17
1.1.2.- ETIOLOGÍA .....	18
1.1.2.1.- FACTORES GENÉTICOS.....	18
1.1.2.2.- FACTORES INMUNOLÓGICOS.....	19
1.1.2.3.- FACTORES AMBIENTES.....	20
1.1.2.4.- FACTORES HORMONALES.....	20
1.1.3.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	21
1.1.4.- CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO .....	24
1.1.5.- TRATAMIENTO.....	31
1.1.6.- PRONÓSTICO.....	34
1.2.- ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ...	35
1.2.1.- ATROSCLEROSIS Y VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR .....	35
1.2.2.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO .....	46
1.2.3.- EVENTOS CARDIOVASCULARES EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO .....	52
1.3.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	55

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	57
3.- MATERIAL Y MÉTODOS .....	61
4.- RESULTADOS .....	71
5.- DISCUSIÓN .....	95
5.1.- LIMITACIONES .....	97
5.2.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS DESCRIPTIVOS .....	99
5.3.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS ANALÍTICOS .....	103
6.- CONCLUSIONES .....	111
7.- BIBLIOGRAFÍA .....	115
8.- ANEXOS .....	135

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios para la clasificación del lupus eritematoso sistémico .....	26
Tabla 2. Formulario del índice de actividad del LES, SELENA-SLEDAI .....	27
Tabla 3. Formulario del índice de daño del LES, SLICC/ACR .....	28
Tabla 4. Índice de Framingham .....	45
Tabla 5. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en LES y estrategias terapéuticas propuestas por Stojan G y Petri M .....	51
Tabla 6. Principales resultados promedio de la exploración y pruebas complementarias de pacientes con LES .....	77
Tabla 7. Valores de los factores de riesgo cardiovascular emergentes .....	79
Tabla 8. Variables cuantitativas con diferencias de medias significativas con la prueba t de Student según la presencia o ausencia de ECV .....	82
Tabla 9. Correlaciones entre las variables con diferencias de medias o de proporciones según la presencia o ausencia de ECV expresadas con el coeficiente Spearman .....	85
Tabla 10. Regresiones logísticas individuales de variables relacionadas con el LES .....	86
Tabla 11. Regresiones logísticas agrupadas de variables relacionadas con el LES .....	87
Tabla 12. Regresiones logísticas individuales de los factores de riesgo clásicos .....	88
Tabla 13. Regresión logística del grupo de los factores de riesgo clásicos .....	88
Tabla 14. Regresiones logísticas individuales de variables relacionadas con los ECV .....	89
Tabla 15. Regresión logística de variables relacionadas con los ECV con enfermedad .....	89
Tabla 16. Regresión logística de los principales factores con todas las interacciones, modo adelante condicional .....	90
Tabla 17. Regresión logística de interacción de variables relacionadas con los ECV .....	90
Tabla 18. Regresión logística de variables relacionadas con los ECV con interacciones .....	91

Tabla 19. Regresión logística de los principales factores pero sin las interacciones del tratamiento con antecedentes familiares .....	92
Tabla 20. Regresión logística de los principales factores con todas las interacciones, modo adelante condicional .....	92
Tabla 21. Regresión logística de los principales factores con todas las interacciones, modo entrar .....	93

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de la edad de la muestra .....	73
Figura 2. Puntuaciones y distribución del índice de cronicidad (SLICC).....	75
Figura 3. Puntuaciones y distribución del índice de actividad (SLEDAI) .....	75
Figura 4. Distribución en la muestra de los factores de riesgo cardiovascular clásicos.....	78
Figura 5. Número de factores de riesgo cardiovascular clásicos.....	79
Figura 6. Distribución de los eventos cardiovasculares.....	80
Figura 7. Tratamiento cardiovascular asociado .....	81



## ABREVIATURAS

AAF: Anticuerpos antifosfolípidos

ANTI-DsDNA: Anticuerpos anti-ácido desoxiribonucleico de doble cadena

ACA: Anticuerpos anticardiolipina

aCL: Anticoagulante lúpico

ACR: American College of Rheumatology

ACV: Accidente cerebrovascular

AINES: Antinflamatorios no esteroideos

ANA: Anticuerpos antinucleares

$\beta$ 2-GP1: Beta-2-glicoproteína1

CV: Cardiovascular

DE: Desviación estándar o típica

DM: Diabetes Mellitus

ECV: Evento cardiovascular

EULAR: European League against Rheumatism

FG: Filtrado glomerular

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

GIM: Grosor íntima media

HTA: Hipertensión arterial

HVI: Hipertrofia del ventrículo izquierdo

HDL: Lipoproteína de alta densidad

IAM: Infarto agudo de miocardio

IG: Inmunoglobulina

IL: Interleuquina

IMC: Índice de masa corporal

ITB: Índice tobiloo-brazo

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LES: Lupus eritematoso sistêmico

LPa: Lipoproteína a

OR: Odds ratio

PCR: Proteína C reactiva

RCV: Riesgo cardiovascular

RR: Riesgo relativo

SAF: Síndrome antifosfolípido

SCA: Síndrome coronario agudo

SCORE: Systemic coronary risk evaluation

SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna

SLEDAI: Systemic lupus erythematosus disease activity index

SLICC: Systemic lupus international collaborative clinics

TA: Tensión arterial

TAD: Tensión arterial diastólica

TAS: Tensión arterial sistólica

VD: Ventrículo derecho

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

VSG: Velocidad de sedimentación globular

## RESUMEN

Los estudios previos sobre la morbilidad cardiovascular en pacientes españoles diagnosticados de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) son escasos, así como el conocimiento de los factores predictores de la aparición de eventos no fatales en este grupo de pacientes. El presente estudio, multicéntrico y transversal, permite conocer la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y de eventos cardiovasculares no fatales en 335 mujeres españolas, diagnosticadas de LES. El componente analítico de esta tesis compara el grupo que presenta eventos cardiovasculares no fatales con el grupo que no presenta eventos, tras el diagnóstico de la enfermedad, objetivando las diferencias entre ambos grupos en cuanto al perfil cardiovascular, al tratamiento y el grado de cumplimiento de objetivos terapéuticos. Tras la discusión de los resultados obtenidos, concluimos que la actividad a lo largo de la enfermedad, medido a través del índice de cronicidad y del número de ingresos hospitalarios por la propia enfermedad, es el mayor predictor de presencia de eventos cardiovasculares. También podemos afirmar que los factores de riesgo cardiovascular clásicos, en especial la hipertensión arterial y su tratamiento, deben tenerse en cuenta en la valoración del riesgo de presentar eventos no fatales en las mujeres afectas de LES. Sin embargo, no podemos extraer conclusiones sobre los factores de riesgo cardiovascular emergentes con los datos obtenidos en nuestra muestra. Del mismo modo sucede con algunos tratamientos específicos del LES y los eventos cardiovasculares, que no han podido relacionarlos directamente, puesto que estos tratamientos actúan indirectamente al relacionarse con el peor control de la enfermedad, aumentando la cronicidad y el número de ingresos por LES.



# **INTRODUCCIÓN**



# 1.- INTRODUCCIÓN

## 1.1.- LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO COMO ENFERMEDAD AUTOINMUNE

### 1.1.1.- CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA:

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es el paradigma de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Las primeras descripciones de la enfermedad datan de los siglos XV y XVI. El nombre de “lupus” se debe a la aparición de un eritema facial, que recuerda a las manchas que presentan los lobos en la cara. A lo largo de los siglos, desde Kaposi (1872) y Osler (1904) hasta Klemperer (1935), se ha ido reconociendo su carácter sistémico. Algunos descubrimientos como el de la célula LE por Hargraves en 1948, la detección de los anticuerpos antinucleares (ANA) por Friou en 1957, de los anticuerpos anti-ADN, antifosfolípido (AAF) en 1980 y anti-ENA (dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo) han facilitado el diagnóstico, clasificación y mejor conocimiento de esta enfermedad<sup>1</sup>.

Se trata de una enfermedad relativamente frecuente y de distribución universal. Tanto la incidencia como la prevalencia del LES varían según las características de la población estudiada y de las cohortes analizadas. En Europa la prevalencia se sitúa entre 17,7-27,7 casos por 100.000 habitantes/año<sup>2</sup> y la incidencia 2,2 a 4, 7 por 100.000 habitantes/año; mientras que en España se estima una prevalencia de 90 casos por 100.000 habitantes al año<sup>3-4</sup> y la incidencia de 3,6 por cada 100.000 habitantes, en población adulta<sup>5</sup>. Predomina en las mujeres (10:1) y la edad de presentación más habitual abarca desde la adolescencia tardía hasta los 50 años<sup>6</sup>, siendo más frecuente en asiáticos, afroamericanos e hispanos con evolución más grave en estos dos últimos grupos.

### 1.1.2.- ETIOLOGÍA

La etiopatogenia del LES es compleja y desconocida, habiéndose identificado factores de tipo genético, ambiental, hormonal e inmunológico. Es muy probable que distintos agentes patogénicos y etiológicos intervengan de diferente forma en los pacientes, lo que explicaría su heterogeneidad clínica y de laboratorio. La presencia de numerosos auto-anticuerpos en suero y la respuesta al tratamiento inmunosupresor apoyan el origen autoinmune. Se considera que es una enfermedad producida por la alteración en la capacidad de eliminación de productos de degradación celular que conlleva la persistencia de autoantígenos con capacidad de estimular la formación de anticuerpos e inmunocomplejos por parte de un sistema inmune con disfunciones y alteraciones en la regulación de una respuesta desencadenada de una forma anómala.

#### 1.1.2.1.- Factores genéticos:

La alta concordancia entre gemelos monocigóticos y la elevada incidencia de LES en familiares son un ejemplo que evidencia la influencia genética en esta enfermedad<sup>7</sup>.

Los estudios de asociación del genoma completo, en inglés GWAS (genome-wide association study) son análisis en los que se evalúa la asociación de genes a caracteres, habiéndose descrito más de 40 loci con polimorfismos que predisponen al LES<sup>8</sup>.

Los déficits de complemento (C1q, C2, C4A y C4B) y la mutación del gen TREX1 son los factores genéticos que confieren mayor riesgo de LES y están relacionados con la alteración de la capacidad de eliminación de los productos de degradación de las células apoptóticas. La predisposición genética más frecuente se localiza en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en los loci HLA-DR2 y HLA-DR3 en relación con la presentación antigénica. Otros genes predisponentes son los asociados con la inmunidad

innata (IRF5, STAT4, IRAK1) relacionados con la producción del interferón alfa. También se han identificado otros genes que afectan a la activación o supresión y supervivencia de los linfocitos B y T (PTPN22, OX40L, BANK-1, FYB, RASGRP3)<sup>9</sup>.

#### 1.1.2.2.- Factores inmunológicos:

Los enfermos de LES presentan numerosas alteraciones del sistema inmune, no pudiendo precisar cuáles de ellas son primarias y cuáles inducidas, las principales se describen a continuación.

##### 1.1.2.2.1.- Defectos en la apoptosis y fagocitosis.

El contenido intracelular de las células apoptóticas es eliminado por los macrófagos, pero en el LES se ha visto que hay un defecto en el aclaramiento, lo que aumenta la disponibilidad de autoantígenos con capacidad de desencadenar una respuesta inflamatoria, promoviendo la formación de autoanticuerpos y de inmunocomplejos. Éstos últimos pueden dañar los órganos mediante su depósito provocando glomerulonefritis ó interferir en la función celular causando citopenias<sup>10</sup>. Además los macrófagos presentan una inadecuada regulación de la producción de citocinas.

##### 1.1.2.2.2.- Alteración de los linfocitos B y T.

La activación de las células B productoras de anticuerpos, más persistente y selectiva, no es aleatoria, estando dirigida contra unos antígenos determinados. Además esta respuesta no es inhibida de forma apropiada por las células T reguladoras ni por las células T supresoras. Se han detectado numerosos defectos estructurales y funcionales de los linfocitos T.

#### 1.1.2.2.3.- Activación del sistema inmune innato por inmunocomplejos.

Los inmunocomplejos contienen proteínas que activan el sistema inmune innato, que produce IFN tipo 1 y factor de necrosis tumoral alfa entre otros lo que provoca una disregulación en el patrón de producción de citoquinas que favorece la formación de autoanticuerpos. Los múltiples defectos descritos en la regulación del sistema inmune causan una cascada de defectos que promueve la inflamación y supervivencia de células B autorreactivas que favorece la perpetuación de la respuesta anómala.

#### 1.1.2.3.-Factores ambientales:

Los factores ambientales tienen importancia en sujetos genéticamente predispuestos. Se ha descrito que la luz ultravioleta puede desencadenar agudizaciones y nuevas lesiones cutáneas. También puede alterar la estructura del ADN en la superficie de los queratinocitos e inducir su apoptosis estimulando la respuesta inmune.

El virus de Epstein Barr (VEB) se ha relacionado con la inducción de la enfermedad en individuos que presentan similitudes moleculares de antígenos.

Se han relacionado en el desarrollo del LES fármacos que inhiben la metilación del ADN e inducen la formación de anticuerpos ANA con patrón anti-histonas, siendo raro encontrar anti-ADN o consumo del complemento. Se han descritos más de 80, entre ellos están la hidralacina, procainamida, quinidina, isoniazida, metildopa y clorpromacina, así como sustancias como el tabaco o tintes de pelo que contienen aminas aromáticas.

#### 1.1.2.4.-Factores hormonales:

El predominio femenino hace suponer el papel fundamental de las hormonas en el origen de la enfermedad y su influencia en el funcionamiento del sistema inmune<sup>11</sup>. El embarazo puede desencadenar o activar la enfermedad. La prolactina estimula la respuesta

inmune a distintos niveles y se ha observado niveles elevados en pacientes con LES y en otras enfermedades autoinmunes<sup>12</sup>. Los estrógenos estimulan las células T, B y los macrófagos, mientras que el estradiol reduce la apoptosis de las células B autorreactivas. La progesterona inhibe la proliferación de las células T e induce respuestas Th2 favoreciendo la producción de autoanticuerpos. Los andrógenos tienden a ser inmunosupresores, habiéndose visto niveles de dehidroepiandrosterona inferiores a lo normal en las enfermas con LES<sup>13</sup>.

### 1.1.3.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Su evolución es crónica, con episodios de reactivación o “brotos” y periodos de remisión. Los niveles de los autoanticuerpos anti-ácido desoxiribonucleico de doble cadena (anticuerpos anti-dsDNA) se han descrito como buenos predictores de exacerbación de la enfermedad<sup>14</sup>. Determinados factores desencadenan o reactivan el LES: la exposición a la luz UV, el estrés, las infecciones, las intervenciones quirúrgicas, el embarazo o el puerperio. La unión de los anticuerpos dirigidos contra la membrana celular de la superficie de los glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas, sería responsable de las manifestaciones hematológicas del LES, mecanismo de acción que también explicaría la afectación neuronal y las vasculitis, mientras que la formación de inmunocomplejos y su posterior depósito sería el principal origen de la nefropatía<sup>15</sup>.

La forma de comienzo de la enfermedad es muy variable y aunque puede afectar a cualquier órgano o sistema del cuerpo, predominan las manifestaciones del aparato locomotor, siendo el patrón inicial el que suele mantenerse a lo largo de la evolución<sup>16</sup>. Lo más frecuente es la combinación de síntomas constitucionales como astenia, fiebre y pérdida de peso, junto con afectación cutánea, músculo-esquelética, hematológica y serológica, en presencia de auto-

anticuerpos. Así pues, no existe un único tipo de LES, sino diferentes tipos de enfermedad lúpica en los pacientes que la padecen.

Las manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas son las más frecuentes, se presentan en el 80% y 95 % respectivamente<sup>17</sup>. Las lesiones cutáneas específicas se clasifican en lupus cutáneo crónico, subagudo y agudo, ésta última se caracteriza por el clásico eritema malar. A lo largo de la evolución pueden aparecer una gran variedad de lesiones cutáneas no específicas, fotosensibilidad, telangiectasias, úlceras orales, alopecia, vasculitis leucocitoclástica, urticaria-vasculitis o lívedo reticularis entre otras<sup>18</sup>. En cuanto a las manifestaciones musculoesqueléticas van desde simples artralgias hasta artritis deformantes y también pueden presentarse como tenosinovitis, mialgias, osteonecrosis aséptica o calcificaciones articulares.

La afectación hematológica se presenta en la mayoría de los pacientes con LES activo como anemia crónica, seguida en orden de frecuencia por leucopenia a expensas sobre todo de linfopenia, trombopenia y menos frecuente anemia hemolítica.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas se engloban en un mismo apartado ya que muchas veces se presentan asociadas. Se pueden clasificar en tres grandes grupos, los síndromes neurológicos focales del sistema nervioso central (cefalea, migraña, convulsiones, ACV, mielitis transversa), los trastornos psiquiátricos con déficits cognitivos y estados confusionales agudos y en tercer lugar los síndromes neurológicos del sistema nervioso periférico (polineuropatía sensitiva o mixta, mononeuritis múltiple, afectación de pares craneales)<sup>19</sup>.

La afectación cardiopulmonar y vascular es prevalente. La pericarditis aguda es la afectación cardíaca más frecuente, otras presentaciones pueden ser miocarditis, endocarditis verrugosa de Libman-Sacks, valvulopatía, vasculitis y trombosis que puede afectar a cualquier vaso. El paciente con lupus crónico con o sin anticuerpos antifosfolípidos, positivos

hasta en un 30%, presenta aterosclerosis acelerada, lo que predispone a trombosis. Las afecciones pulmonares comprenden: pleuritis, neumonitis, enfermedad intersticial difusa, hemorragia alveolar o pérdida de volumen (pulmón encogido) debido a una disfunción muscular diafragmática.

La patología renal que ocurre en el 40 al 70% de todos los pacientes con LES, suele ser una de las manifestaciones más grave del lupus. Se puede presentar como síndrome nefrótico, hematuria, hipertensión (HTA) o alteraciones en el sedimento urinario, hasta evolucionar a una insuficiencia renal crónica o terminal con necesidad de diálisis. Si hay afectación renal es imprescindible la biopsia para clasificar el tipo histológico (se distinguen seis tipos) de la nefropatía lúpica, lo que permite predecir el pronóstico y decidir el tratamiento<sup>20</sup>. Otras formas de afectación son la nefritis lúpica tubulointersticial, microangiopatía trombótica renal y más rara la vasculitis renal.

La afectación digestiva es poco frecuente, se puede presentar como dolor abdominal difuso que puede indicar peritonitis autoinmunitaria o vasculitis intestinal. En el LES activo es común el aumento de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa).

Por último las manifestaciones oculares que pueden poner en peligro la vista con episodios de vasculitis retinianas o neuritis ópticas. Otras alteraciones asociadas son la queratoconjuntivitis seca, queratitis o epiescleritis. Dos complicaciones derivadas del tratamiento son las cataratas subcapsulares por corticoides y la retinopatía por antipalúdicos.

#### 1.1.4.- CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La gran heterogeneidad de su presentación clínica motivó en el año 1971, la primera elaboración de unos criterios clasificatorios por parte del American College of Rheumatology (ACR)<sup>21</sup>. Tras las posteriores revisiones de 1982 y 1997, estos criterios llegan a alcanzar una sensibilidad del 96 % y una especificidad del 96%<sup>22-23</sup>. Para catalogar a un paciente de LES se requiere la presencia de forma simultánea o progresiva de al menos 4 de los 11 criterios, al menos uno de ellos clínico y otro inmunitario, del ACR de 1997 que son: 1.- rash malar, 2.- Lupus discoide, 3.- fotosensibilidad, 4.- úlceras orales, 5.- artritis, 6.- serositis (pleuritis, pericarditis), 7.- afectación renal (proteinuria, presencia de cilindros), 8.- afectación neuropsiquiátrica (crisis convulsivas, psicosis), 9.- alteraciones hematológicas (anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia), 10.- alteración inmunológica (antiDNA, antiSm, anticuerpos antifosfolípido) y 11.-ANA positivo (en ausencia de fármacos causales), referidos en la tabla 1. No obstante, se trata de clasificaciones orientativas y no diagnósticas, ya que dado el carácter acumulativo de los criterios, pueden no encontrarse presentes en fases precoces de la enfermedad y aparecer más tardíamente, provocando retrasos en el diagnóstico o en la administración de tratamiento. Por ello, se utilizan más bien con fines académicos o para la inclusión en registros. Aunque recientemente en el 2012 las Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) han propuesto una nueva clasificación con una sensibilidad del 94 % y especificidad del 92% (tabla 1), sigue siendo de referencia la del ACR del año 1997<sup>24</sup>.

Para medir la actividad y el daño irreversible de la enfermedad existen diferentes herramientas de medida complejas, dada la afectación multisistémica de la enfermedad, con mayor o menor grado de validación, lo que permite estandarizar el seguimiento del paciente con LES y valorar de forma más precisa la enfermedad facilitando la toma de decisiones

terapéuticas. Existen dos tipos de índices de actividad de la enfermedad conocidos, los que dan una puntuación específica para cada órgano o sistema, como el BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) y los que suponen medidas globales de la enfermedad como el ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement), SLAM (Systemic Lupus Measurement), LAI (Lupus Activity Index) y SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), todos estos índices se correlacionan bien entre sí<sup>25</sup>. Los índices globales podrían ser útiles para comparar cohortes de pacientes con LES ya que representan una valoración global de la enfermedad. También se podrían utilizar estos índices para definir criterios de inclusión en ensayos clínicos. Pero estos índices no dan información sobre el grado de actividad en un órgano específico, para lo que serían más útiles los índices por órgano/sistema. Los índices que presentan una validación más completa y han sido más utilizados en ensayos clínicos y estudios de cohortes son el BILAG y el SLEDAI (índice de actividad de enfermedad del lupus eritematoso sistémico)<sup>26</sup>. Los expertos recomiendan éste último en su versión más actualizada por el SELENA group, SELENA-SLEDAI (Tabla 2)<sup>27</sup>.

Además, como índice de cronicidad para calcular el daño orgánico acumulado, sólo se dispone de un instrumento validado, el índice SLICC/ACR (índice de daño orgánico o de cronicidad del Colegio Americano de Reumatología en colaboración con las clínicas internacionales) que se define como un cambio irreversible en un órgano o sistema. Consta de una serie de ítems que reflejan lesiones no relacionadas con la actividad, presentes durante al menos 6 meses, puntuando el cambio sólo si se ha producido después del diagnóstico de LES. Tabla 3<sup>28</sup>.

Tabla 1. Criterios para la clasificación del lupus eritematoso sistémico (American College of Rheumatology-ACR-1997/ Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group-SLICC-2012)<sup>29</sup>

ACR		SLICC	
		Criterios clínicos	
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre la eminencia malar que respeta los surcos nasolabiales (en alas de mariposa)	Lupus cutáneo agudo	Rash malar, lupus bulloso, necrolisis epidérmica lúpica, rash maculopapular, rash de fotosensibilidad (en ausencia de fotosensibilidad), lupus subagudo
Fotosensibilidad	Rash cutáneo resultante de una reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico		
Lupus discoide	Placas eritematosas elevadas, con queratosis periférica y taponamiento folicular que dejan cicatrices atróficas	Lupus Cutáneo crónico	Rash discorde, lupus hipertrófico, paniculitis lúpica, afectación mucosa, lupus tumidus, <i>overlap</i> lupus discorde/liquen plano
Úlceras orales o nasofaríngeas	Generalmente indoloras, observadas por un médico	Úlceras orales o nasales	Úlceras nasales, orales, palatinas, en lengua, en ausencia de otras causas
Artritis	No erosiva que afecta a 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame	Afectación articular	Sinovitis que afecta a 2 o más articulaciones, o dolor en 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez
Serositis	Pleuritis: dolor pleurítico, roce pleural o evidencia de derrame pleural Pericarditis: confirmada por ECG, roce o derrame pericárdico	Serositis Dolor pericárdico típico, derrame pericárdico, roce o pericarditis confirmada por EKG, en ausencia de otras causas	Dolor pleurítico, roce pleural o evidencia de derrame pleural o
Afectación renal	Proteinuria persistente mayor de 0,5 g/24 horas o de 3 (+) Cilindros celulares: integrados por hemáties o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto	Renal	Proteínas/creatinina (o proteinuria en 24 horas) equivalente a 500 mg/24 horas o cilindros hemáticos
Afectación neurológica	Convulsiones o psicosis en ausencia de otras causas (fármacos o alteraciones metabólicas)	Neurológico	Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía craneal o estado confusional agudo, en ausencia de otras causas
		Criterios inmunológicos	
Alteración hematológica	Anemia hemolítica	Anemia hemolítica	Anemia hemolítica
	Leucopenia: < 4.000/mm <sup>3</sup> en al menos 2 determinaciones	Leucopenia o linfopenia	Leucopenia: < 4.000/mm <sup>3</sup> en al menos 1 determinación
	Linfopenia: < 1.500/mm <sup>3</sup> en al menos 2 determinaciones		Linfopenia: < 1.000/mm <sup>3</sup> en al menos 1 determinación
	Trombocitopenia: < 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> en ausencia de fármacos inductores	Trombocitopenia	Trombocitopenia: < 100.000
Alteración inmunológica	Anticuerpos anti-ADN positivos a títulos elevados	Anti-ADNad	Niveles de anti-ADNad por encima del nivel de referencia o > 2 veces el nivel de referencia si la determinación es con ELISA
	Anticuerpos anti-Sm positivos	Anti-Sm	Presencia de anti-Sm
	Anticuerpos antifosfolípidos: Anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positivo > 6 meses confirmada por la prueba de inmovilización del <i>T. pallidum</i> o de la absorción del anticuerpo treponémico por inmunofluorescencia	Antifosfolípido	Anticoagulante lúpico positivo, test falso positivo para RPR (reaginina plasmática rápida); título medio o alto para anticardiolipina o anti-β2 glucoproteína I
		Complemento bajo	C3, C4 bajos o CH50 bajo
		Coombs directo	Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica
Anticuerpos antinucleares	Positivos a títulos elevados, en cualquier momento de la enfermedad, en ausencia de fármacos que induzcan lupus	ANA	ANA por encima del nivel de referencia

ANA: anticuerpos antinucleares; ECG: electrocardiograma; EKG: ecocardiograma.

En los criterios de la ACR se han de cumplir cuatro o más, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. En los del SLICC son precisos 4 de 17 criterios, al menos uno clínico y uno inmunológico, o nefritis lúpica diagnosticada con biopsia, en presencia de ANA o anti-ADNad.

Tabla 2. Formulario del índice de actividad del LES, SELENA-SLEDAI<sup>27</sup>.

Puntaje	Manifestación	Definición
8	Convulsión	De inicio reciente. Exclusión de drogas, infecciones o alteraciones metabólicas como causas.
8	Psicosis	Alteración en las capacidades para desempeñar actividades normales debido a trastornos severos en la percepción de la realidad. Incluyen: alucinaciones, incoherencia, marcada pérdida de asociaciones, contenido del pensamiento pobre, marcado pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desordenado y catatónico. Exclusión de uremia y drogas como causas.
8	Síndrome cerebral orgánico	Función mental alterada con orientación, memoria u otra función intelectual inapropiadas, con hallazgos clínicos de rápido inicio y fluctuantes. Incapacidad para sostener la atención al medio ambiente, más al menos dos de los siguientes: alteraciones de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia diurna o aumento o disminución de la actividad psicomotora. Exclusión de drogas, infecciones o alteraciones metabólicas como causas.
8	Trastornos visuales	Cambios sugestivos de LES en retina: cuerpos citoides, hemorragias, exudados serosos o hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Exclusión de HTA, infección o drogas como causas.
8	Alteración de nervios craneales	Neuropatía o sensitiva o motora de inicio reciente que compromete a nervios craneales.
8	Cefalea por LES	Cefalea severa, persistente; puede ser migrañosa, pero no responde a analgesia con narcóticos.
8	Accidente cerebro-vascular	Accidente cerebro-vascular de inicio reciente. Exclusión de arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nodulos digitales dolorosos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o vasculitis demostrada por biopsia o angiograma.
4	Artritis	≥ 2 articulaciones dolorosas e inflamadas (ej. sensibilidad, edema o derrame).
4	Miositis	Dolor y debilidad de músculos proximales, asociado con CPK, aldolasa o cambios electromiográficos o una biopsia que demuestre miositis.
4	Cilindros urinarios	Cilindros eritrocitarios o hemo-granulares.
4	Hematuria	>5 eritrocitos por campo de alto poder. Exclusión de infección, cálculos u otra causa.
4	Proteinuria	> 0,5 gramos/24 horas
4	Piuria	> 5 leucocitos por campo de alto poder. Exclusión de infección.
2	Erupción	Erupción de tipo inflamatorio.
2	Alopecia	Pérdida anormal difusa o en parche del cabello.
2	Úlceras en mucosas	Úlceras orales o nasales.
2	Pleurerita	Dolor pleurítico con frote o derrame pleural, o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame, o hallazgos electrocardiográficos o confirmación por ecocardiograma.
2	Complemento bajo	Bajos niveles de CH50, C3 y C4.
2	Aumento de anti-DNA de cadena doble	Aumento por método de FARR por encima del valor normal*
1	Fiebre	> 38°C. Exclusión de infección como causa.
1	Thombocitopenia	< 100.000 plaquetas / x10 <sup>9</sup> /L, exclusión de drogas como causas.
1	Leucopenia	< 3.000 leucocitos / x10 <sup>9</sup> /L, exclusión de drogas como causas.

Tabla 3. Formulario del índice de daño del LES, SLICC/ACR<sup>28</sup>.

Item	Score
<b>Ocular (ambos ojos, por evaluación clínica)</b>	
Catarata <sup>1</sup>	1
Cambios en la retina o atrofia óptica <sup>2</sup>	1
<b>Neuropsiquiátrico</b>	
Afectación cognitiva <sup>3</sup> (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor <sup>4</sup>	1
Convulsiones <sup>5</sup> que requieren tratamiento durante 6 meses	1
ACV <sup>6</sup> (score 2 si >1)	1(2)
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) <sup>7</sup>	1
Mielitis transversa <sup>8</sup>	1
<b>Renal</b>	
Filtrado glomerular estimado o calculado < 50%	1
Proteinuria $\geq$ 3,5 gr/24 horas	1
Enfermedad renal terminal (independiente de diálisis o trasplante renal)	3
<b>Pulmonar</b>	
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiografía)	1
Pérdida de volumen pulmonar (radiografía)	1
Fibrosis pleural (radiografía)	1
Infarto pulmonar (radiografía) o resección quirúrgica por causa distinta de neoplasia	1
<b>Cardiovascular</b>	
Angina o bypass coronarios	1
Infarto de miocardio (score 2 si >1)	1(2)
Miocardiopatía con disfunción ventricular	1
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1
<b>Sistema vascular periférico</b>	
Claudicación > 6 meses	1
Pérdida de tejido menor (pulpejos dedos)	1
Pérdida de tejido significativo y permanente (amputación dedos o miembros) score >2 si > de 1 localización	1(2)

<b>Item</b>	<b>Score</b>
Trombosis venosas (con edema, ulceración o éstasis venoso)	1
<b>Gastrointestinal</b>	
Infarto o resección de intestino por debajo de duodeno, bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si > 1	1(2)
Insuficiencia mesentérica	1
Peritonitis crónica	1
Estenosis esofágica o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1
<b>Musculoesquelético</b>	
Atrofia muscular o debilidad	1
Artritis erosiva o deformante (incluye deformidades reductibles, excluye necrosis avascular)	1
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1
Necrosis avascular. Diagnosticada por técnica de imagen. Score 2 si > 1	1(2)
Osteomielitis	1
Rotura tendinosa	1
<b>Piel</b>	
Alopecia crónica cicatricial	1
Cicatrices extensas	1
Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1
<b>Fallo gonadal prematuro</b> (amenorrea secundaria antes de los 40 años)	1
<b>Diabetes mellitus</b> (independiente de si está o no en tratamiento)	1
<b>Neoplasias</b> (documentadas por biopsia, excluyendo displasia. Score 2 si > 1)	1(2)

\*Los episodios de repetición deben estar separados al menos 6 meses para puntuar como 2.

<sup>1</sup> Catarata: Opacidad de la lente en cualquier ojo, permanente, ya sea primaria o bien secundaria al tratamiento esteroideo, documentada por oftalmoscopio.

<sup>2</sup> Cambios en la retina: Documentados por examen oftalmoscópico, puede ser un defecto en la visión o ceguera reconocida legalmente. Atrofia óptica: documentada por examen oftalmoscópico.

<sup>3</sup> Afectación cognitiva: Déficit de memoria, documentada por examen clínico o por tests neurocognitivos aceptados.

<sup>4</sup> Psicosis mayor: Habilidad alterada para un normal equilibrio debido a razones psiquiátricas. Severa alteración en la percepción de la realidad, caracterizada por los siguientes hechos: ilusiones, alucinaciones (auditivas o visuales), incoherencias, marcada pérdida en la asociación, contenido pobre en el pensamiento, pensamiento ilógico, raro, desorganizado o comportamiento catatónico.

<sup>5</sup> Convulsiones: Descarga eléctrica paroxística ocurrida en el cerebro y que produce alteraciones físicas características que incluyen movimientos tónicos y clónicos o ciertas

alteraciones en el comportamiento. Sólo las convulsiones que requieran tratamiento durante 6 meses serán tomadas como daño.

<sup>6</sup> ACV: Accidente cerebrovascular que produce clínica focal como paresia, debilidad, etc.

<sup>7</sup> Neuropatía: Daño o afectación de un nervio craneal o periférico, excluyendo el nervio óptico, que produzca afectación motor o sensitiva.

<sup>8</sup> Mielitis transversa: Debilidad o pérdida de la sensibilidad de las extremidades inferiores con pérdida del control del esfínter urinario o anal.

### 1.1.5.- TRATAMIENTO:

El LES carece en la actualidad de un tratamiento curativo definitivo o etiológico, por lo que hay una gran diversidad terapéutica dirigida a tratar las distintas manifestaciones clínicas. El objetivo es el control de la enfermedad y de los efectos secundarios derivados del tratamiento utilizado.

El tratamiento de la propia enfermedad se basa en los antipalúdicos por su acción inmunomoduladora, habiéndose constatado un incremento en la supervivencia tanto en pacientes asintomáticos como graves<sup>30</sup>. Hay estudios que muestran que los antipalúdicos presentan protección de daño orgánico, del riesgo de trombosis con un nivel de evidencia moderado y más débil de un efecto hipolipemiente<sup>31</sup>. En el tratamiento del LES también se emplean los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los glucocorticoides y los inmunosupresores, éstos últimos han mejorado el pronóstico de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, aunque no todos responden, teniendo que asumir además su potencial toxicidad. Durante los últimos años se han empleado las terapias biológicas dirigidas contra dianas concretas en la patogenia del LES<sup>32</sup>. La única con indicación específica en ficha técnica es el belimumab<sup>33</sup>, aunque también se ha empleado el rituximab con indicación aprobada para otras enfermedades reumáticas<sup>34</sup>.

Con respecto a los antipalúdicos, el tratamiento de elección es la hidroxicloroquina que se debería administrar a todo paciente diagnosticado de LES, salvo casos de intolerancia o efectos secundarios. Están indicados para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas, artritis y astenia<sup>35</sup>. Además de prevenir brotes, son eficaces como ahorradores de corticoides. El principal efecto secundario es la afectación retiniana, relacionada con la cloroquina y su dosis acumulada, por lo que se deben de realizar controles oftalmológicos periódicos. Los

AINES (indometacina, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y dexketoprofeno) están indicados para tratar síntomas generales como las artralgias, artritis, mialgias, fiebre y serositis<sup>36</sup>.

Los glucocorticoides más empleados son la prednisona o prednisolona, se administran a dosis bajas a medias, menos de 20 mg/día cuando hay afectación cutánea sin respuesta a tratamiento tópico y también en afectación articular y muscular. Las dosis mayores de 0,5 a 1 mg/Kg/día o en bolos iv 0,5-1 g/día de metilprednisolona durante 3 días se reservan a los casos con actividad grave como cuando hay afectación del sistema nervioso, manifestaciones cardiopulmonares o afectación hematológica. No se debe sobrepasar los 5 mg/día en terapias de mantenimiento, siendo preferible añadir inmunosupresores y suspender los corticoides si es posible. Su alternativa es el deflazacort a dosis equivalentes. Por tanto, debido a que se trata de una enfermedad crónica con requerimientos prolongados de corticoides, ha de buscarse la dosis mínima que permita controlar los síntomas y que minimice los efectos secundarios. Teniendo en cuenta que se debe de realizar profilaxis de la osteoporosis con calcio y vitamina D, bifosfonatos o denosumab en función de las características del paciente.

En cuanto a la terapia con inmunosupresores, el metotrexato se utiliza en formas articulares resistentes a antimaláricos y corticoides, y para manifestaciones cutáneas y articulares, como agente ahorrador de corticoides. La leflunomida con las mismas indicaciones que el metotrexato, en pacientes sin afectación visceral y sin respuesta a hidroxicloroquina, corticoides, metotrexato, azatioprina y micofenolato.

La azatioprina se emplea en lupus moderado-grave, es el tratamiento de mantenimiento tras la administración de ciclofosfamida, como fármaco ahorrador de corticoides y alternativa a metotrexato. Es un fármaco seguro durante el embarazo.

El micofenolato mofetilo se emplea en el tratamiento de la nefritis lúpica de inducción y mantenimiento, afectación cutánea, trombocitopenia refractaria y hemorragia pulmonar. La ciclofosfamida se prescribe en la nefritis lúpica como tratamiento de inducción y en la

afectación del sistema nervioso (psicosis), así como en la hemorragia alveolar y miocardiopatía lúpica.

En cuanto a las terapias biológicas están indicadas en la afectación de órganos mayores o extensa de órganos menores refractarios a agentes de primera línea. También cuando hay imposibilidad de bajar esteroides a dosis aceptables para uso a largo plazo (pacientes que requieran más de 7.5 mg/dl día de prednisona). Hay que destacar el belimumab, que actualmente es la única terapia biológica con aprobación para el tratamiento del LES. Es un anticuerpo monoclonal humano soluble que inhibe al estimulador del linfocito B, una citocina clave para la supervivencia de los linfocitos B y que está sobreexpresada en el LES. Por tanto su uso es como adyuvante en pacientes adultos en combinación con el tratamiento estándar (antiinflamatorios, antipalúdicos, corticoides y/o inmunodepresores orales) en LES activo, con autoanticuerpos positivos, que presenten un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anti-dsDNA positivo y bajo complemento) a pesar del tratamiento estándar<sup>37-39</sup>.

Por último el rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra el receptor CD 20 de los linfocitos B, se utiliza en casos de nefritis lúpica refractaria a tratamiento con ciclofosfamida o micofenato, en afectación del sistema nervioso refractario a ciclofosfamida, anemia hemolítica refractaria a corticoterapia y trombocitopenia severa refractaria a otros tratamientos<sup>40-41</sup>. Hay otros agentes en el campo de los tratamientos biológicos en pleno desarrollo, que si bien actualmente no tienen papel en la práctica clínica, abren expectativas de futuro para los pacientes con manifestaciones complejas de la enfermedad.

### 1.1.6.- PRONÓSTICO:

El pronóstico del LES es tan variable como el espectro de la enfermedad, pues depende de la afectación orgánica, de la actividad y de la comorbilidad. La supervivencia del LES ha mejorado de manera considerable en las últimas décadas, gracias a los tratamientos inmunosupresores se han conseguido remisiones prolongadas e incluso completas, siendo la supervivencia de más del 93% a los 5 años y de un 85-93% a los 10 años<sup>16,42</sup>. No obstante, la calidad de vida de los pacientes sigue siendo inferior a la de la población general<sup>43</sup> y su riesgo de muerte de 2 a 3 veces mayor<sup>44-45</sup>. La afectación renal del LES es una de las principales causas de morbimortalidad y su frecuencia oscila entre 35-55 %.

La causa más importante de muerte en los primeros años es la actividad de la enfermedad y las infecciones, debidas a la inmunosupresión por los tratamientos, mientras que las muertes tardías se han relacionado con la enfermedad cardiovascular<sup>46</sup>. Actualmente algunos autores como Schoenfeld indican que las muertes por enfermedad cardiovascular son más importantes en los pacientes jóvenes, entre dos y tres veces mayor riesgo que población general<sup>47</sup>.

## **1.2.- ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

### **1.2.1.- ATEROSCLEROSIS Y VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR**

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la epidemia de mayor prevalencia en los países industrializados y representan un problema en aumento en los países en vías de desarrollo. Las tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria ajustadas para la edad parecen haber disminuido en dos tercios en la últimas cuatro décadas en los Estados Unidos reflejando la identificación y reducción de los factores de riesgo, así como pueden ser atribuidos a las mejoras en los tratamientos y las intervenciones del manejo de los eventos cardiovasculares (ECV). Aún así, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la causa más frecuente de muerte<sup>48</sup>. En España, al igual que en el resto de Europa, también son la primera causa de muerte (40% de todas las defunciones en 1992)<sup>49</sup>. Además tales enfermedades tienen una prevalencia muy alta, hasta un 35 % de la población adulta, teniendo en cuenta que hay una prevalencia creciente de trastornos como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM) y síndrome metabólico, factores que favorecen la arteriosclerosis. La enfermedad cardiovascular es muy común en la población general por encima de los 60 años, en los estudios se puede dividir en cuatro grupos, la enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio, angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva), enfermedad cerebrovascular isquémica (ictus y accidente isquémico transitorio), enfermedad vascular periférica isquémica (claudicación intermitente y trombosis arterial periférica) y aterosclerosis aórtica (aneurisma aórtico torácico o abdominal).

En los últimos años se han ampliado los conocimientos de las características biológicas de la aterosclerosis de los seres humanos y los factores de riesgo que la predisponen. El proceso aterosclerótico se desarrolla en varias fases comenzando en la capa

íntima arterial y afectando, progresivamente, al resto de capas arteriales. Es, pues, un proceso que se desarrolla lentamente y desde edades muy tempranas. La velocidad de progresión de las lesiones arterioscleróticas es impredecible y difiere notablemente de unos individuos a otros. La disfunción endotelial y la inflamación juegan un papel importante en la iniciación y desarrollo del proceso aterosclerótico. La pérdida de la integridad del endotelio induce vasoconstricción y permeabilidad del vaso, activa al sistema inmune que libera citocinas y atrae células proinflamatorias. La lesión aterosclerótica se inicia con la respuesta inflamatoria que aparece como respuesta a la entrada de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas en el endotelio. La entrada de LDL induce la expresión de moléculas que afectan al reclutamiento de las células inflamatorias. La sobreexpresión endotelial de selectinas, citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12), moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) y la inducción de proteínas quimiotácticas (MCP-1) favorecen el reclutamiento de monocitos y su migración. Esta expresión molecular también favorece la posterior diferenciación de monocitos a macrófagos, que a su vez captan los lípidos que han sufrido modificaciones oxidativas a través de receptores específicos. Posteriormente se convierten en células espumosas que constituyen el núcleo de la placa ateromatosa. Así mismo, la lipoproteína de alta densidad (HDL) proinflamatoria favorece el desarrollo de aterosclerosis<sup>50</sup>.

El enfoque tradicional para el estudio de la aterosclerosis se orientaba al diagnóstico de la enfermedad ya establecida, a las estenosis arteriales como causa de isquemia y de trastornos cardiovasculares agudos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las placas ateroscleróticas inestables aunque no originen estenosis también pueden desencadenar problemas clínicos, como la angina inestable y el infarto.

La aplicación de la biología ha aportado nuevos datos sobre los mecanismos que inducen los fenómenos clínicos y sobre los factores de riesgo de aterosclerosis. Los estudios describen los factores de riesgo como circunstancias inherentes a la persona, que predisponen

o favorecen la aparición de una determinada enfermedad, con su conocimiento y a través de unos índices para el cálculo del riesgo se puede cuantificar la probabilidad que tiene una persona de padecer esa enfermedad, incluso conocer el riesgo de muerte<sup>51</sup>. La denominación factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o enfermedad cardiovascular es errónea para algunos autores, puesto que el sujeto con arteriosclerosis es un enfermo con riesgo de presentar complicaciones arteriales o eventos en muchos territorios, no sólo el cardíaco, así por ejemplo en las mujeres españolas la primera causa de muerte es el ictus, por tanto son también vasculares, sin embargo se sigue empleando de manera mayoritaria el término cardiovascular para referirse a cualquier territorio vascular. Los FRCV clásicos se han clasificado en dos grandes grupos, según se puedan o no modificar. Los factores de riesgo no modificables son la edad, el sexo, la enfermedad vascular previa y antecedentes en familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular precoz, uno antes de los 55 años en los hombres o de los 65 años en las mujeres. Por tanto, cuanta más edad, mayor es la posibilidad de tener enfermedad vascular. Ser hombre tiene mayor riesgo que las mujeres, que están protegidas hasta la menopausia donde el riesgo aumenta de forma significativa. También aumenta el riesgo los antecedentes de enfermedad vascular en cualquier territorio.

Por otro lado, los factores de riesgo modificables incluyen tener la presión arterial (TA) elevada, la dislipemia, la DM, la obesidad, el tabaquismo y el sedentarismo. Cuando vemos a una persona con un factor de riesgo es frecuente que se asocie a otros, y sabemos que el riesgo que aporta cada uno de ellos no es aditivo, sino que su nocividad se potencia, por eso hay que realizar una valoración global.

Desde hace mucho, la presión arterial se ha identificado como un factor de riesgo importante para la aparición de aterosclerosis y trastornos vasculares agudos. La información clínica reciente ha destacado la importancia de la presión de pulso o presión diferencial, es decir, la diferencia entre la presión sistólica y la presión diastólica mínima. Así pues, la

presión diferencial se ha considerado un marcador de distensibilidad arterial, siendo por ello un indicador pronóstico de riesgo cardiovascular<sup>52</sup>.

Es ampliamente conocido la importancia del colesterol como elemento predictivo de la aterosclerosis y sus complicaciones. La LDL, es un elemento inductor de inflamación y de otros aspectos implicados en la biopatología de las placas endoarteriales y que culminan en trastornos clínicos agudos. Un problema cada vez más frecuente son los niveles bajos de HDL y los niveles altos de triglicéridos y de lipoproteína lipasa enzima encargada de hidrolizar a los triglicéridos de los quilomicrones, así como de las VLDL (lipoproteína de muy baja densidad). El HDL juega un papel protector frente a la arteriosclerosis mediante varios mecanismos. Además el HDL baja la cantidad de LDL oxidada, que es componente de la placa de ateroma, paradójicamente puede perder su papel protector en presencia de inflamación sistémica crónica<sup>53</sup>.

Los diabéticos son enfermos de alto riesgo vascular puesto que la hiperglucemia va a favorecer la glucosilación de proteínas que dañan muchas estructuras, entre ellas la pared vascular, favoreciendo la arteriosclerosis. También deben tenerse en cuenta los efectos de la resistencia a la insulina. Por todo ello son debidas las complicaciones macroangiopáticas y microangiopáticas que presentan los diabéticos mal controlados.

Ante la frecuencia cada vez mayor de obesidad a nivel mundial, es necesario cuantificar y renovar criterios. En el adulto se valora con el índice de masa corporal (IMC), que resulta de dividir el peso del sujeto por el cuadrado de su talla. La obesidad se define como un  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ . Además se ha visto que no todas las obesidades conllevan igual riesgo vascular, pues las que predomina el perímetro abdominal, obesidad central, el riesgo es mayor. En Europa se considera que el riesgo aparece en el hombre cuando su perímetro abdominal es igual o superior a 94 cm y en la mujer igual o superior a 80 cm. Sin embargo, las medidas cambian según el organismo consultado<sup>54</sup>.

El consumo de tabaco es un importante factor de riesgo vascular, la nicotina acelera la frecuencia cardíaca y aumenta las resistencias periféricas aumentando la TA. Además el monóxido de carbono se une a la hemoglobina y dificulta la oxigenación de los tejidos. En el riñón, el tabaco favorece la liberación de eritropoyetina que aumenta el número de hematíes circulantes y la viscosidad sanguínea, acelerando la arteriosclerosis. Se ha demostrado que el tabaco se implica en la muerte súbita coronaria, en la cardiopatía isquémica prematura, la recidiva de infarto de miocardio, la estenosis de la arterial renal, aumenta el riesgo de ictus, de muertes por aneurisma de aorta, etc.

El sedentarismo aparece cuando un individuo no realiza en su actividad cotidiana las recomendaciones de ejercicio físico requeridas para mantener un estado cardiosaludable. Se considera actividad física a cualquier movimiento producido por la contracción de músculos esqueléticos que provoca un incremento de gasto calórico. Ésta actividad debe durar al menos 30 minutos durante 5 días a la semana<sup>55-56</sup>. Existen suficientes evidencias científicas que demuestran que la actividad física reduce el índice de mortalidad total y vascular, disminuye la cardiopatía isquémica, la HTA, la DM tipo 2 y la obesidad.

La identificación y tratamiento de los factores de riesgo es esencial para la prevención de la enfermedad aterosclerótica. Cuando coexisten varios factores de riesgo como HTA, tabaquismo e hipercolesterolemia se potencia el riesgo cardiovascular, lo que sugiere una sinergia entre los mismos.

Además de los factores de riesgo clásicos modificables o no, también existen los factores de riesgo emergentes. Éstos incluyen muchos marcadores serológicos y bioquímicos como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, la vitamina D, la homocisteína, la viscosidad plasmática, la presencia de otras dislipemias (hipertriglicerinemias, el aumento de lipoproteína a (LpA) o la elevación de apolipoproteína B). También se incluyen otros factores

de riesgo emergentes derivados de las técnicas de imagen como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o el grosor de la íntima media medida mediante una ecodoppler carotídeo.

Por último, debemos tener en cuenta el término de síndrome metabólico. Éste apareció en 2001, englobando una serie de factores promotores de la aparición de enfermedad cardiovascular y aterosclerosis precoz, incidiendo en la importancia de la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina. Para su diagnóstico debían darse al menos 3 de los siguientes: obesidad abdominal, hipertriglicerinemias, HDL disminuida, HTA y/o glucosa en ayunas alterada o DM. Sin embargo, según el organismo consultado, se ha ido cambiando la definición y los valores asignados para cada parámetro<sup>57</sup>. La importancia de este síndrome radica en que sus componentes son factores de riesgo modificables y por tanto una vez identificados se puede actuar sobre ellos para prevenir la enfermedad cardiovascular.

Una vez que conocemos los FRCV y las modificaciones que debemos realizar sobre ellos para prevenir la enfermedad cardiovascular aisladamente con cada factor, se puede realizar una valoración de riesgo global a cada individuo para definir el pronóstico y orientar la terapéutica. Como excepción, no es necesario calcular el RCV a pacientes que han padecido un ECV, presentan diabetes, otros FRCV asociados, o enfermedad renal severa, porque dichos factores implican, por sí mismos, un RCV elevado y requieren tratamiento y control intensivo.

Para una correcta valoración de RCV se desarrollaron los sistemas de estratificación que derivan de grandes cohortes prospectivas, siendo el más conocido el estudio Framingham. En este estudio, los habitantes de esta localidad de Estados Unidos fueron evaluados para buscar los factores relacionados con la aparición de enfermedad coronaria, actualmente denominados factores clásicos, que son pocos, sencillos de diagnosticar o evaluar, y aportan una mayor probabilidad de que las personas que los poseen padezcan enfermedad coronaria.

Estos sistemas permiten el cálculo del riesgo absoluto de tener un ECV en los siguientes 10 años. El objetivo de la estimación del riesgo es identificar pacientes de alto riesgo que precisan atención e intervención inmediata, además de motivar a los pacientes para que sigan el tratamiento y así reducir su riesgo en base al estimado. Las tablas de riesgo cardiovascular más utilizadas están basadas en la ecuación de riesgo del estudio de Framingham, sin embargo, entre las tablas de riesgo disponibles existen diferencias. El índice de Framingham utiliza un método de puntuación en base a las siguientes variables: edad (35-74 años), género, HDL colesterol, colesterol total, presión arterial sistólica, tabaquismo (sí/no), DM (sí/no) e HVI (sí/no) (Tabla 4). Con este método podemos calcular el riesgo coronario a los 10 años, incluyendo la aparición de angina estable, infarto de miocardio (IAM) y muerte coronaria<sup>58-59</sup>. Mientras que en la tabla Framingham risk score calibrada para pacientes de Estados Unidos de 1998 se predecía el riesgo a 10 años, para eventos mortales o no, de cardiopatía coronaria únicamente, en su actualización del año 2008 se añadieron también los ACV<sup>60-61</sup>. La tabla del Framingham risk score estratifica el riesgo según una puntuación en estadios de riesgo bajo: <10 %, riesgo moderado: 10-20% y riesgo alto: > 20%, siendo un riesgo >10% como punto de corte para recomendar iniciar una terapia. La tabla se ha calibrado para población europea. Uno de los métodos más utilizados en la actualidad es el sistema SCORE, propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología para pacientes entre 40 a 65 años. Este sistema se divide en dos categorías, países de alto riesgo y países con bajo riesgo, entre los que está España. Predice riesgo a 10 años para ECV, solo mortales e incluye enfermedad coronaria, cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica y otras como aneurisma disecante de aorta. Los pacientes que se definen como de muy alto riesgo cardiovascular son aquellos con riesgo igual o mayor al 10% de desarrollo de enfermedad vascular fatal en los siguientes 10 años. Si el riesgo es entre 5 y el 10 %, el riesgo será alto, entre el 1 y 5% el

riesgo se considera moderado y los inferiores a 1% se podrían considerar como de bajo riesgo cardiovascular<sup>55-56,62</sup>.

A la hora de calcular el riesgo individual necesitamos ponderar cada uno de los factores que afectan a ese individuo para así poder estimar cuál será su riesgo de desarrollo de ECV en los próximos 10 años. En el caso de la tabla Framingham, un RCV  $\geq 10\%$  se considera como punto de corte para iniciar una terapia, y en el caso de la tabla SCORE, un RCV  $\geq 5\%$ . Hoy en día no disponemos de índices para cuantificar el RCV en la población de pacientes con LES. A diferencia del lo que ocurre con otras enfermedades como la artritis reumatoide en la que la EULAR recomienda el uso de Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) ponderado en 2010<sup>63</sup>. En el caso del LES estas tablas infraestiman el RCV, pues la mayoría de los pacientes lúpicos son mujeres jóvenes, de edad inferior a 35 años y muy raramente mayores de 70 años, pues ambas tablas están muy influidas por la edad. Por lo tanto no disponemos de tablas de estratificación adecuadas que permitan estimar el RCV en pacientes con LES. Es necesario continuar con el estudio de otros factores como los emergentes, pero también se han propuesto otras medidas que podrían hipotéticamente ser de utilidad en el LES, como el estudio directo de la arteria, el análisis funcional de la rigidez arterial y la aplicación de técnicas de imagen.

La detección de la enfermedad cardiovascular subclínica, a través del estudio directo de la arteria, debe de considerarse imprescindible, puesto que su diagnóstico precoz puede modificar la evolución de la enfermedad y disminuir el riesgo cardiovascular. Esto implica un análisis morfoestructural y funcional de la arteria mediante el empleo de métodos no invasivos, reproducibles y de bajo coste. Para el estudio morfoestructural utilizamos dos pruebas, la medida del espesor del complejo íntima-media y el índice de presión arterial tobillo-brazo (ITB). El espesor del complejo íntima-media junto con la presencia de placas en arterias carótidas mediante la ecografía permite medir los diámetros arteriales y la descripción

anatómica de trayecto junto con la detección de lesiones (placas) y definición de su topografía, sus características morfológicas y el grado obstructivo. El incremento del grosor íntima-media es un indicador de enfermedad aterosclerótica, cuya medida puede variar según para su evaluación se considera la edad, raza y sexo del paciente<sup>64-65</sup>. El índice de presión arterial tobillo-brazo (ITB) es un método sencillo que se altera en presencia de enfermedad aterosclerótica periférica, utilizando una sonda de ultrasonido doppler y esfigmomanómetro se mide la presión sistólica en los 4 miembros a nivel de las arterias braquiales y arterias tibial posterior y pedía anterior. Para esto se obtiene la señal doppler del flujo arterial. Se insufla el manguito y luego se desinfla registrando el valor de presión arterial en el momento que reaparece la señal doppler. Se promedian tres valores obtenidos a 1 minuto de intervalo. Se toma el valor más alto de las presiones registradas en las dos arterias braquiales (derecha e izquierda). El índice (ITB) se calcula dividiendo la presión arterial sistólica (PAS) de cada miembro inferior sobre el valor de la arteria braquial. Los valores de ITB < 0,9 indican una estenosis  $\geq 50\%$  entre la aorta y las arterias distales de las extremidades inferiores. Esta prueba presenta una alta especificidad que va del 83.3 al 99.0% presente en algunas revisiones sistemáticas publicadas<sup>66</sup>. Por tanto, el ITB tiene una relación inversa con el RCV.

Para el análisis funcional de la rigidez arterial es útil la velocidad de la onda de pulso<sup>67</sup>. Se considera el método no invasivo gold estándar para la determinación de la rigidez arterial. También se puede valorar mediante el análisis morfológico de la onda de presión de la arteria carótida con un transductor de presión que comprime la arteria carótida y registra la curva de presión central para análisis de su morfología. Conceptualmente, cuanto más rápida es la caída de la presión en el sector analizado menor es la constante de tiempo y mayor es la rigidez arterial. Por el contrario, una caída lenta con una constante de tiempo mayor es indicadora de buena función de modulación arterial.

Otra técnica con potencial para detectar signos de aterosclerosis es la determinación del calcio coronario por tomografía de haz de electrones que permite evaluar la presencia de placas calcificadas en las arterias coronarias y detectar la progresión de las mismas. Del mismo modo, los estudios de perfusión miocárdica con SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotones), permite estimar el grado de arteriosclerosis coronaria y el riesgo de eventos isquémicos cardíacos<sup>68</sup>.

Por último, la ecocardiografía que es de elección para la valoración de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). Su presencia se ha correlacionado en pacientes hipertensos con una mayor mortalidad y morbilidad cardíaca independientes de otros factores de riesgo<sup>69</sup>.

Tabla 4. Índice de Framingham<sup>58</sup>.

Mujer edad	Puntos	Hombre edad	Puntos	HDL-c mg/dl	Puntos	Colest. - total	Puntos	PAS	Puntos
30	- 12	30	- 2	25-26	7	139-151	- 3	98-104	- 2
31	- 11	31	- 1	27-29	6	152-166	- 2	105-112	-1
32	- 9	32-33	0	30-32	5	167-182	- 1	113-120	0
33	- 8	34	1	33-35	4	183-199	0	121-129	1
34	- 6	35-36	2	36-38	3	200-219	1	130-139	2
35	- 5	37-38	3	39-42	2	220-239	2	140-149	3
36	- 4	39	4	43-46	1	240-262	3	150-160	4
37	- 3	40-41	5	47-50	0	263-288	4	161-172	5
38	- 2	42-43	6	51-55	- 1	289-315	5	173-185	6
39	- 1	44-45	7	56-60	- 2	316-330	6		
40	0	46-47	8	61-66	- 3				
41	1	48-49	9	67-73	- 4				
42-43	2	50-51	10	74-80	- 5				
44	3	52-54	11	81-87	- 6				
45-46	4	55-56	12	88-96	- 7				
47-48	5	57-59	13						
49-50	6	60-61	14						
51-52	7	62-64	15						
53-55	8	65-67	16						
56-60	9	68-70	17						
61-67	10	71-73	18						
68-74	11	74	19						

Otros Factores	Puntos
Tabaquismo	4
Diabetes: Hombres	3
Mujeres	6
Hipertrofia Vizda.	9

Puntos y Riesgo coronario a los 10 años

Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo
< 1	< 2%	9	5%	17	13%	25	27%
2	2%	10	6%	18	14%	26	29%
3	2%	11	6%	19	16%	27	31%
4	2%	12	7%	20	18%	28	33%
5	3%	13	8%	21	19%	29	36%
6	3%	14	9%	22	21%	30	38%
7	4%	15	10%	23	23%	31	40%
8	4%	16	12%	24	25%	32	42%

## 1.2.2.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO:

Los pacientes con LES presentan una prevalencia superior a la de la población general de daño vascular y desarrollo acelerado de aterosclerosis tanto clínica como subclínica que conduce a enfermedad cardiovascular prematura. Se ha observado aumento de la prevalencia de calcificación de las arterias coronarias en los pacientes con LES (31% vs 9% en controles) lo que se correlaciona con un mayor grado de aterosclerosis y aparición a edades más tempranas que en los pacientes sin LES<sup>70-71</sup>. También se ha observado en estudios de casos-control un incremento del espesor del complejo íntima-media junto con una mayor prevalencia de presencia de placas en arterias carótidas de pacientes con LES<sup>72</sup>. En algunos estudios se ha demostrado una alta prevalencia de anomalías en la perfusión miocárdica, en una muestra de 130 mujeres con LES hasta un 40 % mostró anomalías en la perfusión, de las que un 35% no tenía antecedentes de enfermedad coronaria, lo que sugiere una alta prevalencia de enfermedad arterial coronaria precoz<sup>73</sup>.

Durante largo tiempo se han analizado los factores que expliquen este aumento de frecuencia de arterioesclerosis, encontrándose un mayor número de factores de riesgo cardiovascular clásicos, los de Framingham, y otros factores específicos del LES, derivados de la propia enfermedad, como son la actividad crónica y los efectos secundarios derivados del tratamiento<sup>74</sup>. A ellos además se suma la existencia de una alteración en el balance entre reparación y daño a nivel endotelial<sup>75</sup>. En los pacientes con LES, el daño vascular parece estar acelerado y los mecanismos para su reparación alterados<sup>76</sup>. Varios mediadores inflamatorios, toxinas y proteínas, que se encuentran elevados en pacientes afectados de LES, han sido y están siendo estudiados para determinar su papel en la progresión de la aterosclerosis en el LES. Se ha postulado que la formación de inmunocomplejos, la activación del complemento y del

interferón alfa, participan de forma activa en el daño endotelial y en su reparación<sup>77</sup>. La homocisteína podría relacionarse con la aparición de aterosclerosis subclínica aumentando el grosor de la íntima-media (GIM) en LES<sup>78</sup>. Además, la PCR podría predecir el desarrollo de ECV, provocar un mayor GIM y calcificación en arterias coronarias tal como apuntan algunos estudios<sup>79-80</sup>. Por tanto la aparición de una arteriosclerosis precoz en estos pacientes, aunque no totalmente aclarada, se ha relacionado con la actividad inflamatoria crónica del propio LES<sup>81-82</sup>, con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, frecuentes en estos pacientes, así como con los efectos secundarios de algunos fármacos habituales en su tratamiento básico, como los corticoides<sup>83</sup>.

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) pueden contribuir a la arteriosclerosis, puesto que pacientes con LES portadores de anticuerpos anticardioplipina (ACA) tienen un perfil lipídico más alterado, con una fracción HDL disminuida, con concentraciones de apolipoproteína A-1 menores, ésta última es una proteína básica del HDL que actúa en el transporte inverso del colesterol. Los anticuerpos anti-Apo A-1 presentan reacciones cruzadas con los ACA y pueden provocar dicha disminución. La beta-2-glicoproteína 1 ( $\beta$ 2-GP1) previene la captación de LDL oxidada por los macrófagos, en presencia de anticuerpos anti  $\beta$ 2-GP1, los inmunocomplejos formados permiten la captación de LDL oxidada por los macrófagos, lo que facilita la formación de las células espumosas precursoras de la placa de ateroma<sup>84-86</sup>. Además, en algunos estudios se ha visto que la presencia de AAF es un factor de riesgo independiente asociado con la presencia de placa carotídea<sup>87</sup>.

Por tanto, se ha llegado a considerar al LES, por parte de algunos autores, como un "equivalente coronario", al igual que la DM, lo que es de gran relevancia, y más teniendo en cuenta la preferencia de la enfermedad por el sexo femenino y la baja edad de la mayoría de estas pacientes, en principio protegidas durante la edad fértil contra la arteriosclerosis<sup>88-89</sup>.

Algunos estudios epidemiológicos comparativos señalan mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos (HTA, dislipemia, DM, tabaquismo, obesidad, sedentarismo y menopausia precoz) en pacientes con lupus, y señalan que los que han tenido un ECV tienen mayor número de factores de riesgo clásicos con respecto a los que no lo han sufrido<sup>90-91</sup>.

La HTA es más frecuente en pacientes con LES<sup>92</sup>, lo que puede ser debido a la alteración CV de la propia enfermedad, a las manifestaciones renales o a los fármacos utilizados en el tratamiento de la propia enfermedad (corticoides, inmunosupresores y AINES)<sup>93</sup>. Además hay que tener en cuenta que la enfermedad renal es la causa más frecuente de hipertensión arterial secundaria.

La insuficiencia renal es más común en pacientes con LES que en la población general de igual edad y sexo<sup>90</sup>. La enfermedad renal crónica y el aumento de creatinina sérica se asocian con arteriosclerosis precoz, por lo que la enfermedad renal puede ser un factor importante para el desarrollo de eventos vasculares y de mortalidad<sup>94</sup>.

La presencia de DM asocia un mayor riesgo de daño estructural irreversible en el paciente lúpico. De hecho es el único FRCV clásico que puntúa por sí mismo en el índice SLICC. Además, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina son más prevalentes en la población con LES, la inflamación puede contribuir a esta situación y el efecto de la resistencia a la insulina a la ateromatosis de pacientes con LES<sup>95-96</sup>. La presencia de síndrome metabólico se ha asociado a enfermedad cardiovascular en pacientes con LES y ambos se incrementan con la duración de la enfermedad<sup>97</sup>.

Parece ser que pacientes con LES generan alteraciones del metabolismo lipídico caracterizadas con el aumento de VLDL y disminución de HDL y de la apolipoproteína A1, no relacionadas con el tratamiento corticoideo ni con la enfermedad renal<sup>98</sup> y aumento de la LDL oxidada<sup>99</sup>. Además presentan niveles elevados de un tipo de HDL proinflamatoria que se

caracteriza por su incapacidad para inhibir la oxidación de la LDL con la consiguiente elevación de niveles de LDL y aumento de riesgo de ECV<sup>100</sup>. En la revisión de Nikpour se comparan los datos de las tres cohortes de Toronto, Baltimore y Pittsburgh, donde se encuentra que la hipercolesterolemia es un factor de riesgo para el aumento de la aterosclerosis en pacientes con LES<sup>101</sup>.

La lipoproteína a (LPa) constituye un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular y se ha asociado a un mayor riesgo de infarto en pacientes con LES en algunos estudios<sup>102</sup>.

La presencia de artritis y el uso de corticoides pueden provocar alteraciones musculoesqueléticas que disminuyan la actividad física contribuyendo al sedentarismo<sup>103</sup>. Además el uso de los corticoides puede empeorar la HTA, la DM, la obesidad y la dislipemia. Se ha analizado en diversos estudios que el riesgo de arteriosclerosis y el uso de corticoides es dosis dependiente, así pues, dosis superiores a 10 mg/día se asocian a la alteración del perfil lipídico<sup>104-105</sup>.

Por el contrario, los antipalúdicos, además de su utilidad en el tratamiento de las artritis y lesiones cutáneas, su beneficio sobre el riesgo cardiovascular parece evidente, mejorando los niveles de colesterol y triglicéridos, previniendo el desarrollo de diabetes y de síndrome metabólico, dificultando la aparición de trombosis o reduciendo la necesidad de corticoides, por lo que actualmente se considera como un cardioprotector<sup>106-108</sup>.

No hay que olvidar la importante frecuencia de menopausia precoz en estas pacientes. El aumento de osteoporosis por el uso de corticoides se ha relacionado en algunos estudios con la progresión de la enfermedad arteriosclerótica, pues el incremento en la pérdida de masa ósea favorecería la progresión de la calcificación aterosclerótica<sup>109-110</sup>.

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que actualmente es posible actuar sobre algunos de los factores relacionados con la aparición de enfermedad cardiovascular en el

LES<sup>111</sup>. Por todo ello es necesario un control estricto tanto de los factores de riesgo tradicionales como de la actividad de la propia enfermedad. A continuación, se recopilan los FRCV involucrados en la patogenia de la aterosclerosis en el LES (tabla 5), así como las intervenciones terapéuticas propuestas.

Tabla 5. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en LES y estrategias terapéuticas propuestas por Stojan G y Petri M (2013)<sup>111</sup>:

Factor de riesgo	Estrategia terapéutica
Control actividad del LES (SLEDAI)	Controlando la actividad de la enfermedad evitando los brotes y los factores ambientales desencadenantes de los mismos
	Introduciendo la hidroxicloroquina en el tratamiento básico del LES, siempre que no exista contraindicación para ello.
	Regularizando el uso de los fármacos biológicos, en casos refractarios a los tratamientos convencionales (Rituximab, Belimumab) <sup>112</sup> .
Factores clásicos de riesgo cardiovascular <sup>113</sup>	En su mayoría se trata de factores potencialmente reversibles, tras cambios en el estilo de vida y con la ayuda de fármacos, siempre que sean necesarios.
Anticuerpos antifosfolípidos	Detectando de forma rutinaria la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y previniendo la aparición de trombosis con dosis bajas de ácido acetilsalicílico.
Tratamientos corticoesteroides	Evitando la utilización de los corticoesteroides, a dosis altas de forma prolongada, y asociando antiinflamatorios no esteroideos e inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida y micofenolato de mofetilo) que nos faciliten la reducción de los mismos <sup>114</sup> .

### 1.2.3.-EVENTOS CARDIOVASCULARES EN EL LES

Hasta hace algunos años las infecciones eran la principal causa de mortalidad en el LES. Con la mejora en los tratamientos se ha incrementado la expectativa de vida en este colectivo de pacientes disminuyendo el número de fallecimientos relacionados directamente con la actividad del LES, lo que ha supuesto la emergencia de otros procesos, como son las enfermedades cardiovasculares. Actualmente las enfermedades cardiovasculares son la causa más común de muerte no relacionada con el propio LES en esta población<sup>115</sup>. La prevalencia de ECV ha sido analizada en varios estudios situándola entre el 7 al 19 %, esta variabilidad se debe a la diferencia entre las definiciones de ECV empleadas, el tiempo de seguimiento y las características de cada cohorte<sup>103,116-119</sup>. En una revisión sistemática que analiza los datos epidemiológicos de veintiocho artículos de pacientes con LES y aumento de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, apoyan firmemente que los pacientes con LES y sobre todo los más jóvenes, se encuentran con un riesgo relativo elevado de ECV en comparación con la población general, pero indican que el riesgo absoluto de ECV aumenta con la edad avanzada en estos pacientes<sup>47</sup>.

El primero en llamar la atención sobre este tema fue Urowitz en 1976, describiendo una “curva bimodal” de morbi-mortalidad en el LES<sup>46</sup>. En su opinión, la mortalidad precoz, a los tres años del diagnóstico, se debía al propio LES y a las infecciones. Sin embargo, basándose en el análisis de una serie de muertes en su cohorte, la mortalidad tardía, unos nueve años aproximadamente después de su diagnóstico, estaría relacionada con la enfermedad cardiovascular, debida al desarrollo de una arteriosclerosis prematura de origen multifactorial<sup>120</sup>. Aunque la observación clínica inicial de Urowitz se refería a un pequeño grupo de pacientes, estudios posteriores en amplias series coinciden en que la morbi-mortalidad del LES es significativamente mayor a la que cabría esperar en una población no

lúpica de edad y sexo similares<sup>121</sup>. La utilización durante un tiempo prolongado de corticoterapia y un mayor número de años de evolución del LES se relaciona con una mayor predisposición a ECV, pues además son los pacientes con mayor actividad de la enfermedad los que reciben mayor dosis de tratamiento corticoideo<sup>104,122</sup>. En el estudio realizado por Karp el nivel de actividad de LES y sus correlaciones con los factores de riesgo de enfermedad coronaria se evaluaron utilizando el índice de actividad SLEDAI y encontraron que un aumento de seis puntos en éste índice se asoció con un 5% de aumento del riesgo de enfermedad coronaria en los siguientes dos años. Además, también encontraron que un aumento de 10 mg de corticosteroides durante el año previo aumentaba el riesgo de cardiopatía coronaria un 16% durante los dos años siguientes<sup>123</sup>.

En el estudio de Manzi se ha obtenido que la incidencia de infarto de miocardio fue 7 veces superior en pacientes lúpicos que en la población general, siendo hasta 50 veces mayor en mujeres con edades comprendidas entre 35 y 44 años con respecto a un grupo control del estudio Framingham<sup>116</sup>. En otros estudios la incidencia estimada de nuevos eventos coronarios en pacientes con LES es aproximadamente de 1,2-1,5 % por año y la tasa absoluta de episodios cardiovasculares a 10 años está alrededor del 13%<sup>81,124</sup>. En cuanto a la posibilidad de ingreso hospitalario por IAM en mujeres con LES entre 18 y 44 años, se ha estimado que esté incrementado en 8,5 veces respecto a la población general<sup>125</sup>. En Estado Unidos se realizó un análisis para determinar las hospitalizaciones con una base de datos recogida por todo el país con el objetivo de analizar las discrepancias de riesgo para edad y raza, que incluía 31.927.484 hospitalizaciones de pacientes no LES y 124.688 hospitalizaciones en los pacientes con LES. Los investigadores encontraron que la edad promedio para un ECV en mujeres con LES fue de 10.5 años menor que en mujeres sin LES, además se vio que el grupo más joven afectado por un episodio de ECV con resultado de muerte era de mujeres negras con LES 19,8 años más jóvenes que los controles sin LES<sup>126</sup>.

En población lúpica se han encontrado datos que indican que el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular (ACV) supera al de sufrir enfermedad coronaria, según los estudios su frecuencia oscila entre un 2 a un 20 %<sup>127-129</sup>. Ward describió que las mujeres con LES tenían un riesgo dos veces mayor de lo esperado de ser ingresadas por un ACV comparadas con un grupo control de mujeres sin LES de la misma edad<sup>125</sup>. En otro estudio con 200 pacientes diagnosticados de LES se describió hasta un 8% de antecedentes de isquemia cerebral respecto a un 3,5% de antecedentes de cardiopatía isquémica<sup>87</sup>. La mortalidad hospitalaria en pacientes lúpicas por ACV fue de hasta el 18%<sup>130</sup>.

Con respecto a la enfermedad vascular periférica los estudios indican que es menos prevalente que las otras manifestaciones de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, de hecho no hay estudios donde se comparen pacientes con LES con controles de la población general. Su prevalencia en las distintas cohortes de LES es de 8 casos en 1.249 pacientes con LES en un periodo de 8 años de seguimiento<sup>131</sup>, y en LUMINA la tasa de prevalencia es de 5,3 % de los 637 pacientes con un seguimiento de 4,4 años<sup>132</sup>.

En cuanto a la mortalidad cardiovascular en pacientes con LES en un estudio multicéntrico, realizado en 9.547 pacientes, Bernastky concluye que mientras la mortalidad relacionada con el LES se ha reducido espectacularmente, la debida a causas cardiovasculares ha aumentado<sup>115</sup>.

### **1.3.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

En las últimas décadas ha progresado el conocimiento de la patogenia del LES gracias a la estandarización de los estudios, esperando cambios importantes en un futuro próximo dado el gran desarrollo en las distintas líneas abiertas en el campo de la investigación. Sin embargo, los estudios sobre la prevalencia de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes españoles con LES son realmente escasos. Tampoco se conocen suficientemente los factores predictores de la aparición de ECV en pacientes con LES. Aunque son los estudios prospectivos de poblaciones amplias de enfermos de LES los que mejor pueden permitir identificar aquellos pacientes afectos de LES de mayor riesgo que precisen de una estrategia terapéutica más agresiva, adecuando los objetivos terapéuticos al riesgo cardiovascular real. Sin embargo estos son muy costosos, requieren de registros nacionales, así como de seguimiento de cohortes de al menos 10 años.

Por todo ello se plantea el presente estudio de tesis doctoral, menos ambicioso, de tipo transversal, pero que nos ayude, como paso previo a los estudios longitudinales, a conocer el riesgo relativo de algunos de los FRCV. Para ello se plante como objetivos a) describir el perfil cardiovascular y la prevalencia de ECV no fatales, el tratamiento y grado de cumplimiento de objetivos terapéuticos, en una muestra importante de mujeres diagnosticadas de LES, así como b) comparar en dicha muestra dos grupos de pacientes diagnosticadas de LES, con o sin ECV previos, tratando de identificar los posibles factores predisponentes.



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1.- HIPÓTESIS**

- a) Existen diferencias en el perfil cardiovascular entre las pacientes diagnosticadas de Lupus Eritematoso Sistémico según hayan presentado o no eventos cardiovasculares.
- b) Existen diferencias en cuanto al tratamiento de pacientes diagnosticadas de Lupus Eritematoso Sistémico según hayan presentado o no eventos cardiovasculares.
- c) Existen diferencias en el grado de cumplimiento de objetivos terapéuticos de pacientes diagnosticadas de Lupus Eritematoso Sistémico según hayan presentado o no eventos cardiovasculares.

### **2.2.- OBJETIVOS**

1. Describir el perfil de riesgo cardiovascular y la prevalencia de eventos cardiovasculares no fatales, así como el tratamiento administrado y el grado de cumplimiento de objetivos terapéuticos en una muestra de mujeres diagnosticadas de Lupus Eritematoso Sistémico.
2. Comprobar si existen diferencias en el perfil de riesgo cardiovascular, así como en el tratamiento y grado de cumplimiento de objetivos terapéuticos entre las pacientes diagnosticadas de Lupus Eritematoso Sistémico según hayan presentado o no eventos cardiovasculares.



## **MATERIAL Y MÉTODO**



### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDIO**

El estudio es de tipo transversal, observacional, con componentes descriptivos y analíticos. El estudio fue realizado en varios centros sanitarios de modo que es de tipo multicéntrico.

#### **3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La Red Temática Riesgos/LES se constituyó inicialmente con el objetivo de que todos los médicos de España implicados en el manejo de pacientes diagnosticados de Lupus Eritematosos Sistémico (LES) participaran en el estudio, con la finalidad de que la población del estudio fueran todos los pacientes con LES que se encontraran en seguimiento en el período de estudio establecido desde febrero de 2003 hasta abril de 2013. Finalmente participaron sólo 31 especialistas en medicina interna, reumatología y nefrología, cada uno de los cuales introdujo en la base de datos los pacientes diagnosticados y en seguimiento de su respectivo centro. El número total de centros fue de 9 hospitales: Hospital Universitario La Fe de Valencia, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Universitario de la Ribera de Alzira (Valencia), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital Clínico Universitario Nuestra Señora de la Victoria (Málaga), Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga), Hospital Clínico de Barcelona (Barcelona), Hospital Vega Baja de Orihuela (Alicante) y Hospital Clínico Universitario San Cecilio (Granada). Por todo ello consideramos que finalmente no se realizó el estudio sobre el total de la población de enfermos de LES de nuestro país, sino un muestreo de tipo no probabilístico.

Para el cálculo muestral se consideró la población, según el Instituto Nacional de Estadísticas, del año del comienzo del estudio (2003), de las provincias donde se encontraban

los centros sanitarios participantes en el estudio: Alicante (1.632.000 habitantes), Barcelona (5.053.000 habitantes), Granada (828.000 habitantes), Málaga (1.375.000 habitantes), Sevilla (1.783.000) y Valencia (2.320.000 habitantes). Se tuvo en cuenta una prevalencia estimada de LES del 17,7/100.000 habitantes<sup>2</sup>, considerando por lo tanto un tamaño del universo de 2.301 enfermos de LES. Teniendo en cuenta que los objetivos del estudio se centran en la población de mujeres con LES, y considerando una proporción estimada de 10:1 de mujeres frente a hombres<sup>6</sup>, el tamaño universal resultante es de 2.092 mujeres con LES en la provincias estudiadas. Como son numerosas las variables cualitativas que se han estudiado, para el cálculo del tamaño muestral requerido para el análisis de sus proporciones hemos utilizado la heterogeneidad del 50% por ser el peor resultado posible. Con todo ello y considerando un margen de error del 5%, así como un nivel de confianza del 95%, el tamaño muestral requerido para la realización de este estudio fue de 325. Tras la eliminación de todos los hombres (N=39), la muestra final analizada en el estudio fue de 335 mujeres con LES, siendo por tanto la muestra suficiente. El tamaño de la muestra obtenido también es suficiente para el estudio de las medias de las variables cuantitativas, pues considerando un tamaño universal de 2.092 mujeres con LES, un margen de error de 1 y un nivel de confianza del 95%, la muestra de pacientes requerida sería de 325, teniendo en cuenta varianzas de dichas variables no superiores a 100.

### **3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se incluyeron a todas las pacientes que estaban en seguimiento en el período de estudio, diagnosticadas de LES por cumplimiento de al menos 4 de los 11 criterios de la ACR de 1997 (Tabla 1)<sup>21</sup>, excluyendo a hombres, así como no haber firmado el consentimiento informado.

### 3.4 VARIABLES

Los datos fueron obtenidos durante la entrevista clínica a los pacientes, por la anamnesis y las pruebas complementarias requeridas, siendo completados con la historia clínica de cada paciente. Todos los datos requeridos en el estudio eran registrados en una base de datos diseñada ad hoc, online, accesible a través de la URL: [www.resgistroles.es](http://www.resgistroles.es), a partir de la cual se obtuvo la base Excel, posteriormente exportada al programa estadístico SPSS.

La principal de las variables es la variable dependiente de grupo y representa la información respecto a si la paciente ha presentado o no eventos cardiovasculares. Es una variable cualitativa ordinal, dicotómica, con dos posibilidades, presencia o ausencia de ECV. Es muy importante destacar que sólo se tuvieron en cuenta los ECV posteriores al diagnóstico de LES. El resto de variables son consideradas independientes. Relacionadas con los ECV, se utilizaron las siguientes variables independientes:

Tipo de ECV: variable cualitativa ordinal, con 6 posibilidades: cardíaca, cerebral, periférica, cardíaca y cerebral, cardíaca y periférica, cerebral y periférica.

Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular precoz: variable cualitativa ordinal, dicotómica, con dos posibilidades, sin antecedentes o con antecedentes. Se consideraba sólo si la presencia era en familiares de primer grado, así como si era antes de los 55 años en familiares varones o de los 65 años en familiares mujeres.

Relacionadas con la enfermedad arteriosclerótica subclínica se incluyeron 4 variables cualitativas ordinales, dicotómicas: ecocardiograma (patológico o no), ecodoppler carotídeo (patológico o no), índice tobillo-brazo (patológico si menos de 0,9) y densitometría ósea (método pixi que mide el calcáneo, evaluación de la masa ósea considerada por la Organización Mundial de la Salud, 1994, normal: T-score superior a  $-1$  desviación estándar (DE), Osteopenia: T-score situado entre  $-1$  y  $-2,5$  DE, Osteoporosis: T-score menor de  $-2,5$

DE y Osteoporosis grave o establecida T-score menor de  $-2,5$  DE más antecedente de una fractura por fragilidad.

Se describen a continuación las variables referentes a las características socio-demográficas:

Edad: variable cuantitativa, continua porque corresponde a la edad de las pacientes representada en años.

Raza: variable cualitativa ordinal, dicotómica, con dos posibilidades, caucásica o no caucásica.

Nivel de estudios: variable cualitativa ordinal, con 4 posibilidades: sin estudios, elemental, medio o superior.

Estado civil: variable cualitativa nominal, con 5 posibilidades: soltera, casada, viuda, divorciada, separada.

Situación laboral: variable cualitativa nominal, con 4 posibilidades: activa, incapacidad laboral transitoria, incapacidad laboral permanente, paro.

Minusvalía: variable cuantitativa, continua y corresponde al porcentaje de minusvalía.

A continuación se relacionan el resto de variables independientes, y que hacen referencia al propio LES:

Duración LES: variable cuantitativa, continua y corresponde a la duración en meses del LES.

Criterios ACR: variable cuantitativa, discreta y corresponde al número de criterios ACR<sup>19</sup> que cada paciente presentaba. Esta variable fue obtenida mediante el recuento de criterios de las diferentes variables individuales de cada criterio.

Número de ingresos por LES: variable cuantitativa, continua y corresponde al número de ingresos hospitalarios debidos a reagudización del LES.

Número de ingresos por complicaciones cardiovasculares: variable cuantitativa, continua y corresponde al número de ingresos hospitalarios debidos a complicaciones cardiovasculares en las pacientes con LES.

Número de brotes: variable cuantitativa, continua y corresponde al número de brotes del LES. Se consideró brote a la reaparición de actividad clínica en un momento concreto, en una paciente previamente controlada<sup>133</sup>.

SLEDAI: variable cuantitativa, continua que corresponde a la puntuación en el systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), es un índice global numérico y que representa el índice de actividad del LES, puntúa 24 ítems, ver tabla 2, con 1, 2, 4 y 8 puntos si están presentes o no, y el sistema lo calcula automáticamente.

SLICC: variable cuantitativa, continua que corresponde a la puntuación en el systemic lupus international collaborative clinics index (SLICC), que representa el índice de daño orgánico o cronicidad del LES. Esta escala es el resultado de la suma de 41 ítems, todos puntuables con 0 versus 1 según los presente o no. Existen 6 ítems: accidente cerebrovascular, angina o bypass coronario, amputaciones, infarto gastrointestinal, necrosis avascular musculo-esquelética o neoplasias, que pueden puntuarse como 2, así como los episodios de repetición que deben puntuarse como 2 si estaban separados al menos por 6 meses.

Respecto al tratamiento, las variables tenidas en cuenta en el estudio fueron:

Tratamiento actual del LES: variable cualitativa ordinal, dicotómica, con dos posibilidades, si estaba recibiendo tratamiento o no.

Pulsos de corticoides: variable cualitativa ordinal, dicotómica, con dos posibilidades, si había o no recibido algún tratamiento con pulsos de corticoides.

Pulsos de ciclofosfamida: variable cualitativa ordinal, dicotómica, con dos posibilidades, si había o no recibido algún tratamiento con pulsos de Ciclofosfamida.

Medicación asociada por patología cardiovascular: variable cualitativa ordinal, dicotómica, con dos posibilidades, si estaba recibiendo o no algún tratamiento para patología cardiovascular. Esta variable se obtenía a partir de 4 variables, todas ellas de las mismas características, que hacía referencia a si estaban tomando o no antihipertensivos, antiagregantes, anticoagulantes o hipolipemiantes.

Respecto a la exploración clínica, se utilizaron 7 variables cuantitativas, continuas, correspondientes a peso (en kilogramos), talla (en metros), índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), medida de la cintura (en centímetros), tensión arterial sistólica (en mmHg), tensión arterial diastólica (en mmHg) y presión de pulso (diferencia entre tensión arterial sistólica y diastólica (en mmHg)). También se utilizaron 4 variables cualitativas ordinales, dicotómicas, con dos posibilidades, si presentaban o no soplos cardíacos, soplos carotídeos, insuficiencia cardíaca o hipertrofia ventricular izquierda según ECG.

En relación a las pruebas complementarias, se creó una variable por cada una de ellas. Del tipo cuantitativo, continuo, se incluyeron la glucemia basal, urea, creatinina, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, lipo-proteína a [LP(a)], hemoglobina, leucocitos, plaquetas, velocidad de sedimentación globular e índice de Framingham (porcentaje calculado según Anderson<sup>58</sup>). Del tipo cualitativo ordinal, dicotómico, se crearon las variables proteinuria (considerado positivo si mayor de 500 mg/24 h), fracción del complemento 3 (C3) (positivo considerado si menor de 83 mg/dl), fracción del complemento 4 (C4) (positivo si menor de 15 mg/dl), ACA IgG (positivo si mayor de 15 GPL), ACA IgM (positivo si mayor de 13 MPL), aCL (positivo o negativo) y anti beta 2 glicoproteína. En el caso de la anti beta 2 glicoproteína destacar que puesto que se empezó a realizar con posterioridad al inicio del estudio, debido a que no estaba disponible en los centros participantes en el estudio, solo se disponen de resultados en pocos pacientes.

Para la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular, se construyeron las siguientes variables consideradas dentro del grupo de factores de riesgo “emergentes”, obtenidas de las pruebas complementarias y consideradas de tipo cualitativo ordinal, dicotómico: viscosidad (positivo si mayor de 1,33 mPa/s), Vitamina D3 (menor 15ng/ml), fibrinógeno (positivo si mayor de 400 mg/dl), homocisteína (positivo si mayor de 15 mg/dl) y PCR ultrasensible (si mayor de 1 mg/L).

Para la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular “clásicos”, se crearon las siguientes variables cualitativas ordinales, dicotómicas: hipertensión arterial (positivo si tensión arterial superior a 140/90, tras dos mediciones en sedestación o tratamiento hipotensor), diabetes mellitus (glucemia igual o por encima de 126 mg/dl en ayunas o tratamiento antidiabético), consumo de tabaco (fumador actual, o exfumador desde hace menos de 6 meses), dislipemia (si triglicéridos mayor de 150 mg/dl o colesterol LDL mayor de 150 mg/dl), sedentarismo (si no realiza ejercicio físico regular o al menos camina durante más de una hora al día), obesidad (si el índice de masa corporal era igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>) y menopausia precoz (si aparición antes de los 40 años).

Todas las variables cualitativas fueron convertidas a cuantitativas discretas para la realización de las pruebas estadísticas, considerando la primera posibilidad como 0, luego 1 y así sucesivamente; pero especificando, como por ejemplo en su utilización en las regresiones logísticas, su carácter categorial.

### **3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS**

Tras el análisis descriptivo preliminar de los datos se realizó un análisis comparando dos grupos de pacientes lúpicos con o sin ECV previos. Para la comparación de diferencias entre las medias utilizamos la T de Student, expresado en media (DS) y entre los porcentajes el Chi-cuadrado, identificando las posibles correlaciones mediante la prueba paramétrica de Pearson o la no-paramétrica de Spearman. Por último, se creó un modelo de regresión logística binomial considerando como variables independientes aquellas que presentaron correlación y como dependiente la variable grupo, según la presencia o ausencia de ECV. Se consideraron significativos los valores de P menores de 0,05.

### **3.6 COMITÉ ÉTICO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se obtuvo el permiso científico y ético para la realización del presente estudio de investigación por parte de la comisión de investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia con fecha 27 de septiembre de 2002 (Anexo 1), siendo dicho permiso extensible al resto de centros sanitarios que colaboraron con el estudio.

## **RESULTADOS**



## 4 RESULTADOS

### 4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

#### 4.1.1. Características sociodemográficas

La edad media de la muestra de mujeres con LES fue de 36,0 años, con una desviación estándar de 9,6 años (Figura 1). El 98,5% de las mujeres eran de raza caucásica, siendo sólo 5 mujeres de otras razas. El 58,2% de las pacientes (N=167) estaban casadas y el 28,6% (N=82) estaban solteras. Sólo el 5,6% (N=16) eran viudas, el 4,2% (N=12) separadas, mientras que el 3,5% (N=10) estaban divorciadas. Respecto a los estudios realizados, lo más frecuente fue el grado elemental (44,3%, N=125), seguido de estudios de grado medio (33%, N=93); sólo el 17,7% (N=50) disponían de estudio superiores, mientras que el 5% (N=14) de las pacientes con LES no habían terminado los estudios elementales.

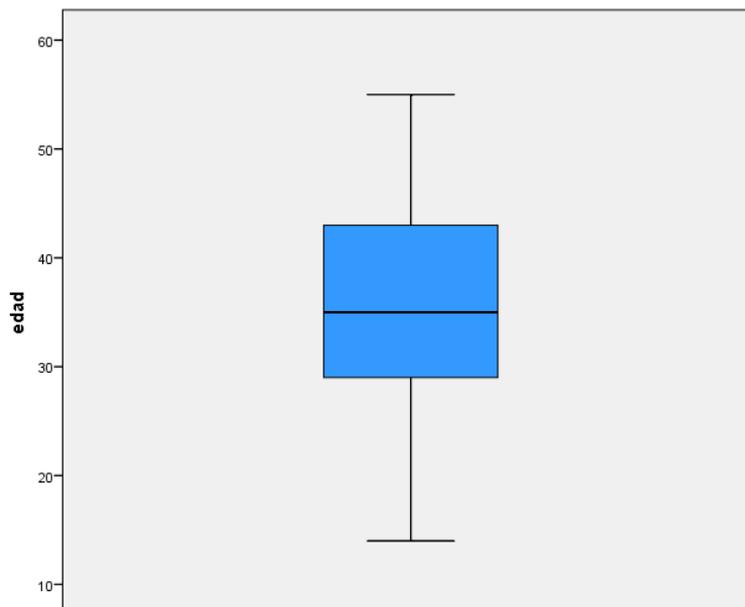


Figura 1: Distribución de la edad de la muestra

Del resto de características sociodemográficas de la muestra de pacientes con LES, destacar que el 60,3% (N=158) se encontraban en situación laboral activa, el 13,4% (N=35) paradas, el 11,1% (N=29) con incapacidad laboral permanente, el 9,2% (N=24) jubiladas y el 6,1% (N=16) con incapacidad laboral temporal. Por último, el 19,1% (N=64) disponían del reconocimiento de minusvalía, siendo el porcentaje mínimo del 20%, el máximo del 100%, y la media del 52,6 % (DS=17,6).

#### **4.1.2. Características del LES**

La duración media de la enfermedad fue de 98 meses (DS=81,3) (8 años y 2 meses), siendo el mínimo de menos de un mes y el máximo de 389 meses (32 años y 5 meses). La media de criterios de la ACR (1997) cumplidos fue de 5,1 (DS=0,8; rango=4-6). En relación a los ingresos hospitalarios destacar que la media de ingresos debidos al LES fue de 1,6 (DS=3,1; rango=0-25), mientras que la media de los debidos a complicaciones cardiovasculares fue de 0,08 (DS=0,35; rango=0-3), habiendo presentado durante su enfermedad una media de 2,8 brotes (DS=3,0; rango=0-25).

El índice de cronicidad (SLICC) medio fue de 1,3 (DS=1,5; rango=0-9) (Gráfico 1) y la actividad (SLEDAI) media fue de 6,0 (DS=5,5; rango=0-29) (Figura 2).

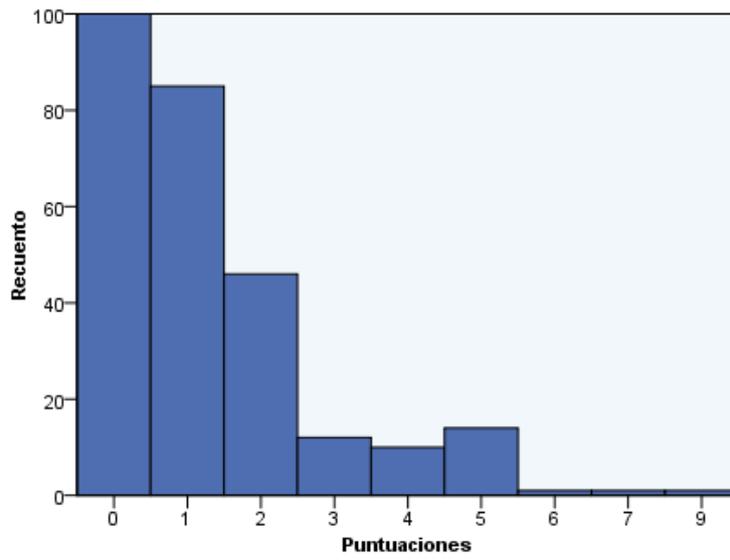


Figura 2: Puntuaciones y distribución del índice de cronicidad (SLICC)

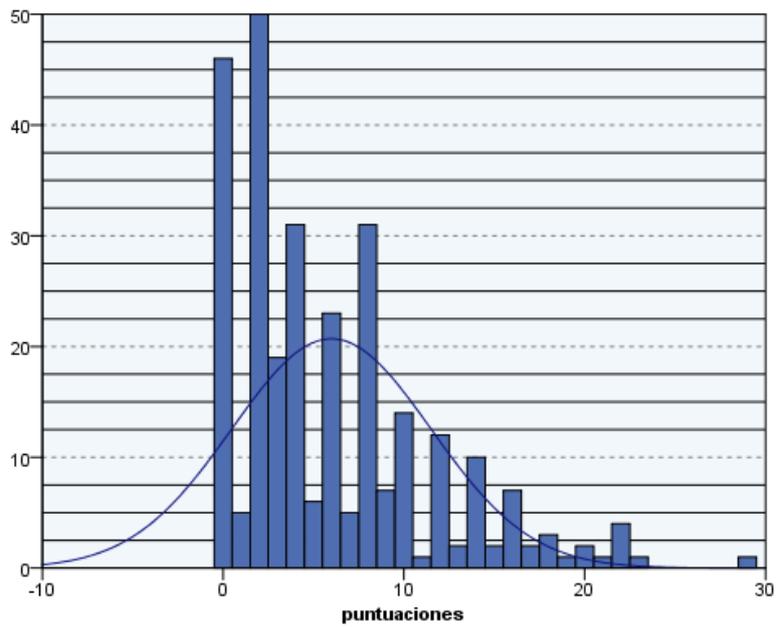


Figura 3: Puntuaciones y distribución del índice de actividad (SLEDAI)

### **4.1.3. Pruebas complementarias y exploración física**

De entre los marcadores de autoinmunidad, la muestra de las pacientes con LES presentaba ANA en el 88,5% (N=139) y DSDNA en el 49,4% (N=77) de los casos. Del resto de marcadores de actividad de la enfermedad, destaca el C4 que estaba descendido en el 49,6% (N=60) de las mujeres, mientras que el C3 lo estaba en el 36,4% (N=44) de las pacientes. Respecto al resto de marcadores de autoinmunidad, el SM estaba presente en el 34,2% (N=53) de la muestra, el ACA IgG en el 18,2% (N=20) y el ACA IgM en el 17,3% (N=19). El 45,5% (N=70) de las pacientes dieron positivo en aCL, mientras que el 38,5% (N=10) lo hicieron en la anti beta-2 glicoproteína.

Aunque más del 60% de los especialistas que participaron en el estudio no incluyeron en la base los datos derivados de la exploración física, cuando lo hicieron detectaron que el 22% (N=27) de las pacientes presentaban soplos cardíacos, el 1,7% (N=2) soplos carotídeos, el 2,4% (N=3) insuficiencia cardíaca, mientras que el 10% (N=13) presentaban hipertrofia ventricular izquierda en el ECG. En la tabla 6 se muestra los principales resultados promedio del resto de pruebas complementarias y de la exploración física.

Tabla 6: Principales resultados promedio de la exploración y pruebas complementarias de pacientes con LES.

	Media	Mínimo	Máximo	DS
Índice tobillo-brazo	1,03	0,77	1,38	0,12
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,56	15,61	55,00	5,68
Cintura (cm)	80,67	60	119	13,57
TAS (mm Hg)	120,69	90	165	15,84
TAD (mm Hg)	76,02	50	108	11,18
Diferencia TAS/TAD	45,17	25	93	11,62
Glucemia (mg/dl)	92,33	63	371	37,21
Urea (mg/dl)	39,85	14	346	35,10
Creatinina (mg/dl)	0,94	0,30	5,00	0,64
Colesterol (mg/dl)	188,02	113	417	45,29
CLDL (mg/dl)	109,21	46	181	31,12
CHDL (mg/dl)	54,46	21	100	14,75
Triglicéridos (mg/dl)	128,48	27	587	87,53
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6,21	2	14	2,59
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	222,05	1	481	93,02
VSG (mm/Hg)	31,36	5	109	22,59
Índice de Framingham* (%)	4,14	0	27,93	5,98

Nota: LES: Lupus Eritematosos Sistémico, DS: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, CLDL: colesterol LDL (low density lipoproteins), CHDL colesterol HDL (high density lipoproteins), LPA: lipoproteína a, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva ultrasensible. \*El índice Framingham sólo se calculó en las pacientes sin ECV.

#### 4.1.4. Factores de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo clásico de ECV se muestran en las gráficas 4 y 5. Resaltar que el 50,6% (N=159) de la muestra era sedentaria y el 33,3% (N=106) fumadoras, el 30,4% (N=100) presentaba dislipemia, un 23,8% (N=79) eran hipertensas, un 15,5% (N=18) eran obesas, mientras que sólo el 4,8% (N=16) de las mujeres padecían menopausia precoz y el 4,2% (N=14) diabéticas. El 17,3% (N=58) de las pacientes eran menopáusicas, precoz en el 4,8% (N=16), siendo la edad media de aparición a los 42,7 años. El 38,3% presentaban uno factor de riesgo, el 23,5% tenían dos y el 21,7 % presentaban tres. Sólo el 8,7% no tenían factores de riesgo clásico.

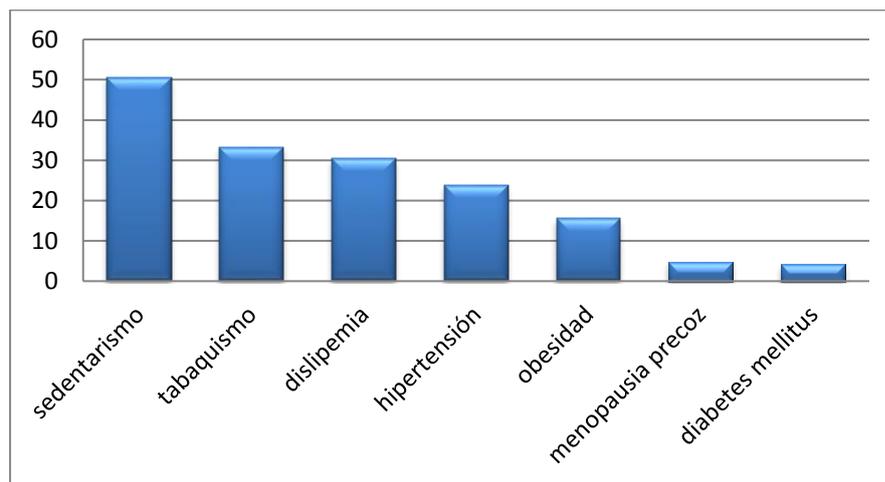


Figura 4: Distribución en la muestra de los factores de riesgo cardiovascular clásicos

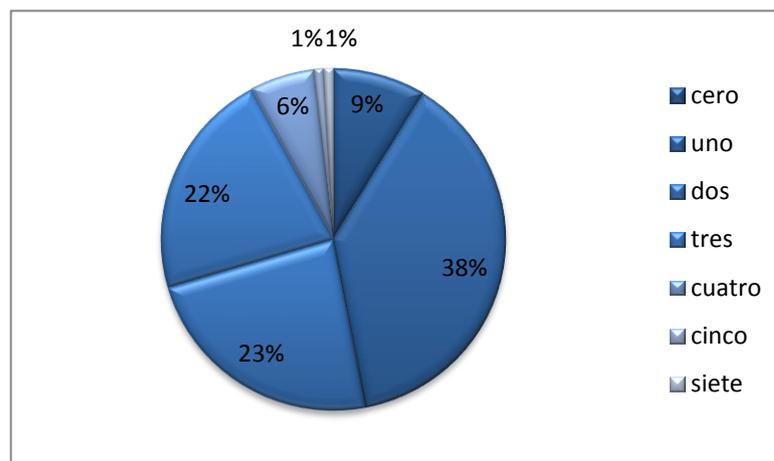


Figura 5: Número de factores de riesgo cardiovascular clásicos

Respecto a los factores de riesgo cardiovascular emergentes, en la tabla 7 se muestran los valores medios de la muestra. Teniendo en cuenta las cifras establecidas como punto de corte para el aumento del riesgo, y considerando que entre el 66,9% y el 75,5% de los especialistas participantes no disponían de dichos parámetros, la PCR ultrasensible se encontraba  $>1$  mg/L en el 58,5% (N=38) de las pacientes, la viscosidad plasmática en el 30,55% (N=25), el fibrinógeno en el 24,3% (N=27) y la homocisteína en el 14,3% (N=12). El 65,7% (N=23) de las pacientes a las que se les evaluaron los niveles de Vitamina D presentaron niveles inferiores a 30 U/L.

Tabla 7: valores de los factores de riesgo cardiovascular emergentes

	Media	Mínimo	Máximo	DS
Viscosidad	1,29	1,07	1,61	0,11
Vitamina D3	27,34	11,00	56,10	10,54
Fibrinógeno	347,94	172,0	569,0	89,11
Homocisteína	11,30	5,28	24,67	4,31
PCR ultrasensible	1,65	0	4,76	1,23

#### 4.1.5. Eventos cardiovasculares y enfermedad cardiovascular subclínica

El 10,7% (N=35) de las pacientes presentaba algún ECV, afectando más frecuentemente al cerebro (51,4%) (N=18), seguido del corazón (31,4%) (N=11) y por último el sistema vascular periférico (11,4%) (N=4); solo una paciente presentó afectación combinada cardíaca y periférica y otra cardíaca y cerebral (Figura 6).

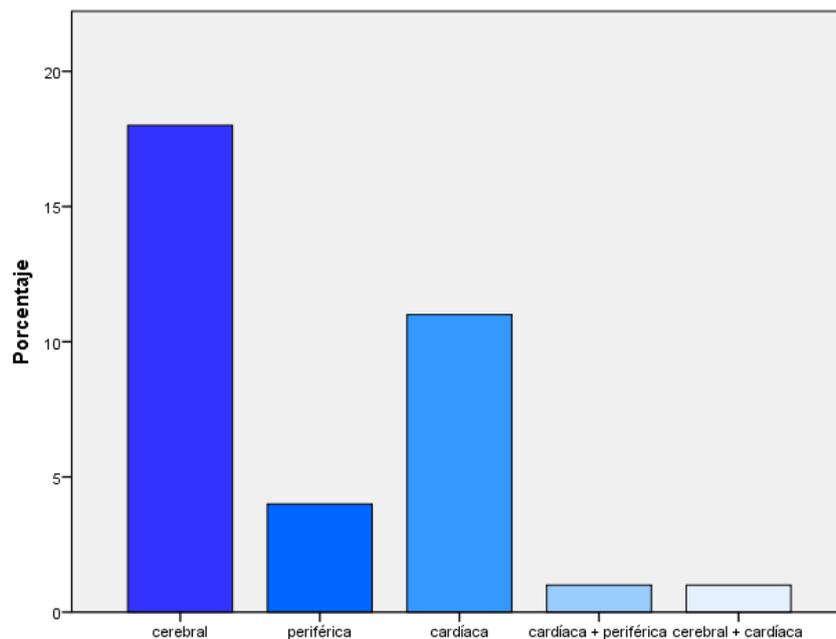


Figura 6: Distribución de los eventos cardiovasculares

Respecto a la detección de la enfermedad cardiovascular subclínica, destacar que la ecocardiografía era patológica en el 36,2% de los casos y la ecodoppler carotídea en el 20,7%. El índice tobillo-brazo mostraba enfermedad cardiovascular subclínica en el 9,2% (N=7) de las pacientes con LES.

#### 4.1.6. Tratamiento del LES y de la enfermedad cardiovascular

Respecto al tratamiento del total de la muestra, el 91,3% (N=303) de las pacientes estaba recibiendo algún tipo de fármaco específico para LES, el 15,9% (N=48) pulsos de ciclofosfamida y el 9,5% (N=27) pulsos de corticoides.

El 50,8% (N=166) de las pacientes recibía algún tratamiento cardiovascular, el 22,2% (N=71) antiagregantes, el 17,8 (N=57) hipotensores, el 8,8% (N=28) anticoagulantes y el 8,2% (N=26) hipolipemiantes.

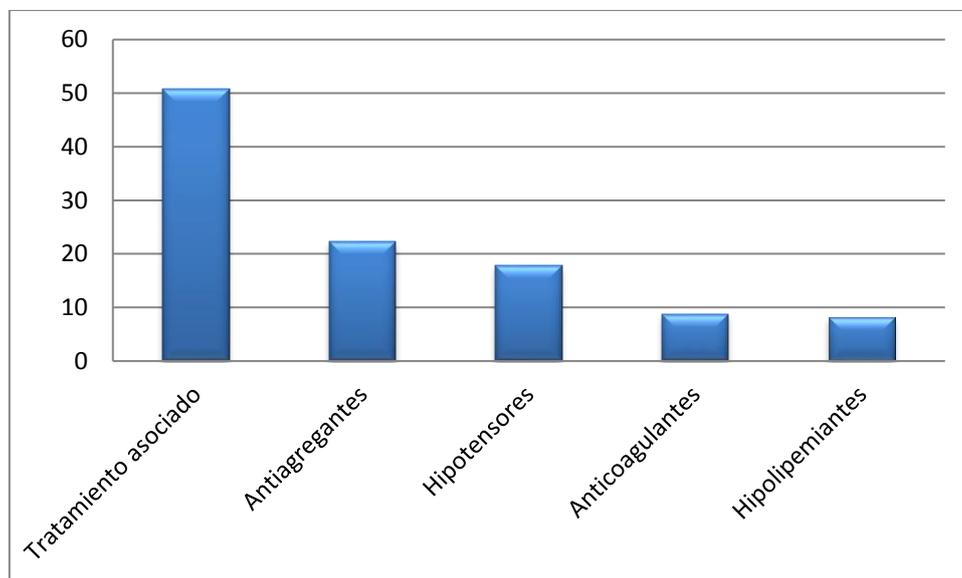


Figura 7: Tratamiento cardiovascular asociado

## 4.2 ANÁLISIS COMPARATIVO

En la Tabla 8 se muestran las variables cuantitativas cuyas diferencias fueron significativas al comparar el grupo de pacientes afectas de LES con o sin ECV. Destaca una diferencia de 3,7 años de edad, en el grupo de pacientes con ECV, siendo la duración de la enfermedad de 5 años más, con casi tres ingresos más por LES y 0,5 más por complicaciones cardiovasculares. Además las pacientes con LES y ECV presentan una media de dos brotes más de la enfermedad, con tensiones arteriales diastólicas mayores y mayor puntuación en la escala SLICC.

Tabla 8: Variables cuantitativas con diferencias de medias significativas con la prueba t de Student según la presencia o ausencia de ECV.

	Significancia (bilateral)	No ECV	ECV	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	Intervalo de confianza 95%	
Edad	,031	35,48	39,17	3,69	1,70	,34	7,04
Duración en meses	,000	91,02	152,74	61,72	14,96	32,27	91,16
Ingresos por LES	,003	1,30	4,17	2,86	,90	1,02	4,70
Ingresos por ECV	,000	0,03	0,56	,53	,13	,26	,81
Número de brotes	,028	2,62	4,52	1,89	,82	,22	3,58
SLICC	,000	1,07	2,97	1,89	,39	1,09	2,69
TAD (mm Hg)	,021	75,20	82,77	7,57	3,23	1,17	13,96

Nota: LES: Lupus Eritematoso Sistémico, ECV: evento cardiovascular, SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics, TAD: Tensión arterial diastólica.

El porcentaje de pacientes que presentan antecedentes familiares de ECV precoz ( $X=9,67$ ;  $p=0,002$ ) es mayor en las pacientes con LES que han presentado ECV. Respecto a los factores de riesgo clásico, se encuentran diferencias en cuanto a mayor frecuencia en mujeres con ECV de hipertensión arterial ( $X=14,0$ ;  $p<0,001$ ) y de dislipemia ( $X=4,67$ ;

$p=0,031$ ), no siendo significativas las diferencias en cuanto al sedentarismo, tabaquismo, obesidad ni diabetes mellitus.

De la exploración física se han detectado diferencias por una mayor presencia de soplos cardíacos ( $X=4,97$ ;  $p=0,026$ ) y soplos carotídeos ( $X=18,47$ ;  $p<0,001$ ), así como en la presencia de HVI en el ECG ( $X=6,45$ ;  $p=0,011$ ). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación a la prevalencia de insuficiencia cardíaca. Respecto a la enfermedad arteriosclerótica subclínica, las pacientes con ECV presentaron mayor proporción de alteraciones en la ecodoppler carotídea ( $X=4,97$ ;  $p=0,026$ ) y del índice tobillo-brazo ( $X=5,02$ ;  $p=0,025$ ).

De las pruebas complementarias, sólo el marcador autoinmune ACA IgM se encuentra presente en mayor proporción en las pacientes con ECV ( $X=5,61$ ;  $p=0,018$ ), así como el aCL ( $X=5,45$ ;  $p=0,020$ ). Ninguno de los factores de riesgo emergentes se encontraban alterados en diferente proporción en las pacientes con ECV.

El análisis diferencial de proporciones muestra que las pacientes con ECV con más frecuencia habían recibido tratamiento con pulsos de corticoides ( $X=8,9$  y  $P=0,003$ ), y de ciclofosfamida ( $X=10,0$ ;  $p=0,002$ ) o tratamiento asociado cardiovascular ( $X=21,7$ ;  $p<0,001$ ). Respecto al tratamiento asociado, la mayor diferencia se encuentra en los tratamientos con anticoagulantes ( $X=32,36$ ;  $p<0,001$ ), pero también es más frecuente el uso de hipotensores ( $X=14,18$ ;  $p<0,001$ ), antiagregantes ( $X=5,89$ ;  $p<0,015$ ) e hipolipemiantes ( $X=4,33$ ;  $p=0,037$ ) en las pacientes con ECV.

### **4.3 CORRELACIONES Y REGRESIÓN LOGÍSTICA BINOMIAL**

A continuación se realizó el análisis de las correlaciones entre las variables que mostraron diferencias en sus medias o proporciones según la presencia o la ausencia de ECV (Tabla 9).

Se realizaron varias regresiones logísticas para determinar la odds ratio de los ECV de cada una de las variables individuales, agrupadas según el concepto al que hacen referencia y en su conjunto, en modo condicional adelante.

Tabla 9: Correlaciones entre las variables con diferencias de medias o de proporciones según la presencia o ausencia de ECV expresadas con el coeficiente Spearman.

	ECV	Edad	Duración LES	Ingresos LES	Ingresos ECV	Número brotes	SLICC	Antecedentes familiares	Hipertensión arterial	Tensión arterial diastólica	Dislipemia	Soplo Cardíaco	Soplo carotídeo	HVI	Ecodoppler carotídea	Índice Tobillo-brazo	ACA IgM	aCL	Pulsos corticoides	Pulsos ciclofosfamida	Tratamiento cardiovascular	Hipolipemiantes	Hipotensores	Antiagregante	
Edad	,12*																								
Duración LES	,20**	,36**																							
Ingresos por LES	,21**	n.s.	,33**																						
Ingresos por ECV	,50**	n.s.	,12*	,18**																					
Número brotes	,17**	,14*	,31**	,38**	n.s.																				
SLICC	,34**	,25**	,30**	,40**	,23**	,35**																			
Antecedentes familiares	,18**	n.s.	n.s.	n.s.	,18**	n.s.	n.s.																		
Hipertensión arterial	,21**	,14*	,21**	,21**	n.s.	,29**	,20**	n.s.																	
Tensión arterial diastólica	,20*	n.s.	n.s.	,21*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,37**																
Dislipemia	,12*	n.s.	n.s.	,12*	n.s.	,24**	,20**	n.s.	,36**	,18*															
Soplo cardíaco	,20*	n.s.	n.s.	,23**	,18*	n.s.	,24*	n.s.	,19*	n.s.															
Soplo carotídeo	,39**	n.s.	n.s.	n.s.	,19*	n.s.	n.s.	n.s.	,20*	n.s.	n.s.	,32**	,20*												
HVI	,23*	n.s.	n.s.	n.s.	,20*	n.s.	n.s.	n.s.	,20*	n.s.	n.s.	,22*	n.s.	n.s.											
Ecodoppler carotídea	,20*	,21*	,22*	n.s.	,19*	n.s.	n.s.	,32**	n.s.	n.s.	n.s.	,22*	n.s.												
Índice Tobillo-brazo	,26*	n.s.	,31**	n.s.	,35**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-,27*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.										
ACA IgM	,23*	n.s.	n.s.	n.s.	,20*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.										
aCL	,20*	n.s.	,19*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,18*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.								
Pulsos corticoides	,18**	n.s.	n.s.	,34**	n.s.	,12*	,16*	n.s.	,24**	n.s.	,14*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.							
Pulsos ciclofosfamida	,18**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,23**	,13*	n.s.	,30**	n.s.	,27**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,23**	,52**						
Tratamiento cardiovascular	,26**	n.s.	,19**	,14*	,20**	,21**	,26**	n.s.	,39**	n.s.	,22**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,30**	,25**	,13*	,26**					
Hipolipemiantes	,12*	n.s.	n.s.	,21**	n.s.	,14*	n.s.	n.s.	,30**	,27**	,45**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,13*	n.s.	,29**				
Hipotensores	,21*	n.s.	,17**	,31**	,13*	,20**	,21**	n.s.	,68**	n.s.	,16**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,16**	n.s.	,45**	,26**			
Antiagregante	,14*	n.s.	,14*	n.s.	,12*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,32**	n.s.	n.s.	n.s.	,51**	n.s.	n.s.		
Anticoagulante	,32**	n.s.	n.s.	n.s.	,34**	n.s.	,27**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,26**	,37**	n.s.	n.s.	n.s.	,22*	n.s.	n.s.	n.s.	,30**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Nota: \* p<0,05; \*\* p<0,001; n.s. no significativo.

En la Tabla 10 se muestran las *odds ratio* de los factores relacionados con la evolución del LES en relación a su capacidad de predecir la presencia de ECV. En la Tabla 11 se observa que cuando se introducen en la regresión logística con el método adelante condicional todas las variables que se han mostrado determinantes es la variable ingresos la única que influye en los ECV. Como existe un elevado número de valores perdidos de ACA IgM y de aCL, la muestra utilizada es sólo del 26%, por lo que repetimos la regresión logística sin estos marcadores, siendo en ese caso el SLICC el único predictor de ECV. Cuando se introducen en la ecuación las variables tratamiento con ciclos de corticoides y con ciclos de ciclofosfamida no mejora ni la influencia de los ingresos ni del SLICC, quedando fuera dichos tratamientos y perdiendo sus *odds ratio*. Ninguna de las interacciones lógicas aumentaba la *odds ratio*.

Tabla 10: Regresiones logísticas individuales de variables relacionadas con el LES

	B	ES	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
<b>Edad</b>	,041	,019	4,560	1	,033	1,041	1,003	1,081
<b>Duración</b>	,008	,002	14,514	1	,000	1,008	1,004	1,012
<b>Ingresos LES</b>	,180	,044	16,548	1	,000	1,197	1,098	1,306
<b>Brotos</b>	,137	,046	8,864	1	,003	1,147	1,048	1,256
<b>SLICC</b>	,627	,118	27,994	1	,000	1,871	1,484	2,360
<b>ACA IgM</b>	1,455	,653	4,969	1	,026	4,286	1,192	15,407
<b>aCL</b>	1,179	,525	5,040	1	,025	3,250	1,161	9,094
<b>Pulsos corticoides</b>	1,395	,497	7,864	1	,005	4,035	1,522	10,698
<b>Pulsos ciclofosfamida</b>	1,257	,416	9,127	1	,003	3,514	1,555	7,941

Nota: B, estadístico B; ES: error estándar; gl, grados de libertad, Sig., p; Exp(B), exponente de B u *odds ratio*; IC, intervalo de confianza; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics, ACA IgM: anticardiolipina IgM, aCL: anticoagulante lúpico.

Tabla 11: Regresiones logísticas agrupadas de variables relacionadas con el LES

	B	ES	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
<b>Ingresos LES</b>	,134	,056	5,666	1	,017	1,144	1,024	1,277
<b>SLICC</b>	,633	,124	26,282	1	,000	1,884	1,479	2,400

Nota: B, estadístico B; ES: error estándar; gl, grados de libertad, Sig., p; Exp(B), exponente de B u *odds ratio*; IC, intervalo de confianza; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

Los factores de riesgo clásicos han sido incluidos individualmente en sendas regresiones logísticas, cuyos resultados se muestran en la tabla 12. Cuando se evalúa la influencia de las interacciones entre las variables relacionadas con la hipertensión arterial, como son la TAD y el tratamiento con antihipertensivos, sólo se consigue una *odds ratio* mayor combinando el diagnóstico de la HTA con su tratamiento (tabla 12). Las interacciones relacionadas con la dislipemia no aumentan la *odds ratio*. Cuando se incluyen todas las variables de este grupo con el procedimiento adelante condicional sigue siendo la interacción entre HTA y tratamiento con antihipertensivos la única que influyen en la presencia de ECV, aumentando levemente su *odds ratio* (tabla 13).

Tabla 12: Regresiones logísticas individuales de los factores de riesgo clásicos

	B	ES	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
HTA	1,312	,368	12,691	1	,000	3,714	1,804	7,644
TAD	,059	,027	4,993	1	,025	1,061	1,007	1,118
Hipotensores	1,378	,387	12,705	1	,000	3,967	1,859	8,462
Dislipemia	,779	,367	4,504	1	,034	2,180	1,061	4,477
Hipolipemiente	1,017	,506	4,034	1	,045	2,764	1,025	7,455
Hipotensores e HTA	1,466	,396	13,678	1	,000	4,333	1,992	9,426

Nota: B, estadístico B; ES: error estándar; gl, grados de libertad, Sig., p; Exp(B), exponente de B u *odds ratio*; IC, intervalo de confianza;

Tabla 13: Regresión logística del grupo de los factores de riesgo clásicos

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Hipotensores e HTA	1,556	,400	15,143	1	,000	4,740	2,165	10,377

Nota: B, estadístico B; ES: error estándar; gl, grados de libertad, Sig., p; Exp(B), exponente de B u *odds ratio*; IC, intervalo de confianza;

Entre las variables directamente relacionadas con los ECV destaca la presencia de antecedentes familiares de ECV precoz y el número de ingresos por complicaciones cardiovasculares (tabla 14). En la tabla 14 también encontramos las *odds ratio* respecto a la enfermedad cardiovascular subclínica, exploración física y pruebas complementarias relacionadas, así como tratamiento con antiagregantes y anticoagulantes. Para los análisis multivariantes no utilizamos el número de ingresos por complicaciones cardiovasculares por estar obviamente relacionado con la presencia de ECV. Se obtiene una regresión logística en la que la importancia de los antecedentes familiares de ECV precoces aumenta cuando se tienen en cuenta los factores de enfermedad cardiovascular subclínica (tabla 15) así como

cuando se tienen en cuenta los tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes (tabla 16). Cuando se evalúan las interacciones entre las diferentes variables, aumenta la *odds ratio* al interactuar los antecedentes familiares con la toma de antiagregantes (tabla 17), mientras que al repetir la regresión teniendo en cuenta dicha interacción lo que más influye son los anticoagulantes, seguidos de la interacción anteriormente descrita (tabla 18).

Tabla 14: Regresiones logísticas individuales de variables relacionadas con los ECV

	B	ES	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
<b>Antecedentes familiares</b>	1,259	,425	8,773	1	,003	3,523	1,531	8,105
<b>Ingresos por ECV</b>	2,510	,484	26,843	1	,000	12,304	4,761	31,799
<b>Soplo cardíaco</b>	1,290	,607	4,517	1	,034	3,633	1,106	11,936
<b>Hipertrofia ventrículo izquierdo</b>	1,629	,696	5,475	1	,019	5,100	1,303	19,964
<b>Ecodoppler carotídea</b>	1,196	,557	4,609	1	,032	3,306	1,110	9,847
<b>Índice tobillo-brazo</b>	-1,744	,851	4,196	1	,041	,175	,033	,928
<b>Antiagregantes</b>	,907	,383	5,598	1	,018	2,476	1,168	5,248
<b>Anticoagulantes</b>	2,190	,442	24,574	1	,000	8,932	3,758	21,229

Nota: B, estadístico B; ES: error estándar; gl, grados de libertad, Sig., p; Exp(B), exponente de B u *odds ratio*; IC, intervalo de confianza;

Tabla 15: Regresión logística de variables relacionadas con los ECV con enfermedad cardiovascular subclínica

	B	ES	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
<b>Antecedentes familiares</b>	2,279	,726	9,858	1	,002	9,771	2,355	40,544

Nota: B, estadístico B; ES: error estándar; gl, grados de libertad, Sig., p; Exp(B), exponente de B u *odds ratio*; IC, intervalo de confianza;

Tabla 16: Regresión logística de variables relacionadas con los ECV con tratamientos

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup>	<b>Anticoagulantes</b>	2,250	,447	25,339	1	,000	9,487	3,951	22,783
Paso 2 <sup>b</sup>	<b>Antecedentes familiares</b>	1,342	,465	8,351	1	,004	3,828	1,540	9,514
	<b>Anticoagulantes</b>	2,286	,463	24,355	1	,000	9,838	3,968	24,391
Paso 3 <sup>c</sup>	<b>Antecedentes familiares</b>	1,418	,480	8,713	1	,003	4,130	1,611	10,592
	<b>Antiagregantes</b>	1,281	,452	8,040	1	,005	3,599	1,485	8,722
	<b>Anticoagulantes</b>	2,523	,494	26,040	1	,000	12,470	4,731	32,868

Nota: B, estadístico B; ES: error estándar; gl, grados de libertad, Sig., p; Exp(B), exponente de B u *odds ratio*; IC, intervalo de confianza;

Tabla 17: Regresión logística de interacción de variables relacionadas con los ECV

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
<b>Antecedentes familiares y Antiagregantes</b>	2,251	,734	9,395	1	,002	9,500	2,252	40,079

Nota: B, estadístico B; ES: error estándar; gl, grados de libertad, Sig., p; Exp(B), exponente de B u *odds ratio*; IC, intervalo de confianza;

Tabla 18: Regresión logística de variables relacionadas con los ECV con interacciones

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup>	Anticoagulantes	2,250	,447	25,339	1	,000	9,487	3,951	22,783
Paso 2 <sup>b</sup>	Anticoagulantes	2,333	,460	25,676	1	,000	10,308	4,181	25,415
	Antecedentes familiares y antiagregantes	2,466	,778	10,055	1	,002	11,779	2,565	54,093

Nota: B, estadístico B; ES: error estándar; gl, grados de libertad, Sig., p; Exp(B), exponente de B u *odds ratio*; IC, intervalo de confianza;

Por último se exploró un modelo de regresión logística binaria incluyendo en el modelo los principales factores de cada grupo, excepto los directamente relacionados con los ECV y se obtiene un modelo donde las 3 variables principales de cada grupo persisten, porque deben ser independientes entre sí, pero con mayor peso los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz e HTA en su interacción con el tratamiento con antihipertensivos, siendo menos importante el número de ingresos por LES (tabla 19). En las tablas 20 y 21 (modo adelante condicional y modo entrar) se exponen las últimas regresiones logísticas donde se muestra que son las pacientes en tratamiento con anticoagulantes las que tienen una mayor *odds ratio* en relación a los ECV, seguido de la interacción antecedentes familiares con antiagregantes, y por último la interacción hipertensión arterial con hipotensores; el número de ingresos por la enfermedad LES queda desestimado en la regresión.

Tabla 19: Regresión logística de los principales factores pero sin las interacciones del tratamiento con antecedentes familiares.

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	Ingresos LES	,167	,049	11,436	1	,001	1,182	1,073	1,303
Paso 2	Ingresos LES	,171	,050	11,692	1	,001	1,187	1,076	1,309
	Antecedentes familiares	1,360	,444	9,372	1	,002	3,898	1,631	9,312
Paso 3	Hipotensores e HTA	1,107	,451	6,030	1	,014	3,024	1,250	7,314
	Ingresos LES	,135	,053	6,576	1	,010	1,144	1,032	1,269
	Antecedentes familiares	1,379	,450	9,397	1	,002	3,971	1,644	9,588

Nota: B, estadístico B; ES: error estándar; gl, grados de libertad, Sig., p; Exp(B), exponente de B u *odds ratio*; IC, intervalo de confianza;

Tabla 20: Regresión logística de los principales factores con todas las interacciones, modo adelante condicional

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	Anticoagulantes	2,246	,447	25,248	1	,000	9,450	3,935	22,694
Paso 2	Anticoagulantes	2,366	,475	24,764	1	,000	10,651	4,195	27,040
	Hipotensores e HTA	1,630	,451	13,076	1	,000	5,102	2,109	12,339
Paso 3	Anticoagulantes	2,435	,487	24,996	1	,000	11,417	4,395	29,659
	Antecedentes familiares y antiagregantes	2,426	,817	8,822	1	,003	11,317	2,282	56,108
	Hipotensores e HTA	1,622	,463	12,269	1	,000	5,065	2,043	12,557

Nota: B, estadístico B; ES: error estándar; gl, grados de libertad, Sig., p; Exp(B), exponente de B u *odds ratio*; IC, intervalo de confianza;

Tabla 21: Regresión logística de los principales factores con todas las interacciones, modo entrar

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
<b>Anticoagulante</b>	2,336	,501	21,710	1	,000	10,342	3,871	27,629
<b>Antecedentes familiares y antiagregante</b>	2,282	,821	7,724	1	,005	9,798	1,960	48,986
<b>Ingresos LES</b>	,072	,064	1,238	1	,266	1,074	,947	1,219
<b>Hipotensores e HTA</b>	1,415	,503	7,905	1	,005	4,115	1,535	11,031

Nota: B, estadístico B; ES: error estándar; gl, grados de libertad, Sig., p; Exp(B), exponente de B u *odds ratio*; IC, intervalo de confianza;



## **DISCUSIÓN**



## 5 DISCUSIÓN

### 5.1 LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones metodológicas del estudio es su diseño transversal. Este tipo de estudios no permite evaluar con claridad el efecto de los factores de riesgo en la aparición de enfermedades. Únicamente son los estudios longitudinales los que permiten calcular, mediante cohortes, el valor predictivo de cada uno de los factores de riesgo. En nuestro estudio los casos, pacientes con ECV, han sido comparados con controles, mujeres con LES sin ECV, teniendo en cuenta la presencia anterior de factores de riesgo. Estos factores de riesgo no han sido evaluados tampoco en su temporalidad, de modo que tampoco hemos podido realizar una evaluación longitudinal retrospectiva. Sin embargo, durante la discusión compararemos nuestros resultados de tipo transversal con los resultados de otros investigadores que sí han podido realizar estudios longitudinales<sup>80</sup>. En nuestro medio podremos comparar los resultados transversales obtenidos con los de otros estudios como los del registro RELESSER<sup>119</sup>, aunque todavía no se han publicado los resultados longitudinales.

La segunda limitación metodológica que obliga a considerar con gran cautela los resultados obtenidos de esta tesis es el elevado porcentaje de datos que no han podido ser obtenidos en algunas pacientes. Así pues, destacar que la determinación de las fracciones del complemento (C3 y C4) y de los anticuerpos antifosfolípidos sólo se cumplimentó en pocos pacientes 36.1 % y 32.8% respectivamente. La determinación de la anti- $\beta$ 2 glicoproteína I sólo estaba disponible en el 7.8% de las pacientes, debido a que esta prueba no se encontraba disponible en varios de los centros participantes hasta mucho después del comienzo del estudio en el año 2003. Algo similar sucede con los factores de riesgo cardiovascular emergentes, la PCR ultrasensible, la viscosidad plasmática, el fibrinógeno, la

homocisteína y la vitamina D, puesto que entre el 66,9% y el 75,5% de los especialistas participantes no disponían de dichos parámetros. En cuanto a la posibilidad de medición de la enfermedad cardiovascular subclínica hay también pocos pacientes con ecocardiograma (28.1%), ecodoppler carotídeo (36.1%) y medición del índice tobillo-brazo (22.7%). Aunque estudios realizados ocho años después en nuestro medio ya incorporaban estas pruebas en las valoraciones clínicas periódicas, lo que les ha permitido obtener estos datos en más del 95% de los pacientes<sup>119</sup>, otros realizados seis años después en Estados Unidos reconocían nuestras mismas limitaciones<sup>118</sup>.

Siguiendo con las limitaciones de nuestro estudio, debemos detenernos en las derivadas del cálculo del RCV mediante el índice de Framingham. Se ha descrito que este índice estratifica al 99% de mujeres con LES como de bajo RCV, con una media a 10 años de predicción de ECV mortales de sólo el 1%. Esto se debe a que en nuestro estudio las pacientes son todas mujeres y la mayoría jóvenes, por lo que este índice sólo las puede puntuar de bajo riesgo. En esta línea, se ha postulado que este índice no permite evaluar el mayor RCV de las pacientes con LES en comparación con población sana<sup>134</sup>. También O'Neill SG et al<sup>135</sup> señalan que al calcular el RCV en 308 pacientes lúpicos mediante la tabla Framingham, concluyeron que 35 pacientes (11,36%) se clasificaron como de alto RCV; sin embargo, tras eliminar a los diabéticos y a los que habían tenido algún ECV previo, únicamente el 3,57% de los pacientes se englobaron dentro del grupo de alto riesgo a los que se debía realizar intervención terapéutica. Por último, destacar que este índice describe el riesgo en relación a ECV fatales mientras que en nuestro estudio se clasifican casos y controles en relación a ECV no fatales, además de que no sólo se tienen en cuenta los coronarios y los cerebrovasculares, sino también la arteriopatía periférica.

Otra variable que hemos intentado relacionar con los ECV es el índice SLICC. Sin embargo, esto introduce un sesgo de confusión ya que el SLICC contiene entre sus 41 ítems el haber tenido un ACV, angor, infarto de miocardio, bypass coronarios, claudicación de miembros inferiores, amputaciones de miembros ó DM. Por tanto, aunque el SLICC es un indicador de cronicidad específico del LES, es lógico pensar que puntuaciones altas en el SLICC se asociarán con mayor riesgo de haber presentado ECV, por incluir entre sus ítems algunos de estos ECV o factores relacionados. Sin embargo esta limitación es compartida por la mayoría de los estudios, puesto que todos utilizan el SLICC.

## **5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS DESCRIPTIVOS**

A continuación pasamos a cumplir el primero de los objetivos de la tesis: describir el perfil de riesgo cardiovascular y la prevalencia de ECV no fatales, así como el tratamiento administrado y el grado de cumplimiento de objetivos terapéuticos en una muestra de mujeres diagnosticadas de Lupus Eritematoso Sistémico

El estudio incluye una serie amplia de mujeres diagnosticadas de LES (n = 335), se trata de una muestra representativa de las distintas ciudades del sudeste de nuestro país en el que podemos visualizar una perspectiva real de esta enfermedad y valorar su relación con la enfermedad cardiovascular. Dispusimos de una muestra de pacientes jóvenes, edad media de 36 años (DE: 9,6 años), en su mayoría se trata de mujeres de raza caucásica 98,5% y por tanto, como señala la literatura, tienen mejor pronóstico con respecto a otras razas<sup>126</sup>. Se excluyeron los hombres (n = 39) por tratarse el género masculino en sí mismo de un factor de riesgo CV y porque el sexo masculino agrupa en la población general mayor frecuencia de factores de riesgo CV con respecto a las mujeres<sup>136</sup>, además el LES es una enfermedad de

predominio femenino. Sin embargo, durante el resto de la discusión se tendrán en cuenta las diferencias con estudios que sí han incluido a hombres<sup>16,119,137</sup>.

Respecto a las características del LES de nuestras pacientes, la media del índice SLEDAI fue de  $6 \pm 5,5$  que muestra una actividad de la enfermedad de estas pacientes al menos moderada, destacar no obstante que, más de la mitad, el 60,3%, se encontraban en situación laboral activa. Esta actividad de la enfermedad es similar a la del estudio de Urowitz MB et al<sup>131</sup> ( $5,5 \pm 5,6$ ), pero superior a la de la mayoría de estudios de riesgo cardiovascular ( $1,4-2,8$ )<sup>119,127,138</sup> e inferior al estudio realizado en Asia ( $13,8 \pm 6,9$ )<sup>139</sup>. El índice de SLICC medio fue de  $1,3 (\pm 1,5)$  (rango 0-9) lo que representa una baja cronicidad con menor daño estructural acumulado que conlleva a priori menos inflamación y la presencia de menos ECV. Estos datos son comparables con los encontrados en otros estudios, por ejemplo, la media del SLICC en el Relesser<sup>119</sup> es de 1,0 o en el estudio de Pons-Estel<sup>80</sup>, de 1,6 y el de Bengtsson<sup>127</sup> de 2,0. Aunque como hemos adelantado en el apartado de limitaciones, el SLICC en sí mismo puntúa ECV, con el consiguiente sesgo de confusión, consideramos necesario su utilización como variable que indica la cronicidad del LES, como han hecho el resto de autores de los últimos años.

En cuanto a los marcadores de autoinmunidad implicados en el diagnóstico como los ANA y los DSDNA son positivos en porcentajes similares a la prevalencia descrita en el LES<sup>17</sup>. Aunque, como ya hemos adelantado en las limitaciones los marcadores antifosfolípidos fueron estudiados de forma irregular según el centro de donde procedía el paciente, la prevalencia de estos anticuerpos es similar a la descrita en estudios anteriores<sup>17</sup>, por lo que suponemos que no debe haber supuesto un sesgo de información. Aunque la actividad de la enfermedad ya ha sido objetivada como moderada con el índice SLEDAI, el hecho de que el 36,4% de los pacientes presentaron las fracciones C3 del complemento y el

49,6% del C4 descendidas corroboran que nuestra muestra de pacientes presentaba un elevado porcentaje de mujeres con mal control de la enfermedad y por tanto probablemente con bajo cumplimiento de los objetivos terapéuticos. Sin embargo la actividad de la enfermedad no puede reducirse a la interpretación de los resultados serológicos exclusivamente. Así pues, según el consenso sobre el uso de terapias biológicas en el LES son las manifestaciones clínicas el principal indicador de actividad, por lo que se considera enfermedad clínica quiescente cuando sólo se encuentra alterados los marcadores inmunológicos<sup>41</sup>. Por todo ello no podemos afirmar que las muestras de otros estudios, como Relesser, utilizan pacientes con peor cumplimiento de los objetivos terapéuticos, aunque tengan porcentajes de complemento bajo superiores (76,3%)<sup>119</sup>.

Los pacientes con LES presentan mayor frecuencia de FRCV tradicionales que la población general<sup>90-91</sup>. En nuestro estudio el FRCV más frecuente fue el sedentarismo que lo presentaba hasta el 50.6% seguido del tabaco y muy de cerca la dislipemia con un 33.3 % y 30.4% respectivamente. Ya a cierta distancia la hipertensión, la obesidad, la menopausia precoz y por último con un 4.2% la diabetes. Como ocurre en otros estudios la diabetes suele ser poco prevalente en las pacientes con LES (2,4-5,2%)<sup>119,127,131</sup>, sin embargo es un factor muy importante porque los pacientes con DM presentan ECV en proporciones similares a los pacientes con LES<sup>89</sup>. A destacar que sólo el 8,7% de las pacientes estaban libres de FCRV clásicos. Lo más frecuente era presentar un FRCV (38,3%), el 23,5% tenían dos, el 21,7 % presentaban tres. En el estudio de Urowitz los factores más prevalentes son la dislipemia y ser fumador (37,4% y 36,6%), mientras que en el estudio de Relesser destaca la prevalencia de tabaquismo seguido de dislipemia (37,0% y 30,1%)<sup>119,131</sup>.

En nuestro estudio, la mayoría de pacientes llevaba tratamiento específico para LES, incluyendo pulsos de corticoides (9,5%) y de ciclofosfamida (15,9%). Como en otros estudios se ha visto, que el uso de hidroxicloroquina es frecuente (63,5%-78,9%)<sup>119,131</sup> y puede ejercer cierto papel protector<sup>106-108,140-141</sup>. Sin embargo, la forma de recoger la variable tratamiento específico para el LES en nuestro estudio no nos permite determinar el porcentaje de pacientes que habían recibido este tratamiento y, por lo tanto no podemos discutir al respecto. Sólo podemos comparar nuestros resultados respecto al tratamiento con pulsos de corticoides y de ciclofosfamida. Respecto a los corticoides, éstos se asocian a mayor ECV por lo que debemos evitar dosis altas mantenidas y usar la dosis mínima eficaz<sup>104-105</sup>. No obstante, hay estudios que demuestran que los corticoides son utilizados en la mayoría de los pacientes como tratamiento habitual (68,5%)<sup>131</sup>, mientras que los pulsos se usan en menor frecuencia (19,9%)<sup>127</sup>. En cuanto a los pulsos de ciclofosfamida destacar, que en nuestra muestra era un tratamiento relativamente frecuente (15,9% frente a 2,9%)<sup>127</sup>, así como que la mayoría de estudios no lo suelen cuantificar.

La mitad de nuestras pacientes recibía algún tratamiento cardiovascular, el 22,2% antiagregantes, el 17,8% hipotensores, el 8,8% anticoagulantes y el 8,2% hipolipemiantes. Otros estudios muestran cifras similares en cuanto al empleo de estos fármacos, como el 29,9% de antiagregantes<sup>119</sup>, o superiores como el 41,3% de uso de hipotensores<sup>127</sup>.

Por último, la prevalencia de ECV no fatales en nuestras pacientes con LES fue alta (10,7%) si se compara con otras series en nuestro país, en las que la prevalencia es del 7,4%<sup>119</sup>. Sin embargo esta prevalencia se encuentra dentro de lo esperable si tenemos en cuenta los estudios europeos, americanos y asiáticos, donde la prevalencia de ECV se sitúa entre el 5,8% y el 19%<sup>80,103,116,118,125,127,131,142</sup>. Estas diferencias entre los estudios se debe principalmente a las diferencias metodológicas, pues no todos los estudios incluyen los

eventos fatales, así como los estudios retrospectivos tienden a infraestimar su frecuencia<sup>119</sup>. Como sucede en otros estudios, nuestros resultados indican que la mayoría de las pacientes tenían eventos que afectaban principalmente al territorio cerebral (51,4%), seguido del corazón (31,4%) y por último el sistema vascular periférico (11,4%)<sup>87,118-9,131-2</sup>.

### **5.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS ANALÍTICOS**

En el apartado anterior no se ha completado el objetivo primero de esta tesis, pues es difícil describir el grado de cumplimiento de los objetivos terapéuticos. A continuación utilizaremos los resultados analíticos específicos de la enfermedad del LES para intentar responder a este objetivo, así como a la tercera de las hipótesis de nuestro estudio: existen diferencias en el grado de cumplimiento de objetivos terapéuticos en pacientes diagnosticadas de LES según hayan presentado o no ECV. Esta hipótesis tiene difícil comprobación por lo ambiguo de la definición de cumplimiento de objetivos terapéuticos. Sin embargo, algunos de los resultados del análisis comparativo pueden interpretarse como indicadores directos o indirectos del cumplimiento de los objetivos terapéuticos que van dirigidos a obtener la respuesta clínica completa, entendida como la ausencia de actividad clínica percibida o constatable e idealmente poder suspender el tratamiento inmunosupresor empleado o al menos llegar a una dosis mínima eficaz. En su defecto el objetivo terapéutico será la actividad mínima tolerable, evitar aparición de nuevos brotes y la afectación de nuevos órganos<sup>41</sup>.

Podríamos considerar como indicadores directos de un mal cumplimiento de los objetivos terapéuticos: el mayor número de ingresos por LES, el mayor número de brotes y puntuaciones más elevadas del SLICC. Estos indicadores directos se han relacionado en nuestro estudio con un aumento del riesgo de presentar ECV (OR:1,20; 1,15; 1,87

respectivamente). Estos resultados sólo son corroborados en relación al SLICC, encontrándose OR 1,03-2,48<sup>80,127</sup> y RR entre 1,05-1,22<sup>118</sup>. Otros indicadores que no hemos podido relacionar en nuestra tesis, pero que muestran incumplimiento del objetivo terapéutico son: presencia de enfermedad cardíaca valvular (RR:2,12; OR:2,44), psicosis (RR:2,76; OR:2,42), convulsiones (RR:1,93), serositis (OR:1,54), nefritis (OR:2,08) y anemia (RR:1,97)<sup>118-9,131,139</sup>. Otro indicador de incumplimiento terapéutico es el SLEDAI, cuyas puntuaciones elevadas aumentan el riesgo de presentar ECV (OR:1,04-1,15)<sup>123,127,138-9</sup>. Esta escasa influencia iría en la línea de nuestros resultados, en los que el SLEDAI no se ha mostrado significativo. Schoenfeld justifica los escasos resultados porque SLEDAI es poco sensible para captar la inflamación sistémica que deriva en arteriosclerosis<sup>47</sup>. Finalmente, sólo el estudio de Fernández-Nebro consiguió relacionar los niveles bajos de complemento con los ECV (OR:1,81)<sup>119</sup>.

En nuestro estudio, cuando agrupamos en una regresión logística multivariante todas las variables relacionadas con el LES y evaluamos su relación con los ECV, sólo el SLICC y el número de ingresos por LES se mantienen significativos (OR:1,88; OR:1,14 respectivamente). Otras variables como edad o duración de la enfermedad, así como marcadores inmunológicos como el ACA IgM y el aCL pierden su influencia a favor de aquellos dos. Otros estudios sí han encontrado influencia de las variables relacionadas con el LES. En nuestra tesis la duración de la enfermedad se ha mostrado relacionada significativamente, pero aumenta muy poco la probabilidad de presentar un ECV (OR:1,01). Del resto de estudios la mayoría han mostrado que la duración en sí misma del LES no es un factor relacionado con los ECV y cuando lo han relacionado, como nosotros, el aumento de la probabilidad es muy escaso (OR:1,04;1,10)<sup>127,139</sup>. Tal y como hemos comentado en la introducción, especial relevancia deberían tener los AAF por su relación aterotrombótica<sup>47</sup>. En esta línea, nuestros datos señalan la importancia de la presencia de anticuerpos ACA Ig

M y aCL en las pacientes con ECV, siendo éstos los marcadores que cuando son estudiados individualmente obtienen mayores OR, 4,29 y 3,25 respectivamente. En otros estudios se ha corroborado la importancia del aCL (OR:3,08)<sup>127</sup>, mientras que otros lo han considerado un factor protector (OR:0,37)<sup>139</sup>. Otros estudios han indicado que no es importante el tipo de AFF si no que la presencia de cualquiera de ellos aumentaría el riesgo de presentar ECV en pacientes con LES (OR:1,57-4,90)<sup>119,143</sup>. Algunas autoras como Bultink IEM<sup>144</sup> han propuesto que estos marcadores serían más importantes incluso que los factores de riesgo clásico. Por último, en cuanto a variables relacionadas con la actividad del LES, sólo hemos encontrado un artículo que demuestra que la presencia de anti-DsDNA aumenta con una OR de 1,56 el riesgo de presentar ECV.

Antes de continuar con la discusión sobre las dos hipótesis restantes (factores de riesgo clásicos y emergentes, y tratamiento del LES y tratamiento cardiovascular), es importante evaluar la influencia de las variables no modificables como la edad y el género. Respecto al género nuestro estudio no aporta datos analíticos porque está realizado sólo en mujeres. Sin embargo, de la literatura podemos afirmar que el género masculino es un factor de riesgo para la presencia de ECV (OR:1,56-3,67)<sup>47,80,131,138</sup>. Algunos estudios que han pretendido encontrar diferencias en el género, no han obtenido odds ratio significativas en los estudios multivariantes<sup>118</sup>. Respecto a la edad algunos autores le han dado tanta importancia que han ajustado todas las variables según la edad de las pacientes<sup>127</sup>. En nuestro estudio la importancia de la edad de las pacientes es escaso (OR:1,04), similar a otros artículos (OR:1,03-1,08)<sup>80,118-9,127,131</sup>. Sólo los estudios que evalúan por separado a los pacientes más mayores encuentran una mayor influencia de la edad<sup>138</sup>, con una OR:7,72 para pacientes mayores de 60 años<sup>139</sup>. Debemos recordar en este punto que tal y como se muestra en la tabla 11 serían el número de ingresos por LES y el índice SLICC las variables que

verdaderamente aumentan la probabilidad de tener un ECV, siendo la edad secundaria. Ninguna del resto de variables sociodemográficas muestra en nuestra tesis una importancia significativa, al igual que el resto de estudios, donde sólo los años de educación parecen comportarse como un factor protector (OR:0,85)<sup>80</sup>.

A continuación intentaremos responder a la segunda de las hipótesis planteadas en esta tesis: ¿existen diferencias en el perfil cardiovascular entre las pacientes diagnosticadas de Lupus Eritematoso Sistémico según hayan presentado o no ECV?

Nuestros resultados inicialmente apuntan hacia la importancia de la HTA (OR:3,71), así como de sus variables relacionadas, tensión arterial diastólica (OR:1,06) y uso de hipotensores (OR:3,97). Nuestros datos replican los obtenidos por otros autores, quienes han encontrado aumentos del riesgo de ECV en pacientes con hipertensión (OR:1,71-3,78)<sup>47,118-9,139</sup>. Como en nuestra tesis parece que el dato de la tensión arterial no es tan importante (OR:1,03-1,17)<sup>138</sup>, como sí lo es el encontrarse en tratamiento con hipotensores (OR:3,41)<sup>127</sup>. En nuestro estudio, la mayor potencia predictiva se obtiene con la interacción con el uso de hipotensores y el diagnóstico de hipertensión arterial, que obtiene una OR de 4,74. Esto podría deberse al mayor riesgo que presentan aquellos pacientes hipertensos que a pesar de estar en tratamiento con hipotensores no están bien controlados, coincidiendo con la hipótesis de que las pacientes con incumplimiento de los objetivos terapéuticos, no sólo de LES, sino también de los FRCV clásicos, tendrían más riesgo de ECV.

Del resto de FRCV clásicos, sólo hemos encontrado OR significativas en la presencia de dislipemia (OR:2,18) y en el uso de hipolipemiantes (OR:2,76). Sin embargo, esta influencia queda anulada en el estudio multivariante por la influencia, anteriormente definida, de la interacción hipertensión arterial y uso de hipotensores. Otros estudios también apuntan hacia la importancia de la dislipemia que aumentaría entre 1,04-3,35 el

riesgo de presentar ECV<sup>47,116,119,138</sup>, así como se ha descrito el papel protector del HDL (OR:0,25)<sup>139</sup>. Del resto de factores de riesgo clásicos destaca el tabaquismo, pues los artículos revisados muestran que fumar aumenta el riesgo de ECV en pacientes con LES entre 1,14-2,78<sup>80,118-9,127</sup>. Por último, no hemos encontrado artículos que demuestren la influencia del sedentarismo o la obesidad, mientras que sólo el estudio de Fernández-Nebro encuentra una OR de 2,22 en la DM<sup>119</sup> y sólo el artículo de Manzi encuentra una RR de 0,77 en la menopausia<sup>116</sup>.

Ninguno de los factores de riesgo emergentes analizados (viscosidad plasmática, vitamina D, fibrinógeno, homocisteína, y PCR ultrasensible) se encontraron alterados en diferente proporción en las pacientes con ECV, respecto a las pacientes sin ECV de nuestra muestra de mujeres con LES. Aunque estos marcadores que hace una década, cuando empezamos el presente estudio, parecían prometedores, la revisión de la bibliografía reciente, muestra que no son tan útiles, como predictores de ECV, sólo la PCR ultrasensible (OR:1,01-2,63)<sup>80,139</sup>, el fibrinógeno (OR:1,72)<sup>143</sup>, y la homocisteína (OR:2,44)<sup>145</sup> han mostrado cierto valor predictivo.

Para terminar con las variables relacionadas directamente con los ECV, nuestra tesis muestra que es la presencia de antecedentes familiares el factor más potente (OR:9,77). El análisis multivariante permite que esta variable se posicione sobre otras inicialmente importantes como son los ingresos por ECV (OR:12,30), la HVI (OR:5,10) y la ecodoppler carotídea (OR:3,31). En esta línea, un estudio reciente (2016) apoya la importancia de la detección de arteriosclerosis subclínica mediante el estudio del grosor de la intima media de pacientes con LES<sup>72</sup>. Otros estudios no han tenido en cuenta estas variables, quizás porque su relación ya ha sido demostrada en pacientes sin LES. Sin embargo, en el único estudio que sí ha tenido en cuenta el antecedente familiar de ECV no se ha podido demostrar su significancia<sup>116</sup>.

Para terminar con la discusión intentaremos responder a la última de las preguntas científicas: ¿existen diferencias en cuanto al tratamiento de pacientes diagnosticadas de Lupus Eritematoso Sistémico según hayan presentado o no ECV?

Respecto al tratamiento específico, ni los pulsos de corticoides ni de ciclofosfamida tenían más importancia en los análisis multivariantes que el número de ingresos por LES o el SLICC. A diferencia de lo esperado nuestras pacientes con LES presentaban más riesgo de ECV cuando habían recibido pulsos de corticoides (OR:4,04) o pulsos de ciclofosfamida (OR:3,51). Esto está en relación a que en nuestra muestra, eran las pacientes con mayor cronicidad y número de ingresos, las que habían recibido estos tratamientos con dichos ciclos<sup>47</sup>. Como ya habíamos adelantado en la introducción son los corticoides uno de los tratamientos más relacionados con los ECV<sup>123</sup>, concretamente se ha relacionado dosis superiores a 20mg/día con el aumento de riesgo de ECV (OR:2,54)<sup>138</sup> y con períodos más largos de su uso (RR:0,98)<sup>116</sup>. El tratamiento con azatioprina se ha comportado en dos estudios de forma similar a como se comportan los ciclos en nuestra tesis, pues su utilización aumenta el riesgo de presentar ECV (OR:1,47-1,53)<sup>118-9</sup>, quizás porque su uso se circunscribe a pacientes con mayor cronicidad por su acción ahorradora de corticoides<sup>47</sup>. Finalmente, aunque la hidroxiclороquina se ha mostrado eficaz en el control de los lípidos y de la glucemia en pacientes con LES, su eficacia para prevenir ECV está menos clara<sup>47</sup>.

Respecto a los tratamientos de los FRCV y de los ECV ya hemos destacado la importancia de la interacción de los hipotensores con la hipertensión arterial. También debemos mencionar la importancia de los antiagregantes y anticoagulantes, con OR de 2,48 y OR de 8,93 respectivamente, en la aparición de ECV. El uso de estos fármacos se ha mostrado en nuestros resultados con mayor potencia incluso que los antecedentes familiares

de ECV. Como ya mostramos en la tabla 18 son los anticoagulantes el primer factor de aumento de probabilidad de ECV (OR:10,31) seguido de la interacción antecedentes familiares y uso de antiagregantes (OR:11,78). Sólo hemos encontrado un artículo que evalúa el uso de AAS a bajas dosis cuyos resultados van en la misma línea que los de nuestro estudio, aumentando 2,46 veces el riesgo de presentar ECV<sup>118</sup>.

En resumen, y teniendo en cuenta la principal revisión sobre el tema que nos ocupa<sup>47</sup>, sería la actividad propia del LES medida a través del número de ingresos el principal factor independiente involucrado en el aumento de la probabilidad de la aparición de un ECV. En relación a la actividad propia del LES los análisis multivariantes han demostrado que el SLICC es superior al SLEDAI, siendo por tanto la cronicidad de la enfermedad un mejor predictor que la actividad aguda en el momento de la evaluación, dejando en segundo lugar la edad o duración de la enfermedad. Sin embargo, no podemos pasar por alto los resultados de otros estudios que muestran como marcadores autoinmunes, en especial los AAF, aumentan la probabilidad de ECV. Respecto a los FRCV clásicos debemos destacar la importancia de la hipertensión arterial y su tratamiento, mientras que otros factores como la dislipemia, el tabaquismo, la diabetes y la menopausia poseen menor riesgo, aunque algo mayor al de los factores de riesgo emergentes. Los resultados sobre tratamientos, tanto específicos del LES como los indicados en la enfermedad cardiovascular se confirman como factores de confusión, quedando supeditados a las principales variables independientes: actividad del LES y presencia de FRCV clásicos. Por todo ello, acaba siendo el cumplimiento de los objetivos terapéuticos tanto de la propia enfermedad LES como de los FRCV clásicos, especialmente la hipertensión arterial, el principal modo que proponemos para reducir el riesgo de ECV en mujeres con LES.

Aunque recomendaciones para el manejo del LES como la del European League Against Rheumatism dan poca importancia al abordaje de los FRCV clásicos<sup>146-7</sup>, la

Sociedad Española de Medicina Interna acaba de editar un protocolo de recomendaciones para el manejo cardiovascular del paciente con LES (Protocolos SEMI en riesgo cardiovascular, 2016)<sup>148</sup>, en consonancia con nuestra propuesta.

## **CONCLUSIONES**



## 6 CONCLUSIONES

En esta tesis hemos conseguido demostrar las tres hipótesis principales, de modo que podemos afirmar que:

- a) Existen diferencias en el perfil cardiovascular entre las pacientes diagnosticadas de Lupus Eritematoso Sistémico según hayan presentado o no eventos cardiovasculares.
- b) Existen diferencias en cuanto al tratamiento de pacientes diagnosticadas de Lupus Eritematoso Sistémico según hayan presentado o no eventos cardiovasculares.
- c) Existen diferencias en el grado de cumplimiento de objetivos terapéuticos de pacientes diagnosticadas de Lupus Eritematoso Sistémico según hayan presentado o no eventos cardiovasculares.

Tras la discusión de nuestros resultados y la comparación de los mismos con el resto de autores de la literatura científica más reciente consideramos que, además, podemos concluir que:

1. La actividad a lo largo de la enfermedad es el mayor predictor de presencia de ECV, principalmente cuando la medimos a través del índice de cronicidad SLICC y del número de ingresos hospitalarios. A mayor actividad del LES, mayor actividad inflamatoria y mayor riesgo de sufrir ECV, por lo que debemos mantener a nuestros pacientes con la menor actividad posible para prevenir complicaciones cardiovasculares.

2. Con el objetivo de estratificar el riesgo de ECV, podemos añadir que los FRCV clásicos, principalmente la hipertensión arterial y su tratamiento, debe ser otra de las principales dianas en la prevención cardiovascular en las pacientes con LES. Sin embargo, los FRCV emergentes siguen en la actualidad sin poder ser considerados como primordiales en la estratificación del riesgo de ECV.
  
3. Los tratamientos específicos del LES siguen siendo un enigma en su relación con el riesgo de presentar ECV. Independientemente de las dificultades metodológicas, los estudios multivariantes muestran que aunque algunos tratamientos aparentemente aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares, en realidad lo que indicaban era que estos tratamientos se utilizan en los pacientes con mayor cronicidad y peor control y por tanto con mayor índice de SLICC y mayor número de ingresos por LES.
  
4. Aunque los estudios longitudinales de pacientes con LES es el mejor método científico para determinar el riesgo de presentar ECV, los resultados aportados por estudios transversales como esta tesis sirven para discernir y en ocasiones corroborar sus resultados.

## **BIBLIOGRAFÍA**



## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Rus V. History of systemic lupus erythematosus. En: Hochberg MC, Silman AJ, editors. Rheumatology. Barcelona: Mosby, Elsevier; 2007.p.1207-110.
2. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24:841-55.
3. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en población adulta española. Sociedad Española de Reumatología (Monografía). Ed. Merck, Sharp & Dohme, España. 2001.
4. Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A y the EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a nation-wide study. Ann Rheum Dis 2001;60:1040-5.
5. Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, Miranda-Fillooy JA, Diaz de Teran T, Dierssen T, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Blanco R, Gonzalez-Gay MA. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. Medicine 2011;90(5):350-8.
6. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 1999;11(5):352-56.
7. Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, D'Angelo WA, Christian CL. Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. Am J Med. 1975;59(4):533-52.
8. Cui Y, Sheng Y, Zhang X. Genetic susceptibility to SLE: recent progress from GWAS. J Autoimmun 2013;41:25-33.
9. De Azevedo Silva J, Addobbati C, Sandrin-Garcia P, Crovella S. Systemic Lupus Erythematosus: Old and new susceptibility genes versus clinical manifestations. Curr Genomics 2014;15(1):52-65.

10. Suber T, Rosen A. Apoptotic cell blebs: repositories of autoantigens and contributors to immune context. *Arthritis Rheum* 2009;60(6):1733.
11. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun* 2012;38(2-3):J282-91.
12. Shelly S, Boaz M y Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;11(6-7):465-70.
13. Suzuki T, Suzuki N, Engleman EG, Mizushima Y, Sakane T. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1995;99(2):251.
14. Ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CG. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum* 1990;33(5):634-43.
15. George C, Tsokos MD. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110-21.
16. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-lupus Project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009;18(10):869-74.
17. Bevra Hannahs Hahn: *Lupus eritematoso sistémico*. Harrison. Principios de Medicina Interna. Decimonovena edición, volumen II. Braunwald, Fava, Kesper, Longo, Janeson. Mc Graw Hill. 2016.
18. Gladman DD, Urowitz MB. The SLICC/ACR damage index: progress report and experience in the field. *Lupus* 1999;8(8):632-7.
19. ACR ad hoc Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.

20. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808.
21. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971;21:643-48.
22. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi, A T, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-72.
23. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology. Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
24. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64(8):2677-86.
25. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989.32(9):1107-18.
26. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
27. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, Lockshin M, Merrill JT, Belmont HM, Askanase AD, McCune WJ, Heath-Holmes M, Dooley MA, Von Feldt J, Friedman A, Tan M, Davis J, Cronin M, Diamond B, Mackay M, Sigler L, Fillius M, Rupel A, Licciardi F, Buyon JP, for the OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353: 2550-58.

28. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-9.
29. Pérez A, Ruiz L, Moruno H, Sánchez AI, Cuende E. Lupus eritematoso sistémico (I). *Medicine* 2013;11(32):1955-65.
30. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-8.
31. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009;61:29-36.
32. Ponticelli C, Moroni G. Monoclonal antibodies for systemic lupus erythematosus. *Pharmaceuticals* 2010;3:300–22.
33. Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Jiménez-Alonso J, Khamashta MA. Grupo de trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sistémico. Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI. *Rev Clin Esp* 2013;1(213):42-58.
34. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, Callejas JL, Martinez-Berriotxo A, Pallares L, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:468–76.

35. Jimenez-Alonso J, Sabio JM, Pérez-Álvarez F, Reche I, Hidalgo C, Jáimez L. Hair dye treatment use and clinical course in patients with systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus. *Lupus* 2002;11:430-34.
36. Font J. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Barcelona: Caduceo Multimedia, 2006.
37. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377:721-31.
38. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D et al. A fase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits b lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *BLISS-76. Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
39. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3364-73.
40. Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2012. 13(9):731-44.
41. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Re. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin* 2013;5(9):
42. Ruiz E , Ramalle-Gomara E , Elena A ,Quiñones C,Alonso V, Posada M. Trends in systemic lupus erythematosus mortality in Spain from 1981 to 2010. *Lupus* 2014;23(4), 431-5.

43. McElhone K. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:633-43.
44. Rúa-Figueroa I, Erausquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. *Semin Fund Esp Reumatol* 2008;09:219-34.
45. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. (2013, en prensa). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 19.
46. Urowitz MB, Bookman A, Koehler B, Gordon D, Smythe H, Ogryzlo M. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60: 221–5.
47. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:77–95.
48. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:333-50.
49. Villar F, Banegas JR, Rodríguez F, Rey J. Mortalidad Cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998;110: 321-7.
50. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473(7347):317-25.
51. Merino J, Seguí JM, Wikman P. Pasado, presente y futuro del riesgo vascular. *Clin Invest Arteriosc* 2009;21(2);78-82.
52. Armario P, Hernández del Rey R, Ceresuela-Eito LM, Martín-Baranera M. Presión del pulso como factor pronóstico en los pacientes hipertensos. *Hipertensión* 2000;7: 325-31.
53. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(10):1792-8.

54. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome- a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
55. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701.
56. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albusc C, Benliana P, Boysend G, Cifkova R, Deatona C, Ebrahima S, Fisherf M, Germanoa G, Hobbsag R, Hoesg A, Karadenizh S, Mezzania A, Prescottta E, Rydena L, Schererg M, Syvannei M, Scholte JM, Vrintsa C, Wooda D, Zamoranoa JL, Zannada F. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol* 2012;65(10):937-66.
57. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
58. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-8.
59. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An Updated coronary risk profile. A Statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62.
60. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;12;97(18):1837-47.

61. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(6):743-53.
62. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
63. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31.
64. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intimal-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262-9.
65. Stork S, van del Beld AW et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, populationbased cohort study. *Circulation* 2004;110:344-8.
66. Dachun Xu None, Jue Li None, Liling Zou None, Yawei Xu None, Dayi Hu None, Pagoto SL, Yunsheng Ma None. Sensitivity and specificity of the ankle--brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vascular medicine* 2010;15(5):361-9.
67. Selzer F1, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;37(4):1075-82.
68. O'Rourke RA, Brundage BH. American college of cardiology/American heart association expert consensus Document on electron beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:326-40.
69. Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002;89(5A):31C-43C.

70. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;18:349(25):2407-15.
71. 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;18:349(25):2399-406.
72. Guo-Cui Wu, Hai-Rong Liu, Rui-Xue Leng, Xiang-Pei Li, Xiao-Mei Li, Hai-Feng Pan, Dong-Qing Ye. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* 2016;15(1):22–37.
73. Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities. *J Rheumatol* 2000;27(10):2372-7.
74. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1071-7.
75. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 2004 Jul 27;110(4):399-404.
76. Seavy LM, Grosel JM. Accelerated cardiovascular disease in patients with lupus: a review. *JAAPA* 2012;25(12):28-32.
77. McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7(2):227-41.

78. Rua-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erausquin C, Ojeda S, Francisco F, et al. Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a 2-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1136-9.
79. Kao AH, Wasko MC, Krishnaswami S, Wagner J, Edmundowicz D, Shaw P, et al. Creactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2008;102(6):755-60.
80. Pons-Estel GJ, Gonzalez LA, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vila LM, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(7):817-22.
81. 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(10):2331-7.
82. Shang Q, Tam LS, Li EK, Yip GW, Yu CM. Increased arterial stiffness correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17(12):1096-102.
83. Fangtham M, Petri M. 2013 update: Hopkins lupus cohort. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15(9):360.
84. George J, Afek A, Gilburd B, Harats D, Shoenfeld Y. Autoimmunity in atherosclerosis: lessons from experimental models. *Lupus* 2000; 9:223-227.
85. Lahita RG, Rivkin E, Cavanagh I, Romano P. Low levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, and apolipoprotein A1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993;36(11):1566-74.
86. Zampieri S, Iaccarino L, Ghirardello A, Tarricone E, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, and autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:351-61.

87. Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H, Lunt M, Pattrick MG, Teh LS, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology* 2007;46(6):983-8.
88. Bruce IN. Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin?. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;195: 823–38.
89. Koenig KF, Ribic C, Radosavac M, et al. Prevalence of vascular disease in systemic lupus erythematosus compared with type-1 diabetes mellitus: a cross-sectional study of two cohorts. *Lupus* 2015;24:58–65.
90. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3159-67.
91. Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol* 2007;34(1):70-5.
92. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Jiménez-Jáimez J, Díaz-Chamorro A, Jiménez-Alonso J et al. Prevalence of and factors associated with hypertension in young and old women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2011;38(6):1026-32.
93. Østensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:135-39.
94. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351(13):1285-95.
95. El-Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33(1):50-6.

96. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2013;72(8):1308-14.
97. Demir S, Artim-Esen B, Sahinkaya Y, Pehlivan, Ö.; Alpay-Kanitez, N.; Omma, A.; Erer, B.; Kamalı, S.; Gül, A.; Aral, O.; Öcal, L.; Inanç, M. Metabolic syndrome is not only a risk factor for cardiovascular diseases in systemic lupus erythematosus but is also associated with cumulative organ damage: a cross-sectional analysis of 311 patients. *Lupus* 2016. 25(2)177-84.
98. Howite NT, Samuel P, Ginzler E, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;31(7):859-63.
99. Frostegard J, Svenungsson E, Wu R, Gunnarsson I, Lundberg IE, Klareskog L et al. Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. *Arthritis Rheum* 2005:192-200.
100. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, Badsha H, Kalunian K, Charles C, Navab M, Fogelman AM, Hahn BH. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2541-9.
101. Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Epidemiology of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11(4):248-54.
102. Petri M, Miller J, Ebert, R.F. et al, Lipoprotein a (Lp(a)) is predictive of myocardial infarction in SLE. *Arthritis Rheum*. 1995;38:S220.
103. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93(5):513-9.

104. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(5):291-302.
105. MacGregor AJ, Dhillon VB, Binder A, Forte CA, Knight BC, Betteridge DJ, et al. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992 ;51(2):152-5.
106. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67(2):195-205.
107. Law G, Magder LS, Fang H, Petri M. Hydroxychloroquine Reduces Thrombosis in Systemic LUPUS Erythematosus, Particularly in Antiphospholipid Positive Patients. American College of Rheumatology 76th Annual Meeting; November 9–14, 2012; Washington, D.C. 2012.
108. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:863–8.
109. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, Hofman A, Witteman JC. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20 (8):1926-31.
110. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, Witztum JL, Frostegård J. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001;104(16):1887-93.
111. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62(3):255-62.

112. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771–82.
113. Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A., Lanyon P, Bell A et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol* 2010 Feb; 37(2):322-9.
114. Petri M.. Cardiovascular Systemic Lupus Erythematosus. En R.G. Lahita (Ed.), *Systemic lupus erythematosus* (cuarta edición). Oxford: Elsevier, 2004. pp 913-931.
115. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2550-7.
116. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TAJr, 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 Mar 1; 145(5):408-15.
117. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G Jr et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004;50:3947-57.
118. Bertoli AM, Vila LM, Alarcon GS et al. Factors associated with arterial vascular events in PROFILE: a Multiethnic Lupus Cohort. *Lupus* 2009;18:958-65.
119. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, Ordóñez-Cañizares C, Martín-Martínez MA, Blanco R, Melero-González R, et al. Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A

- Nationwide Study in Spain from the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(29):e1183.
120. Iaccarino L, Bettio S, Zen M, Nalotto L, Gatto M, Ramonda R et al. Premature coronary heart disease in SLE: can we prevent progression? *Lupus* 2013;22(12):1232-42.
121. Björnådal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol*. 2004 Apr; 31(4):713-9.
122. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96(3):254-9.
123. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, Pilote L, Neville C, Pineau CA, et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2008 15;59(2):169-75.
124. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26(10):2137-43.
125. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999 Feb;42(2):338-46.
126. Scalzi LV, Hollenbeak CS, Wang L. Racial disparities in age at time of cardiovascular events and cardiovascular-related death in SLE patients. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2767-75.

127. Bengtsson C, Ohman ML, Nived O, Rantapaa Dahlqvist S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden—incidence and predictors in a 7-year follow up study. *Lupus* 2012;21:452–9.
128. Hak AE, Karlson EW, Feskanich D, Stampfer MJ, Costenbader KH. Systemic lupus erythematosus and the risk of cardiovascular disease: results from the nurses' health study. *Arthritis Rheum* 2009;6110:1396–402.
129. Mok CC, Ho LY, To CH. Annual incidence and standardized incidence ratio of cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2009;385:362–8.
130. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, Bell CL, Visekruna M, Nekkanti S et al. Mortality and Cardiovascular Burden of Systemic Lupus Erythematosus in a US Population-based Cohort. *J Rheumatol* 2014;41(4):680-7.
131. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:881–7.
132. Burgos PI, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. Peripheral vascular damage in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a large multi-ethnic U.S. cohort (LXIX). *Lupus* 2009;1814:1303–8.
133. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcón GS, Belmont HM, Brey RL, Brunetta P et al; Lupus Foundation of America, Inc. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*. 2011;20(5):453-62.
134. Chung CP, Oeser A, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:562-9.

135. O'Neill SG, Pego-Reigosa JM, Hingorani AD, Bessant R, Isenberg DA, Rahman A. Use of a strategy based on calculated risk scores in managing cardiovascular risk factors in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009;48:573-5.
136. Alonso MD, Martínez-Vazquez F, Riancho-Zarrabeitia L, Díaz de Terán T, Miranda-Filloo JA, Blanco R, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. *Rheumatol Int* 2014;34(1):11-24.
137. Rúa-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Calvo-Alen J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, Garcia de Yebenes MJ, et al. National registry of patients with systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: objectives and methodology. *Reumatol Clin* 2014;10(1):17-24.
138. Magder LS, Petri M. Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Epidemiol* 2012;176(8):708-19.
139. Wand XY, Tang XQ, Huang YJ, Chen WY, Yu XQ. Frequency of established cardiovascular disease and its risk factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology* 2012;31(4):669-75.
140. Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth HR et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010;623:855-62.
141. Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliott JR, Toledo FG, Kuller L, Manzi S, Wasko MC. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37(6):1136-42.

142. Becker-Merok A, Nossent J. Prevalence, predictors and outcome of vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:508–15.
143. Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, Pettersson S, Möller S, Fei GZ et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009;11(6):R186.
144. Bultink IEM. Prospective cohort studies on risk factors for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a major challenge. *Arthritis Res Ther* 2010;12(1): 107.
145. Petri M, Roubenoff R, Dallal GD, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH et al. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348(9035):1120-4.
146. Magro-Checa C, Salvatierra J, Rosales-Alexander JL, Álvarez ER. Riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico: factores implicados y métodos para su valoración. *Seminarios Fun Esp Reum* 2012;13(3):95-102.
147. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1269–74.
148. Protocolos SEMI en Riesgo Cardiovascular. Riesgo cardiovascular en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. <http://protocolossemi.com/index.php>.

## **ANEXOS**



## 8. ANEXOS

### 8.1.- Anexo 1: Autorización comisión de investigación.



CONSELLERIA DE SANITAT

HOSPITAL UNIVERSITARI LA FE

*Comisión de Investigación*

D. JOSE VTE. CASTELL RIPOLL, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario "La Fe" de Valencia,

INFORMA: Que el Proyecto de Investigación titulado "*Riesgo Cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico*", presentado por la investigadora **D<sup>a</sup>.M<sup>a</sup> LUISA MICO GINER** a la convocatoria de Redes Temáticas del *Organismo Público Valenciano de Investigación de la Generalitat Valenciana*, contiene los elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse positivamente en cuanto a su viabilidad.

Valencia a 27 de Septiembre de 2002



Comisión de Investigación. Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21  
46009-Valencia. Spain  
Tel.: (+34) 96961973261; Fax: (+34) 96 197301; e-mail: cominvest\_lafe@gva.es

