



**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA**

---

**DETECCIÓN DE FACTORES DE RIESGO DE  
ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA SUBCLÍNICA Y  
EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

---

**Leyre Riancho Zarrabeitia**

Directores:

Miguel A. González-Gay Mantecón  
Ricardo Blanco Alonso



MIGUEL ANGEL GONZÁLEZ-GAY MANTECÓN, Profesor titular de Medicina de la Universidad de Cantabria y RICARDO BLANCO ALONSO, Doctor en Medicina, miembros ambos del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,

CERTIFICAMOS

Que LEYRE RIANCHO ZARRABEITIA ha efectuado bajo nuestra dirección el estudio titulado “DETECCIÓN DE FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA SUBCLÍNICA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO”.

Que dicho estudio reúne originalidad y calidad científica comopara ser presentado como tesis para optar al grado de Doctor.

Santander, 10 de Marzo de 2016

Miguel A. González-Gay

Ricardo Blanco



## AGRADECIMIENTOS

Gracias en primer lugar a mis directores, los doctores González-Gay y Blanco, por haberme dado la oportunidad de desarrollar este proyecto. Al resto del equipo de Reumatología, por permitirme estudiar sus pacientes. Al doctor Corrales, por sus ideas y su apoyo a lo largo de todo el proyecto. Gracias a mis compañeros residentes de Reumatología, a Nuria y a Lucía, por su ayuda y compañía. A Virginia, Mónica y Elena, por su colaboración constante. Gracias al laboratorio de Medicina Legal, a Ana y a Jana, por su ayuda para el procesado de las muestras y para la extracción del DNA. Gracias a los doctores García Unzueta y Ocejo, por su colaboración para las determinaciones bioquímicas.

Gracias al doctor Iñaki Sanz, por su ayuda desinteresada desde el primer momento que contacté con él y por su acogida durante mis estancias en Atlanta.

Gracias a mis amigos, con quienes he compartido muchos momentos en todos estos años y que siempre me han apoyado en cualquier proyecto personal y profesional, porque, en definitiva, superan cualquier expectativa.

Gracias a mi familia, a mis abuelos, los que están y los que se fueron, a la tía y a mis primos Ana, Maite y Carlitos, porque siempre están ahí y porque juntos formamos un todo, la familia. Gracias a mi hermano, por ser, de corazón, el mejor regalo que se me podía haber dado y a mis padres por su dedicación y apoyo incondicional, por su ejemplo, y porque sin ellos no sería quien soy.

Gracias a Manuel, por ser mi mejor compañero de viaje y mi apoyo en todas las circunstancias.



A mis padres,

A mi hermano,

A Manuel



## ÍNDICE

### SUMMARY

#### 1. INTRODUCCIÓN

##### 1.1 Lupus eritematoso sistémico

###### 1.1.1 Epidemiología

###### 1.1.2 Patogenia

###### 1.1.3 Criterios de clasificación

###### 1.1.3.1 Criterios del American College of Rheumatology

###### 1.1.3.2 Criterios de clasificación Systemic Lupus International Collaborating Clinics

###### 1.1.4 Escalas de medida

###### 1.1.4.1 Escalas de medida de actividad

###### 1.1.4.2 Escalas de medida de daño

###### 1.1.4.3 Escalas de medida de calidad de vida

###### 1.1.5 Tratamiento

###### 1.1.5.1 Hidroxicloroquina

###### 1.1.5.2 Corticoides

###### 1.1.5.3 Inmunosupresores convencionales

###### 1.1.5.4 Terapias biológicas

##### 1.2 Aterosclerosis

###### 1.2.1 Inflamación el inicio del proceso aterosclerótico

###### 1.2.1.1 Activación del endotelio

###### 1.2.1.2 Migración leucocitaria

###### 1.2.1.3 Activación leucocitaria en la íntima

###### 1.2.1.4 Papel iniciador de los neutrófilos en la aterogénesis

###### 1.2.1.5 Papel de las células T en el desarrollo y progresión de las placas

###### 1.2.1.6 Otras células

###### 1.2.2. Progresión y complicación de las placas

###### 1.2.3 Factores desencadenantes de la aterosclerosis

###### 1.2.4 Marcadores de inflamación como marcadores de riesgo cardiovascular.

###### 1.2.5 Disfunción endotelial

###### 1.2.5.1 Óxido nítrico

###### 1.2.5.2. Dimetilarginina asimétrica

###### 1.2.5.3. Exceso oxidativo

###### 1.2.5.4. Angiotensina II

###### 1.2.5.5. Hiperhomocisteinemia

- 1.2.5.6. Hiperglucemia y diabetes
- 1.2.5.7. Consecuencias de la disfunción endotelial
  
- 1.3. Aterosclerosis en pacientes con LES
  - 1.3.1 Frecuencia de aterosclerosis en LES
  - 1.3.2. Factores celulares de aterosclerosis en LES. Netosis.
  - 1.3.3. Factores de riesgo clásicos
  - 1.3.4. Telómeros
  - 1.3.5. Moléculas de adhesión
  - 1.3.6. Citocinas y otras moléculas proaterogénicas
    - 1.3.6.1 Interferón
    - 1.3.6.2. Factor de necrosis tumoral e interleucina 1
    - 1.3.6.3. Interleucina 6 y proteína C reactiva
    - 1.3.6.4 Interleucina 12
    - 1.3.6.5 Interleucina 17
    - 1.3.6.6.Transforming growing factor beta
    - 1.3.6.7. Receptores tipo Toll
  - 1.3.7. Fenotipos clínicos, duración y gravedad del LES
  - 1.3.8 Tratamientos
    - 1.3.8.1 Corticoides
    - 1.3.8.2 Hidroxicloroquina
    - 1.3.8.3 Micofenolato mofetilo
    - 1.3.8.4. Azatioprina
    - 1.3.8.5 Terapias anti células B
  - 1.3.9 Anticuerpos antifosfolípido
  - 1.3.10 Otros autoanticuerpos
    - 1.3.10.1 Anticuerpos anti LDL oxidadas
    - 1.3.10.2 Anticuerpos anti apolipoproteína A1
  - 1.3.11. Predisposición genética
  - 1.3.12. Alteración lipídica
    - 1.3.12.1. HDL proinflamatoria
    - 1.3.12.2.Oxidación de LDL
  - 1.3.13 Estrés oxidativo
  - 1.3.14 Homocisteína
  - 1.3.15 Cistatina C
  - 1.3.16 Adipocinas
  
- 1.4. Síndrome metabólico
  - 1.4.1 Definición
  - 1.4.2 Epidemiología
  - 1.4.3 Factores asociados con el síndrome metabólico

- 1.4.4 Resistencia insulínica
  - 1.4.4.1 Resistencia insulínica en LES
- 1.4.5 Resistencia insulínica, inflamación y enfermedad cardiovascular

## **2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

- 2.1 Justificación e hipótesis
- 2.2 Objetivos

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

- 3.1. Pacientes y controles
  - 3.1.1. Pacientes
  - 3.1.2 Grupos de comparación
    - 3.1.2.1 Controles sin patología inflamatoria
    - 3.1.2.2. Pacientes con artritis reumatoide
- 3.2 Ecografía carotídea
  - 3.2.1 Placas aterosclerosas
  - 3.2.2 Grosor íntima-media
- 3.3. Variables clínicas y epidemiológicas generales
- 3.4 Variables relacionadas con el LES
- 3.5 Estudios analíticos
  - 3.5.1 Parámetros bioquímicos
    - 3.5.1.1 Parámetros convencionales
    - 3.5.1.2. Insulina y resistencia insulínica
  - 3.5.2 Análisis de los telómeros
- 3.6 Análisis estadístico

## **4. RESULTADOS**

- 4.1 Caracterización de la cohorte global
  - 4.1.1. Características demográficas
  - 4.1.2 Características clínicas de la enfermedad
  - 4.1.3 Características analíticas
    - 4.1.3.1 Lípidos
    - 4.1.3.2 Vitamina D
    - 4.1.3.3 Reactantes de fase aguda
    - 4.1.3.4 Parámetros inmunológicos
    - 4.1.3.5. Moléculas de adhesión y adipocinas
    - 4.1.3.6 Distribución de factores de riesgo cardiovascular
    - 4.1.3.7 Síndrome metabólico
    - 4.1.3.8 Aterosclerosis subclínica
- 4.2 Características de los hombres

- 4.2.1. Características demográficas y clínicas
- 4.2.2. Factores de riesgo cardiovascular clásicos
- 4.2.3. Índice de masa corporal y síndrome metabólico
- 4.2.4. Aterosclerosis subclínica
- 4.3 Características de las mujeres
  - 4.3.1 Características demográficas
  - 4.3.2 Características clínicas
  - 4.3.3 Vitamina D
  - 4.3.4 Factores de riesgo cardiovascular clásicos
  - 4.3.5 Síndrome metabólico
  - 4.3.6 Aterosclerosis subclínica
  - 4.3.7 Lípidos, moléculas de adhesión y adipocinas
- 4.4 Comparación de los pacientes con LES con la población control
  - 4.4.1 Aterosclerosis subclínica en pacientes con LES: comparación con controles
  - 4.4.2 Análisis de subgrupos: sexo femenino
  - 4.4.3 Análisis de subgrupos: edad entre 40 y 65 años
- 4.5. Comparación de pacientes con LES y pacientes con artritis reumatoide
  - 4.5.1. Aterosclerosis subclínica en pacientes con artritis reumatoide y en pacientes con LES.
- 4.6 Factores relacionados con la aterosclerosis subclínica en pacientes con LES: placas carotídeas
  - 4.6.1 Análisis univariante
    - 4.6.1.1 Asociación con la presencia de placas carotídeas
    - 4.6.1.2 Asociación con la cantidad de placas
  - 4.6.2 Análisis multivariante
- 4.7 Factores relacionados con el grosor íntima media
  - 4.7.1 Análisis univariante
  - 4.7.2 Análisis multivariante
- 4.8 Asociación entre biomarcadores y factores de riesgo cardiovascular
  - 4.8.1 Moléculas de adhesión y adipocinas
  - 4.8.2 Asociaciones entre perímetro abdominal, biomarcadores y resistencia insulínica
- 4.9 Telómeros

## **5. DISCUSIÓN**

- 5.1 Resumen de resultados
- 5.2. Prevalencia de aterosclerosis en LES

- 5.2.1. Aterosclerosis en LES y en artritis reumatoide
- 5.3. Factores implicados en la aterosclerosis
  - 5.3.1. Factores clásicos
  - 5.3.2. Síndrome metabólico
  - 5.3.3. Vitamina D
  - 5.3.4. Reactantes de fase aguda
  - 5.3.5. Actividad y daño de la enfermedad
  - 5.3.6. Anticuerpos antifosfolípido
  - 5.3.7. Telómeros
  - 5.3.8. Adipocinas
- 5.4. Fortalezas y debilidades

## **6. CONCLUSIONES**

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

## **ANEXOS**

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- Ab2GLP-1: anticuerpos anti b2 glicoproteína 1  
ACA: anticuerpos anticardiolipina  
ACC: arteria carótida común  
ACR: American College of Rheumatology  
ADMA: dimetilarginina asimétrica  
ADN: ácido desoxirribonucleico  
AINES: antiinflamatorios no esteroides  
Ang II: angiotensina II  
APL: anticuerpos antifosfolípido  
Apo: apolipoproteína  
AR: artritis reumatoide  
BILAG: British Isles Lupus Assessment Group  
CAC: calcificación arterial coronaria  
CV: cardiovascular  
DE: desviación estándar  
DL: dislipemia  
DM: diabetes mellitus  
ET-1: endotelina I  
FvW: factor von Willebrand  
GIM: grosor íntima-media  
GM CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor  
GN: glomerulonefritis  
HDL: high density lipoprotein  
HLA: Human leukocyte antigen  
HOMA: homeostasis model assessment  
HOQ: hidroxicloroquina  
HTA: hipertensión arterial  
IC: intervalo de confianza

ICAM: intercellular adhesion molecule  
IFN: interferon  
Ig: inmunoglobulina  
IL: interleucina  
IMC: índice de masa corporal  
Kb: kilobases  
LDG: low density granulocytes  
LDL: low density lipoprotein  
LES: lupus eritematoso sistémico  
LPL: lipoproteína-lipasa  
MBL: manose binding lectin  
MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1  
M-CSF: macrophage-colonystimulating factor  
MMF: micofenolato mofetilo  
MMP: metaloproteasas de la matriz  
NCEP: National Cholesterol Education Program  
NETS: neutrophil extracellular traps  
NF-kb: nuclear factor kb  
NK: natural killer  
NO: óxido nítrico  
OPG: osteoprotegerina  
OR: odds ratio  
Ox LDL: lipoproteínas de baja densidad oxidadas  
P Sel: P selectina  
PAI-1: inhibidor del plasminógeno  
PCR: proteína c reactiva  
PCR: reacción en cadena de polimerasa  
PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas  
HSP: heat shock proteins (Proteínas del choque térmico)  
QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index

RIC: rango intercuartílico

ROS: especies reactivas de oxígeno

SCA: síndrome coronario agudo.

ScRs: receptores “scavenger”

SF 36: Survey Short Form SF 36

SLAM: Systemic Lupus Activity Measure

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SM: síndrome metabólico

SNC: sistema nervioso central

SNP: single nucleotide polymorphisms

SPECT: single photon emission computed tomography

T reg: T reguladoras

TGF $\beta$ : factor de crecimiento transformante  $\beta$

Th: células T helper

TLR: toll-like receptors

TNF: tumor necrosis factor

VCAM: vascular cell adhesion molecule

VLDL: very low density lipoprotein

VSG: velocidad de sedimentación globular

WHO: World Health Organization

**SUMMARY**



## **1. INTRODUCTION**

### **1.1. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic multisystemic autoimmune disease characterized by autoantibody production. The overall prevalence ranges from 20 to 150 cases per 100,000, with a female to male ratio from 7:1 to 15:1.

The etiology is not completely understood, but an interaction among genetic, hormonal, environmental and immunological factors has been proposed as responsible for the disease.

It is thought that these factors would influence, consecutively or simultaneously, the immune system. Their action would lead to the development of autoantibodies, immune complexes and autoreactive or inflammatory T cells, as well as the production of inflammatory cytokines that would initiate and amplify inflammation and damage in the affected organs.

There are two main diagnostic criteria sets for lupus, one that includes the ACR 1997 classification criteria and another that encompasses the SLICC/ACR 2012 criteria. The latter ones are more sensitive when applied in the clinical practice and, because of that they are currently the most commonly used classification criteria. There are also several indexes that are useful to measure the activity or severity of the disease. Among them, the most commonly used are the SLEDAI index for disease activity, and the SLICC index to determine the damage of the disease.

Regarding treatment, antimalarial drugs are the first line treatment for lupus patients, often combined with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Corticosteroids are often used for active disease. Immunosuppressant drugs such as azathioprine, mycophenolate or biological therapies are also used depending on the affected organs.

## 1.2. ATHEROSCLEROSIS

When the plasmatic levels of LDL-cholesterol and VLDL increase, the lipoproteins infiltrate the arterial wall, and stay in the extracellular matrix. These lipoproteins are modified by oxidation processes, thus producing phospholipids that activate endothelial cells. Activated endothelial cells express leukocyte adhesion molecules that facilitate the aggregation of circulating cells.

Once leukocytes are adhered to endothelial cells, they cross the intima through a diapedesis mechanism. Several cytokines are involved in the process of attracting leukocytes to the arterial wall. Macrophage colony stimulating factor, among others, facilitates the entry of monocytes and their differentiation to macrophages, which would internalize cholesterol, thus leading to the formation of foam cells that are characteristic of the early atherosclerotic plaques.

T cells also play a role in the atherosclerotic process. They are attached to the vascular surface via cell adhesion molecules and migrate into the intima, where they respond to different antigens with a variety of effector responses. Th1 response implies the production of inflammatory cytokines that would lead to plaque formation and would promote plaque vulnerability.

Recently, neutrophils have been proposed to play an important role in the initiation of the atherosclerotic process. The increased number of circulating neutrophils, that release cationic azurocidin, that when laid down in the endothelium upregulates the expression of adhesion molecules and other cytokines that promote the recruitment of monocytes.

## 1.3. ATHEROSCLEROSIS IN SLE

Patients with lupus have a higher mortality rate than the general population. The main mortality causes are infections and cardiovascular disease. Whereas mortality due to infections has decreased, cardiovascular mortality has emerged as a leading

---

cause of death in lupus patients. They have a 5 to 6-fold higher risk of coronary disease than the age- and sex-matched population, being even much higher when the groups of young women are assessed.

There are a number of non-invasive surrogate markers useful to disclose the presence of subclinical atherosclerosis. Among them carotid ultrasonography has proved to be a reliable tool to establish the presence of subclinical atherosclerosis and the presence of carotid plaques determined by carotid ultrasonography is a good predictor of cardiovascular events in the general population. Interestingly, an increased frequency of carotid plaques has been observed in lupus patients when compared with the general population. Endothelial cell dysfunction, another surrogate marker of cardiovascular disease, is more commonly observed in lupus patients than in the control population.

Traditional cardiovascular risk factors contribute to atherosclerosis in lupus, but they do not seem to account completely for the increased prevalence of atherosclerosis in lupus. Similarly, the association between clinical manifestations and atherosclerosis is not clear, and it has been inconsistently suggested that longer duration and more severe disease are associated with higher cardiovascular risk. Therefore, more studies are needed to improve our understanding of the epidemiology and the pathogenic mechanisms leading to accelerated atherosclerosis in lupus.

## **2. OBJECTIVES**

The main purpose of our study was to determine the frequency and the mechanisms involved in the development of subclinical atherosclerosis in patients with lupus patients from a defined region of Northern Spain.

The specific objectives were the following:

- To determine the epidemiological characteristics of a cohort of unselected lupus patients from Northern

Spain. In particular, to assess the frequency of traditional cardiovascular risk factors in our lupus cohort and to compare it with a control population from the same region.

- To determine if lupus patients have an increased prevalence of metabolic syndrome when compared with the control population.
- To determine the presence of subclinical atherosclerosis in patients with lupus assessed by carotid ultrasonography and to compare the frequency of subclinical atherosclerosis in lupus patients with that observed in both controls and patients with another autoimmune disorder (rheumatoid arthritis).
- To determine the clinical and laboratory factors that may be associated with the development of subclinical atherosclerosis in lupus patients, including traditional cardiovascular risk factors, endothelial cell activation markers and telomere length.

### **3. MATERIAL AND METHODS**

#### **3.1. PATIENTS**

Patients were recruited from the Rheumatology clinic at the University Hospital Marques de Valdecilla. This center provides medical care to a population of 350,000 people. All of them met the SLICC 2012 lupus diagnostic criteria as well as the ACR 1997 classification criteria. They gave written consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Institutional Review Board (Comité de Ética en Investigación Clínica de Cantabria).

#### **3.2. COMPARISON GROUPS**

We selected a control group from the same region with no inflammatory or autoimmune conditions. They included both

---

healthy volunteers and other patients attended at the clinic due to non-inflammatory problems. They were age- and sex-matched with the lupus patients.

Lupus patients were also compared with a cohort of patients with rheumatoid arthritis from the same region. These patients met the classification criteria ACR/EULAR 2010 and were also age- and sex-matched with the lupus patients.

### 3.3. CAROTID ULTRASONOGRAPHY

The presence of carotid plaque is a definite sign of atherosclerosis and a predictor of cardiovascular disease. The carotid intima media thickness (IMT) is also a predictor of future cardiovascular events.

We performed a high resolution ultrasound study with a MyLab 70 scanner (Esaote; Genoa, Italy), equipped with a 7–12 MHz linear transducer and the automated software guided technique radiofrequency—Quality Intima Media Thickness in real-time (QIMT, Esaote, Maastricht, Holland).

The carotid IMT was measured three times in each common carotid artery, and the highest of both means was considered as the IMT for each patient or control.

The presence of carotid plaque was defined according to the Mannheim Consensus Conference definitions. Carotid plaques were assessed in both carotid arteries. The results were classified as no-plaque, unilateral plaque or bilateral plaques.

### 3.3. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS

All patients were interviewed and examined by the same physicians. Epidemiological and clinical data were collected at that time, including the SLEDAI and SLICC indexes.

### 3.4. LABORATORY STUDIES

All blood samples were drawn in the morning after overnight fasting. They were sent to the laboratory for routine analysis. Additional aliquots were stored for further specific studies. Adipokines and adhesion molecules were analyzed using a Milliplex Map, based on Luminex xMAP technology. Results were then analyzed by the MasterPlex QT v4.1 (Hitachi Solutions Ltd., San Bruno, CA).

For the telomere length measurement, DNA was extracted from blood samples with the kit Genomic Prep Mini Spin and quantified using a fluorometric method (Qubit, Invitrogen, Foster City, CA, USA). Telomere length was determined using real time quantitative PCR according to the Wolkowitz's modification of the Cawthon method.

### 3.5. STATISTICAL ANALYSIS

Categorical variables were expressed as percentages and frequencies. Continuous variables were shown as mean and standard deviation or median and interquartile range for variables that did not follow a normal distribution. The distribution of the variables was compared with the normal distribution using the Kolmogorov Smirnov test. For the analysis of the statistical significance differences between groups the following techniques were used:  $\chi^2$  for categorical variables, Student-t and ANOVA (or Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis if the distribution was not normal) for continuous variables. The association between continuous variables was analyzed with lineal regression and correlation tests (Pearson or Spearman depending on the variable distribution). Adjusted analyses were performed using ANCOVA, multiple lineal regression and logistic regression. P-values less than 0.05 were considered as statistically significant. All the calculations were done with the SPSS and Prism programs.

---

## 4. RESULTS

Our cohort included 110 lupus patients (94% women) with a mean age of 51 years at the time of the study. The mean age at the time of diagnosis was 40 years. The most common clinical features were cutaneous and joint manifestations followed by hematological disorders. All of them presented immunological abnormalities, with a 42% prevalence of antiphospholipid antibodies. Renal and neurological manifestations, usually present in more severe forms of disease, were found in only 8 to 14% of patients. In general, our cohort of lupus patients presented mild forms of the disease with small or no accumulated damage and, in most cases, with no evidence of activity at the time of inclusion in the present study.

Regarding cardiovascular risk factors, hypertension was the most prevalent, followed by dyslipidemia and tobacco use. Diabetes was very uncommon in our cohort. The frequency of metabolic syndrome was 19%; 6.6% of patients had previous history of cardiovascular events at the time of recruitment.

With regard to subclinical atherosclerosis, 45.4% of lupus patients had carotid plaques, being bilateral in 24% of patients. The mean carotid IMT was 661  $\mu\text{m}$ .

When lupus patients were compared with age and sex-matched controls several differences were found. In this regard, although the distribution of traditional cardiovascular risk factors was similar in both groups, only 1% of controls had experienced cardiovascular events. With respect to this, only 9% of the controls fulfilled definitions of metabolic syndrome whereas the frequency of this syndrome was 19% in the lupus cohort.

In line with the above, the frequency of subclinical atherosclerosis, defined by the presence of carotid plaques, was 32.7% in controls, which was lower than that observed in lupus patients. In addition, carotid IMT values yielded significant differences between lupus patients and matched controls. Of particular relevance was the assessment of differences between lupus patients and matched controls in the 40 to 65 years old age group. With respect to this, in this age group the frequency

of carotid plaques was 50% in lupus patients versus 32% in controls (p=0.04).

When SLE patients were compared with age and sex-matched rheumatoid arthritis patients with no previous history of cardiovascular events, we disclosed a higher frequency of dyslipidemia and diabetes among rheumatoid patients. Nevertheless, the frequency of carotid plaques was remarkably similar in both groups (40 % in RA patients versus 44% in lupus).

In assessing the potential factors associated with carotid atherosclerosis in women with lupus, we disclosed an association with traditional cardiovascular risk factors, such as age, hypertension, and the metabolic syndrome. We also found an association with disease-related factors, such as SLICC index and molecules involved in atherogenesis, such as MCP-1 and osteoprotegerin. These factors were also associated with the presence of bilateral plaques, as well as with the abdominal perimeter, QUICKI index and previous history of cardiovascular events. However, when adjusting for possible confounding factors, only the age remained as an independent risk factor. In assessing specifically the 40 to 65 years old age group the age and tobacco use remained independently associated with the presence of carotid plaques.

Regarding carotid IMT, we disclosed an association with hypertension, obesity, age, abdominal perimeter, body mass index and osteoprotegerin. However, after a multivariate analysis only the age remained as an independent factor associated with carotid IMT.

Although the association between subclinical atherosclerosis and all these factors was poor, we found a correlation between the levels of several adhesion molecules. We also disclosed a correlation of the abdominal perimeter, insulin resistance and leptin levels with the levels of adhesion molecules. Also, a correlation between leptin levels and the abdominal perimeter and insulin resistance was observed.

The analysis of telomeres in lupus patients and in controls yielded a tendency to a decrease in the telomere length with

---

advancing age but, there were no differences between lupus patients and controls. Interestingly, we found an inverse relationship between the presence of metabolic syndrome and telomere length, as well as a non-significant tendency for an association between the presence of carotid plaques and shortening telomere.

## **5. DISCUSSION**

### **5.1. ATHEROSCLEROSIS IN SLE**

Regarding subclinical atherosclerosis, an increased frequency of carotid plaques has been reported in SLE. Some investigators reported that 30% to 45 % of lupus patients have carotid plaques versus 9% to 16% of controls. In our study, the prevalence of plaques was 45% in lupus patients and 32% in controls. The difference with previous reports is probably due to a higher mean age of the subjects of our study. When we analyzed the subgroup of patients between 40 and 65 years of age, in whom chronic inflammation is thought to play a more important role in the development of accelerated atherosclerosis, these differences reached statistical significance.

Regarding carotid IMT, a recent meta-analysis described that 55% of the studies showed an increase of carotid IMT in lupus patients when compared to controls. Our study is in line with those reports that showed an increased carotid IMT in lupus patients when compared to controls.

Prevalence of cardiovascular events in a Spanish lupus registry was 10.9%. In our cohort the prevalence of previous cardiovascular events was 6.6%. With respect to this, we found an association between the presence of previous cardiovascular events and hypertension, dyslipidemia, and certain clinical characteristics, such as neurological and vasculitis manifestations and a higher SLICC index score.

## 5.2. PREVALENCE OF ATHEROSCLEROSIS IN SLE AND IN RHEUMATOID ARTHRITIS

An increased frequency of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis has been consistently reported in the literature. However, there are scarce data comparing patients with RA and SLE. A study published in 2008 reported a plaque prevalence of 44% in rheumatoid arthritis and 45% in lupus, both significantly higher than the 15% prevalence of plaque in controls. Our results are in keeping with these data since the frequency of carotid plaques in our population was 44% in lupus patients and 40% in sex- and age-matched patients with rheumatoid arthritis.

## 5.3. FACTORS INVOLVED IN ATHEROSCLEROSIS

### *Traditional cardiovascular risk factors*

Advancing age has been consistently related with cardiovascular events, and we also found an association of age with carotid plaques and carotid IMT.

Regarding other traditional cardiovascular risk factors, such as tobacco use, hypertension, dyslipidemia or diabetes, the published results are controversial. Some series reported an association between smoking and cardiovascular events, whereas others, including our series, did not find this association.

### *Metabolic syndrome*

Several studies have reported an increased frequency of metabolic syndrome in lupus patients, with a prevalence ranging from 18% to 38% of the patients. In this regard, a study on lupus patients from Southern Spain yielded a 20% of metabolic syndrome. The frequency of metabolic syndrome in the controls was lower (13%) but differences were not statistically significant.

---

In our population the prevalence of metabolic syndrome was also higher in lupus patients (19%) than matched controls (9.2%) and the difference was marginally significant ( $p= 0.06$ ). Among the components of metabolic syndrome, hypertension was the most commonly seen in our series.

### *Disease features and organ damage*

The association between clinical manifestations of lupus and atherosclerosis is not fully understood. A recent meta-analysis showed that the SLEDAI index correlated with carotid IMT in lupus patients, but there was no association with the presence of plaques. In our study, after a multivariate analysis, we did not find an independent association between subclinical atherosclerosis (carotid IMT or plaque) with either SLEDAI or SLICC scores. The mild disease severity in our cohort may account for the absence of significant association between organ damage and carotid ultrasound surrogate markers of subclinical atherosclerosis.

### *Antiphospholipid antibodies*

It is generally accepted that the presence of antiphospholipid antibodies is associated with cardiovascular events in the general population. However, their relationship with atherosclerosis in lupus is not clear. The analysis of the most important series did not yield consistent results. A recent meta-analysis showed no association between the presence of antiphospholipid antibodies and the carotid IMT or the presence of carotid plaques. In keeping with these results, we did not disclose any significant association.

### *Telomere length*

It has been proposed that length of telomeres shortens in association with cardiovascular disease. In lupus patients a decreased telomere length was reported in some studies.

However, the relation with cardiovascular disease in lupus patients has not been consistently confirmed.

In our study we found a tendency to shortening telomere length with increasing age. However there were no differences between lupus patients and controls, again probably related to the mild forms of disease of our cohort of lupus patients. There was a tendency to shorter telomere length in patients with subclinical atherosclerosis, but it did not reach statistical significance. However, we found an inverse association between the metabolic syndrome, and telomere length.

### *Adipokines*

#### Leptin

In agreement with previous reports, we observed an association between leptin levels and abdominal perimeter, and insulin resistance in our cohort of lupus patients. Although some authors have described that higher levels of leptin are associated with carotid plaques, we could not confirm this association in our lupus cohort.

#### Adiponectin

There is no clear evidence that the levels of adiponectin in lupus patients and controls may be different. Regarding subclinical atherosclerosis and adiponectin levels, the results are controversial. In our study, we did not find association between adiponectin and carotid ultrasound markers of subclinical atherosclerosis.

In an attempt to improve the stratification of the cardiovascular risk of lupus patients, it would be of potential interest to design a compound index that included all markers associated with cardiovascular disease. However, markers analyzed in our study did not show an independent association with subclinical atherosclerosis.

---

## 6. CONCLUSIONS

1. In our lupus cohort, the most common clinical features were cutaneous and joint manifestations, followed by hematologic abnormalities. Antiphospholipid antibodies were present in 42% patients. Most of our patients had mild forms of the disease, with a mean value of SLEDAI of 3 points (range 0-24) and a mean value of SLICC of 1 point (range 0-5).
2. The most common traditional cardiovascular risk factor in our cohort of lupus patients was hypertension, followed by smoking and dyslipidemia. However, we did not find significant differences in the frequency of traditional cardiovascular risk factors between lupus patients and healthy controls. Nevertheless, 7% of lupus patients (mean age at the time of the study 51 years) had experienced cardiovascular events. This frequency of cardiovascular events was significantly higher than that observed in controls (1%).
3. Metabolic syndrome was more common in lupus patients than in controls (19% vs. 9%) and it was related to shortening of telomere length.
4. The prevalence of subclinical atherosclerosis, defined by the presence of carotid plaques, was 45% in lupus patients. It was remarkably similar to that observed in rheumatoid arthritis patients but higher than the frequency found in controls. It was especially true in the 40 to 65 years age group, with a statistically significant difference in this age group between patients and controls.
5. The development of subclinical atherosclerosis in lupus patients was associated with advancing age, but it was not found to be related to other traditional cardiovascular risk factors.
6. Overall, our results show that there is an increased frequency of subclinical atherosclerosis in patients with lupus.



## **I. INTRODUCCIÓN**



---

## 1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

### 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida y afectación multisistémica, caracterizada por la alteración de la respuesta inmunológica con producción de autoanticuerpos contra antígenos celulares.

La prevalencia global es de entre 20-150 casos por 100.000 habitantes (Tsokos 2011). En España se han estimado prevalencias de 34 y más recientemente de 17.5 por 100,000 habitantes de edad igual o superior a los 15 años (Alonso et al. 2011).

La incidencia varía entre 1 y 25 casos por 100.000 habitantes-año, en función de las series publicadas. Los primeros datos en población española indicaron una incidencia de 2,2 por 100.000 habitantes-año (Lopez et al. 2003). Un estudio más reciente en población de Lugo (Galicia) aportó datos de incidencia de 5.9/100,000 mujeres de edad igual o superior a 15 años y de 1.1/100,000 hombres de edad igual o superior a 15 años (Alonso et al. 2011). En este sentido, el LES es más frecuente en las mujeres que en los varones. Se han señalado cocientes mujer-varón de 3:1 en la infancia, 7-15: 1 en la edad adulta y de 8:1 por encima de los 55 años. De forma global, el cociente mujer:varón varía entre 4,3 y 13,6 en varias series (Petri 2002). En Lugo (Galicia), el cociente mujer-varón que era 7:1 en LES de comienzo clásico se redujo a 4:1 en casos de LES de comienzo tardío (Alonso et al. 2012)

Se distinguen asimismo variaciones raciales. El LES es más frecuente en afroamericanos, afrocaribeñas, asiáticos e hispanos. Tanto afroamericanos como hispanos tienden a presentar formas clínicas más graves (Petri 2002).

El 65% de los casos aparecen entre los 16 y los 55 años; aproximadamente el 15% en menores de 16 años y el resto en población por encima de los 55 años. Estos porcentajes varían en función de los grupos raciales y del sexo.

## **1.2. ETIOPATOGENIA**

La etiología no se conoce completamente, proponiéndose una interacción de factores genéticos, hormonales, ambientales e inmunológicos como responsable del desarrollo de la enfermedad.

Se cree que estos factores actuarían de forma secuencial o simultánea en el sistema inmune. Su acción daría lugar al desarrollo de autoanticuerpos, inmunocomplejos y células T autorreactivas o inflamatorias, así como a la producción de citocinas inflamatorias que iniciarían y amplificarían la inflamación y el consecuente daño en los diferentes órganos.

En cuanto a los factores genéticos, en raras ocasiones la enfermedad se debe a un único gen. En la mayoría de los casos la combinación de variantes en un gran número de genes sería la responsable de la predisposición a la enfermedad. El déficit hereditario de diversas fracciones del complemento, incluyendo C4 y C1q, se han propuesto como implicados en la patogenia del LES (Tsokos and Kammer 2000; Moser et al. 2009). La mayoría de los polimorfismos de copia única (single nucleotide polymorphisms, SNPs) implicados en el LES, se han encontrado en regiones de ADN no codificante (Harley et al. 1998), si bien también se han encontrado polimorfismos en genes implicados en la función de células T, células B y células dendríticas, así como en la apoptosis y la regulación del ciclo celular, entre otros. Se han observado polimorfismos comunes a otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR) (Orozco et al. 2005).

Los factores epigenéticos también se han implicado en la patogenia del LES (Tsokos 2011). Se han visto que las regiones reguladoras de algunos genes implicados en la patogenia están hipometiladas en pacientes con LES. La posible implicación de la metilación del DNA se ve apoyada por el hecho de que ciertos fármacos como la hidralazina, que inhibe la metilación del DNA, es capaz de desencadenar LES inducido por drogas (Ballestar et al. 2006).

---

En cuanto a los factores ambientales, son varios los que se han relacionado con el desarrollo del LES. En algunos estudios epidemiológicos se ha sugerido la implicación del tabaquismo y la exposición a la radiación ultravioleta (Simard et al. 2009). Asimismo, diversos agentes infecciosos, entre ellos el virus de Epstein Barr, podrían desempeñar algún papel como factores desencadenantes, según algunas investigaciones (Poole et al. 2006;Tsokos 2011). Como se acaba de comentar, también se ha demostrado que algunos fármacos son capaces de inducir un “síndrome lupus-like”. Entre ellos, además de la hidralazina, se encuentran por ejemplo la procainamida o la metildopa.

Los factores hormonales parecen desempeñar también algún papel en la patogenia de esta enfermedad, si bien no se conocen con precisión los mecanismos implicados. El papel de los estrógenos se ve apoyado por el hecho de que hay un claro predominio de la enfermedad en mujeres, principalmente en edad fértil, así como el aumento de la frecuencia en nulíparas, en aquellas que consumen anticonceptivos orales y también en varones con síndrome de Klinefelter. Otros factores propuestos han sido la hiperprolactinemia o las alteraciones del eje adrenal. Se cree, además, que el cromosoma X, independientemente de esos factores hormonales, pueda jugar un papel, ya que en ratones castrados manipulados genéticamente para expresar XX, XO, XY o XXY la presencia de dos cromosoma X aumenta la gravedad del LES (Smith-Bouvier et al. 2008).

Con independencia de cuáles sean los factores desencadenantes, los mecanismos inmunológicos son claves en el desarrollo de la enfermedad. Aunque tampoco se conocen completamente las peculiaridades de la respuesta inmune anormal en el LES, la activación de los linfocitos mediada por la unión antígeno-receptor se ve alterada en las células B y las células T de los pacientes con LES, lo que provoca respuestas inmunológicas ampliadas.

La producción de autoanticuerpos por las células B es clave en la patogenia de la enfermedad, además las células B presentan antígenos y autoantígenos a las células T. En los casos de enfermedad activa, se ha descrito en sangre periférica un incremento precoz en las células B “naive” que serán origen

posteriormente de células secretoras de anticuerpos también incrementadas en los brotes de LES(Tipton et al. 2015).

Se propone también, que la alteración de los “checkpoints” de tolerancia está implicada en el incremento en la producción de autoanticuerpos. Por otra parte están alterados los mecanismos de limpieza de las células apoptóticas, habiéndose demostrado la presencia de anticuerpos anticélulas apoptóticas en el suero de pacientes con LES. Estos anticuerpos se cree que promueven la fagocitosis de las células apoptóticas, lo que da lugar al engagement de receptores intracelulares tipo Toll lo que da lugar a la liberación de IFN tipo I y otras citocinas proinflamatorias de idiotipo 9G4+. Recientemente se ha demostrado que la presencia de anticuerpos anticélulas apoptóticas tipo 9G4+ son frecuentes en pacientes con LES y la presencia de los mismos se asocia con la actividad de la enfermedad (Jenks et al. 2013).

A nivel de la respuesta inmune innata las células dendríticas plasmocitoides secretan grandes cantidades de interferon alfa, siendo consideradas la principal fuente de esta citoquina en pacientes con LES. El interferón alfa, a su vez, está implicado en la diferenciación y la activación de las células dendríticas y estimula la producción de citocinas por estas células. En pacientes con LES se ha visto que los genes inducidos por interferón están “up-regulados” y que a pesar de que las células dendríticas plasmocitoides están disminuidas en sangre periférica, se encuentran infiltrando extensamente la piel y el riñón en casos de pacientes con LES con afectación de dichos órganos.(Tsokos 2011).

La teoría más aceptada en cuanto a la patogenia de la enfermedad puede resumirse esquemáticamente así:

- Las células dendríticas presentadoras de antígeno son necesarias para la activación de las células de la respuesta inmune adaptativa y contribuyen a la producción de citocinas inflamatorias.
- La activación de células B auto-reactivas y de células T CD4+ por autoantígenos en los órganos linfoides dan lugar a la producción de autoanticuerpos que, junto con las

---

citocinas inflamatorias jugarán un papel en el daño tisular de la enfermedad.

- Los complejos de autoanticuerpos contribuyen a la activación de las células del sistema inmune innato y a la producción de citocinas.
- Los factores genéticos, son un requisito necesario para el desarrollo de dicha respuesta inmune aberrante en el seno de ciertos factores ambientales o estocásticos aún por determinar (Choi et al. 2012).

### **1.3. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN**

#### 1.3.1. Criterios del American College of Rheumatology

La formulación de criterios de clasificación para el LES fue iniciada en 1971 por el American College of Rheumatology. Si bien el propósito de los mismos era clasificar la enfermedad, se comenzaron a emplear en la práctica clínica como criterios diagnósticos. Posteriormente los criterios se modificaron en dos ocasiones, en 1982 y 1997 (Yu et al. 2014).

Los criterios de clasificación ACR 1997 (Hochberg 1997) son por tanto los más comúnmente empleados, requiriéndose cumplir, simultáneamente o a lo largo del tiempo, 4 de los 11 criterios para poder clasificar la enfermedad.

#### Criterios clasificación ACR 1997

- Rash malar
- Lupus discoide
- Fotosensibilidad
- Úlceras orales
- Artritis: artritis no erosiva incluyendo dos o más articulaciones periféricas
- Serositis, pleuritis o pericarditis

- Afectación renal: proteinuria persistente de más de 0.5 g/día o más de 3 cruces si no se ha cuantificado o cilindros celulares o hemáticos en el sedimento
- Afectación neurológica: crisis epilépticas en ausencia de fármacos o alteraciones metabólicas causales o psicosis en ausencia de fármacos o alteraciones metabólicas causales
- Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica, leucopenia (< 4000/mm<sup>3</sup> confirmado en al menos 2 ocasiones) o linfopenia (<1500/mm<sup>3</sup> confirmada en al menos dos ocasiones ) o trombocitopenia (<100000)
- Alteraciones inmunológicas: anticuerpos antiDNA o anti-Sm o anticuerpos antifosfolípido (definidos como IgG o IgM anticuerpos anticardiolipina, lupus anticoagulante o falso positivo para lues)
- Anticuerpos antinucleares positivos

La sensibilidad y la especificidad son del 83% y del 96%, respectivamente.

A pesar de la extensa utilización de estos criterios, y de su buena aplicabilidad general, presentan algunas limitaciones. Entre las críticas más frecuentes reencuentran son la limitada sensibilidad de los mismos frente al “gold-standard”, representado por el diagnóstico clínico por un experto. Asimismo, la imposibilidad para clasificar pacientes que presenten exclusivamente una nefritis lúpica comprobada con biopsia renal, la duplicidad de fotosensibilidad y exantema cutáneo, y la falta de inclusión de diversas manifestaciones clínicas del sistema nervioso. A nivel inmunológico estos criterios no incluían la presencia de anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína, ni las alteraciones a nivel de ciertos componentes del sistema del complemento (Ines et al. 2015).

### 1.3.2. Criterios de clasificación de SLICC

El SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics, grupo internacional dedicado a la investigación clínica en lupus,

---

revisó los criterios ACR 1997 y desarrolló unos nuevos (Petri et al. 2012). Entre las modificaciones planteadas se encuentran la unión de los criterios de rash malar y fotosensibilidad; un único criterio para el lupus cutáneo, incluyendo el lupus agudo y subagudo; el lupus discoide y las demás formas de lupus cutáneo crónico son un ítem separado. Se incluye de nuevo la alopecia no cicatrizal. El criterio de artritis no precisa radiografía, se incluyen por tanto las artritis erosivas, al igual que las artralgias de perfil inflamatorio acompañadas de rigidez matinal de 30 minutos. El criterio renal permite la cuantificación de proteínas con el cociente proteinuria-creatinina. El criterio neurológico incluye un número más amplio de manifestaciones, además de la psicosis y las convulsiones. Las alteraciones hematológicas, se consideran si están presentes en una única ocasión (si no son atribuibles a otras causas). A nivel inmunológico los distintos autoanticuerpos no son un criterio combinado, si no que se dividen en cuatro criterios; además se incluyen los anticuerpos anti- $\beta_2$  glicoproteína, los descensos en los niveles de complemento y el test de Coombs directo.

Otra diferencia a destacar es que se incluye la presencia de biopsia renal compatible con nefritis lúpica junto con la presencia de anticuerpos antinucleares o anti-DNA como criterios suficientes para la clasificación del paciente como lupus eritematoso sistémico.

Atendiendo a la clasificación SLICC 2012, el paciente debe cumplir al menos 4 criterios, incluyendo al menos un criterio clínico y uno inmunológico, o tener una biopsia compatible con nefritis lúpica en presencia de anticuerpos antinucleares o anti-DNA nativo.

La sensibilidad es del 97% y la especificidad del 84%.

### *Criterios de clasificación SLICC*

#### *Criterios clínicos*

- Lupus cutáneo agudo: rash malar, lupus bulloso, necrolisis epidérmica toxica variante de lupus, rash lúpico

maculopapular, rash lupico fotosensible en ausencia de dermatomiositis ó

Lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes y/o anulares policíclicas no induradas no cicatrizales)

- Lupus cutáneo crónico: lupus discoide, localizado o generalizado, lupus hipertrófico, paniculitis lúpica, lupus tumidus, mucosal lupus, chillblains lupus, discoid lupus/lichen planus overlap
- Úlceras orales o nasales
- Alopecia no cicatrizal
- Artritis afectando 2 o más articulaciones o dolor a la palpación de 2 o más articulaciones y rigidez matinal de al menos 30 minutos
- Serositis: pleuritis o pericarditis
- Afectación renal: cociente proteinuria-creatinina (o proteinuria de 24 horas) de 500 mg o cilindros hemáticos
- Afectación neurológica: crisis, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía craneal o periférica, síndrome confusional agudo
- Anemia hemolítica
- Leucopenia ( $\leq 4.000/mm^3$  al menos en una determinación) o linfopenia ( $\leq 1.000/mm^3$  en al menos una determinación)
- Trombocitopenia ( $\leq 100.000/mm^3$  en al menos una determinación)

### *Criterios inmunológicos*

- ANA por encima del nivel de referencia del laboratorio

- 
- Anticuerpos anti-DNA nativo por encima del nivel de referencia (o más del doble del nivel de referencia si medidos por ELISA)
  - Anticuerpos anti-Sm
  - Anticuerpos antifosfolípido determinados por cualquiera de los siguientes: anticoagulante lúcido positivo, falso positivo para RPR, títulos medios o altos de anticuerpos anticardiolipina (IgA, IgG, or IgM) anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína I (IgA, IgG or IgM)
  - Descenso de complemento: C3, C4 o CH50
  - Test de Coombs directo positivo (en ausencia de anemia hemolítica)

Se ha planteado si el aumento de sensibilidad que aportan los criterios SLICC persiste al aplicarlos a una población más heterogénea similar a la de la práctica clínica diaria. Un estudio, incluyendo población de España y Portugal, concluyó que los criterios SLICC 2012 efectivamente son más sensibles que los ACR 1997 al aplicarlos en práctica clínica real (Ines et al. 2015). Así, los criterios SLICC 2012 permiten clasificar a pacientes como LES en fases más precoces de la enfermedad.

#### **1.4. ESCALAS DE MEDIDA**

Para analizar las repercusiones de los pacientes con LES se distinguen una serie de aspectos que deben ser evaluados de forma independiente. Estos son: la actividad de la enfermedad, el daño ocasionado por la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes.

La actividad de la enfermedad se debe a un proceso inmuno-mediado que es reversible, al contrario que el daño, que es un proceso ya irreversible o cicatrizal. La calidad de vida del paciente es la percepción de una persona de su bienestar,

asociado con la enfermedad o su tratamiento. Aporta al paciente una perspectiva del impacto de la enfermedad.

#### 1.4.1. Escalas de medida de actividad

Se han desarrollado multitud de métodos para evaluar la actividad de la enfermedad en un determinado momento. Estos índices se clasifican en dos grupos: aquéllos que aportan una puntuación global (tales como el ECLAM, SLAM, SLEDAI, LAI), proporcionando una medida de la actividad global de la enfermedad, y aquellas escalas que evalúan la actividad en determinados órganos (tales como el índice BILAG) (Griffiths et al. 2005)

Aunque ninguno de estos índices han sido aprobados a nivel internacional, tres de ellos el SLEDAI, el SLAM y el BILAG han demostrado ser válidos en diferentes países (Gladman et al. 1992)

- **SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)** (Bombardier et al. 1992). Este índice se desarrolló en 1985 y contiene 24 ítems, de los cuales 16 son clínicos. Se consideran aquellas manifestaciones que han estado presentes en los últimos 10 días, sin importar su gravedad o si han mejorado o empeorado. Las distintas manifestaciones tienen cierto “peso”, puntuando entre 1 y 8, y se genera una puntuación o “score” global con un máximo de 105 puntos. Se han propuesto algunas variaciones de este índice, siendo las dos más destacadas el SLEDAI 2000 (Gladman et al. 2002) y el SELENA SLEDAI (Yee et al. 2009;Petri et al. 2005).
- **BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)**. Este índice fue desarrollado en 1984 y posteriormente revisado en 2004, dando lugar al BILAG 2004 (Yee et al. 2007). Contiene 97 ítems distribuidos en 9 órganos o sistemas (constitucional, mucocutáneo, neuropsiquiátrico, musculoesquelético, cardiorrespiratorio, gastrointestinal,

---

oftálmico, renal y hematológico). Todos los ítems se puntúan con una escala ordinal, de grado A (enfermedad muy activa) a grado E (enfermedad inactiva).

#### 1.4.2. Escalas de medida de daño

Para evaluar el daño de la enfermedad, el índice más utilizado es el **SLICC/ACR** (“Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index”) (Gladman et al. 1997).

Este índice está avalado por el American College of Rheumatology y contiene 41 ítems divididos en 12 sistemas. Incluye comorbilidades asociadas al lupus, como la enfermedad cardiovascular prematura, daño de la enfermedad per se y manifestaciones atribuidas a distintos tratamientos. Las manifestaciones se incluyen como daño si se produjeron tras el diagnóstico de lupus. La puntuación máxima es 47, siendo raro alcanzar más de 12 puntos. El índice SLICC ACR ha demostrado ser válido y reproducible (Haq and Isenberg 2002).

#### 1.4.3. Escalas de medida de calidad de vida

Las escalas de medida de calidad de vida se clasifican en genéricas o específicas. Las escalas genéricas son aplicables a pacientes con distintas enfermedades e incluso a sujetos sanos. La más empleada en LES es la **SF 36** (Medical Outocme Survery Short Form SF 36). Estas escalas de calidad de vida, sin embargo, pueden no tener en cuenta aspectos de relevancia para una determinada enfermedad, perdiendo por tanto especificidad.

Entre las escalas de calidad de vida específicas de LES se encuentran las siguientes: L-QoL, SLE symptom checklist (SSC), SLE QoL y LupusQoL (Griffiths et al. 2005).

### 1.5. TRATAMIENTO

El tratamiento del LES varía en función de las manifestaciones clínicas, de la severidad de las mismas, de las comorbilidades de

los pacientes, de los efectos secundarios y de los tratamientos previos (Tsokos and Kammer 2000;Yildirim-Toruner and Diamond 2011;Muangchan et al. 2015). No es el objeto de nuestro estudio hacer una revisión extensa del tratamiento de esta enfermedad, pero sí destacaremos algunos aspectos importantes de los fármacos más comúnmente utilizados.

#### 1.5.1. Hidroxicloroquina

Los antipalúdicos, siguen siendo el tratamiento de primera línea para pacientes con formas leves de LES (sintomatología constitucional, musculoesquelética o cutánea), combinados en ocasiones con antiinflamatorios no esteroides (AINEs). La hidroxicloroquina es eficaz en el tratamiento de manifestaciones leves, así como en la prevención de aparición de nuevas manifestaciones de LES. En este sentido, algunos estudios sugieren que los antipalúdicos tendrían un efector protector en cuanto al desarrollo de nefritis en pacientes con LES. Además, la hidroxicloroquina tiene un papel beneficioso además sobre la dislipidemia.

#### 1.5.2. Corticoides

Los glucocorticoides son esenciales en el tratamiento del brote de LES. Se utilizan, con un amplio rango de dosis, para tratar manifestaciones leves que no responden a AINEs o manifestaciones que suponen un compromiso vital.

#### 1.5.3. Inmunosupresores convencionales

Los inmunosupresores como la azatioprina, la leflunomida o el metotrexato se utilizan en casos de afectación moderada, generalmente asociados a glucocorticoides en dosis medias. La azatioprina se emplea además en el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica.

La ciclofosfamida y el micofenolato se emplean en caso de manifestaciones más graves, asociados a dosis altas de corticoides, pudiendo ser sustituidos por otros inmunosupresores de perfil más seguro como tratamiento de mantenimiento.

En la tabla siguiente se resumen los fármacos de elección para las manifestaciones más habituales.

Tabla 1. Tratamiento del LES (Muangchan et al. 2015)

Manifestaciones menores	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fatiga</li> <li>▪ Febrícula</li> <li>▪ Artralgias o artritis intermitente</li> <li>▪ Manifestaciones cutáneas</li> <li>▪ Serositis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AINES</li> <li>▪ Antipalúdicos</li> </ul>
Formas moderadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artritis persistente, deformante o erosiva</li> <li>▪ Lesiones cutáneas graves</li> <li>▪ Serositis moderada</li> <li>▪ Trombocitopenia moderada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosis bajas de esteroides (&lt;0.125 mg/kg/d)</li> <li>▪ Metotrexato</li> <li>▪ Azatioprina</li> <li>▪ Leflunomida</li> <li>▪ Inhibidores de calcineurina</li> </ul>
Formas graves	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Afectación renal relevante: GN tipo III o IV o microangiopatía trombótica</li> <li>▪ Afectación neuropsiquiátrica: convulsiones, psicosis, vasculitis SNC, mielitis</li> <li>▪ Pulmonar: neumonitis lúpica o hemorragia alveolar</li> <li>▪ Afectación cutánea muy grave: lupus ampolloso, paniculitis lúpica desfigurante</li> <li>▪ Citopenias graves</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosis altas de esteroides</li> <li>▪ Micofenolato mofetilo</li> <li>▪ Ciclofosfamida</li> </ul>

---

#### 1.5.4. Terapias biológicas

- **Belimumab** es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe al estimulador del linfocito B (BlyS), citocina clave para la supervivencia del linfocito B que está aumentada en los pacientes con LES. Es la única terapia biológica aprobada para el LES. Está indicada en pacientes con LES activo, con autoanticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento estándar. No está recomendado en pacientes con afectación renal o neurológica grave (Jordan and D'Cruz 2015; Navarra et al. 2011).
- **Rituximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico soluble dirigido contra el receptor de membrana CD20, presente en las células B, pero no en las células plasmáticas. A pesar de que no está aprobado en ficha técnica para el tratamiento del LES, dado que no se alcanzaron los objetivos primarios en los estudios LUNAR (Rovin et al. 2012) y EXPLORER (Merrill et al. 2011), se ha visto eficacia en varios estudios abiertos y expertos en el campo proponen la utilidad de tratamientos anti células B atendiendo a mecanismos patogénicos de la enfermedad (Sanz 2014). En general, se recomienda en casos de afectación moderada o grave y respuesta insuficiente o resistencia a tratamiento estándar con glucocorticoides e inmunosupresores convencionales (azatioprina, micofenolato, metotrexato, ciclofosfamida) y según la manifestación de que se trate en ocasiones belimumab (Calvo-Alen et al. 2013).
- **Otras terapias.** Los fármacos antagonistas del TNF alfa, el abatacept (bloqueador de la señal coestimuladora) o el tocilizumab (fármaco anti IL6) podrían ser empleados, como uso fuera de indicación, en casos muy seleccionados de LES con falta de respuesta a los inmunosupresores clásicos, así como al belimumab y rituximab (Yildirim-Toruner and Diamond 2011; Tsokos 2011).

Se están realizando ensayos clínicos con epratuzumab (anti-CD22), atacicept (bloqueador de las citocinas BlyS y APRIL), inhibidores de tirosin-kinasas, y otros fármacos anti citocinas

(anti-IL10, anti-interferón entre otros), cuyos resultados se verán en los próximos años (Yildirim-Toruner and Diamond 2011;Tsokos 2011)( <https://www.clinicaltrials.gov> )

## **2. ATEROSCLEROSIS**

La aterosclerosis consiste en la acumulación progresiva de lípidos y elementos fibrosos en las grandes arterias. Es la alteración de la pared vascular que dará lugar a la gran mayoría de las enfermedades cardiovasculares. Inicialmente se creía que era causada por el depósito de lípidos de forma pasiva; hoy en día se sabe que es un proceso de naturaleza inflamatoria.

### **2.1. INFLAMACIÓN, EL INICIO DEL PROCESO ATEROSCLERÓTICO**

#### 2.1.1. Activación del endotelio

En condiciones normales el endotelio en contacto con el flujo sanguíneo es resistente a que se adhieran los leucocitos (Libby 2002). Sin embargo, bajo determinadas circunstancias estos se adhieren y comienzan el proceso de formación de la placa de ateroma.

Cuando los niveles plasmáticos de LDL y VLDL aumentan, las lipoproteínas infiltran la pared arterial, excediendo la capacidad de eliminación de las mismas y por tanto quedando retenidas en la matriz extracelular (Skalen et al. 2002). Estas lipoproteínas, modificadas mediante procesos de oxidación, producirán fosfolípidos que activarán las células endoteliales (Skaggs et al. 2012;Kume et al. 1992). Las células endoteliales activadas expresarán moléculas de adhesión leucocitaria que facilitarán que las células circulantes se unan a la pared endotelial en los sitios de activación (Kume et al. 1992)

Se cree que VCAM1 (vascular cell adhesión molecule 1) juega un papel determinante en el inicio del proceso, ya que facilita la

---

unión de monocitos y de linfocitos T, células presentes en las placas nacientes de ateroma (Libby 2002).

Las células endoteliales expresan VCAM1 en zonas susceptibles de lesión en respuesta a una dieta rica en colesterol (Cybulsky and Gimbrone, Jr. 1991). Además, se ha visto en modelos animales que los niveles de VCAM1 aumentan antes del reclutamiento leucocitario. Se cree que algunos componentes de las partículas de lipoproteína oxidadas (fosfolípidos oxidados, aldehídos de cadena corta) inducen activación transcripcional del gen VCAM1, mediado en parte por el nuclear factor kappa B NF-kB (Collins and Cybulsky 2001). Las citocinas proinflamatorias como la IL1b o el TNF inducen la expresión de VCAM1 a través de esta vía.

La activación endotelial se produce en sitios de estrés hemodinámico (Hansson et al. 2006). Se cree que diversos patrones de flujo hemodinámico en zonas susceptibles de aterosclerosis inducen la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales y favorecen de este modo la inflamación (Nakashima et al. 1998; Dai et al. 2004). Por otra parte, se ha visto que hay ciertos mecanismos naturales de ateroprotección (Libby 2002). Por ejemplo, la superóxido dismutasa se expresa en altos niveles en regiones de flujo laminar, combate el estrés oxidativo y limita la expresión de VCAM1 y de otras citocinas proinflamatorias (Topper and Gimbrone, Jr. 1999). Del mismo modo, el óxido nítrico, inhibe la expresión del gen de VCAM, vía inhibición de la activación del NF-kb (De Caterina et al. 1995).

### 2.1.2 Migración leucocitaria

Una vez adheridos a las células endoteliales, los leucocitos atraviesan la íntima a través de un mecanismo de diapedesis entre las uniones de las células endoteliales (Libby 2002). Se han descrito una serie de citocinas quimioattractivas (quimiocinas) que reclutan los leucocitos hacia la íntima arterial. La Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1 o CCL2) atrae los fagocitos mononucleares, necesarios en las fases iniciales de aterogénesis (Boring et al. 1998; Gu et al. 1998). La IL 8 parece

tener un papel similar en el proceso de aterogénesis (Boisvert et al. 1998). La placa de ateroma sobreexpresa otras quimiocinas que contribuyen al reclutamiento de linfocitos, tales como RANTES, IP-10, monocina inducida por IFN $\gamma$ , o CXCL11 (Hansson et al. 2006). La quimioatracción de los mastocitos depende de la eotaxina, también sobreexpresada en las lesiones de ateroma (Haley et al. 2000).

### 2.1.3. Activación leucocitaria en la íntima

Un factor de crecimiento producido en la íntima inflamada, el macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF), induce la entrada de monocitos y su diferenciación hacia macrófagos (Hansson et al. 2006; Skaggs et al. 2012). Esta diferenciación se relaciona con el aumento de la expresión de receptores de patrones de reconocimiento de la respuesta inmune innata, incluyendo los receptores “scavenger” (ScRs) y los toll-like receptors (TLRs) (Hansson et al. 2002). Entre los receptores destaca el scavenger receptor A (SRA) y el CD36, a través de los cuales internalizan lipoproteínas modificadas, tales como ésteres de colesterol, que se acumularan en gotas citoplasmáticas (Hansson et al. 2006; Libby 2002). Estos macrófagos cargados de lípidos se conocen como células espumosas y caracterizan las lesiones ateroscleróticas iniciales. Los macrófagos además secretan factores de crecimiento y citocinas, entre ellas moléculas vasoactivas como el óxido nítrico, endotelinas e eicosanoides. También producen especies reactivas de oxígeno. Esto tiene consecuencias para la oxidación de las lipoproteínas y la citotoxicidad. Además secretan enzimas proteolíticas que pueden degradar los componentes de la matriz y de esta forma desestabilizar las placas, aumentando el riesgo de rotura de la placa y de trombosis (Hansson et al. 2006).

El factor estimulador de las colonias de tipo granulocito-macrófago (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor o GM-CSF) también puede tener un papel en la inflamación de la placa de ateroma. Esta molécula facilita la supervivencia de los fagocitos mononucleares que contienen mieloperoxidasa, una enzima que da lugar al ácido hipocloroso que es pro-oxidante y

fuente potencial de estrés oxidativo e inflamación (Sugiyama et al. 2001).

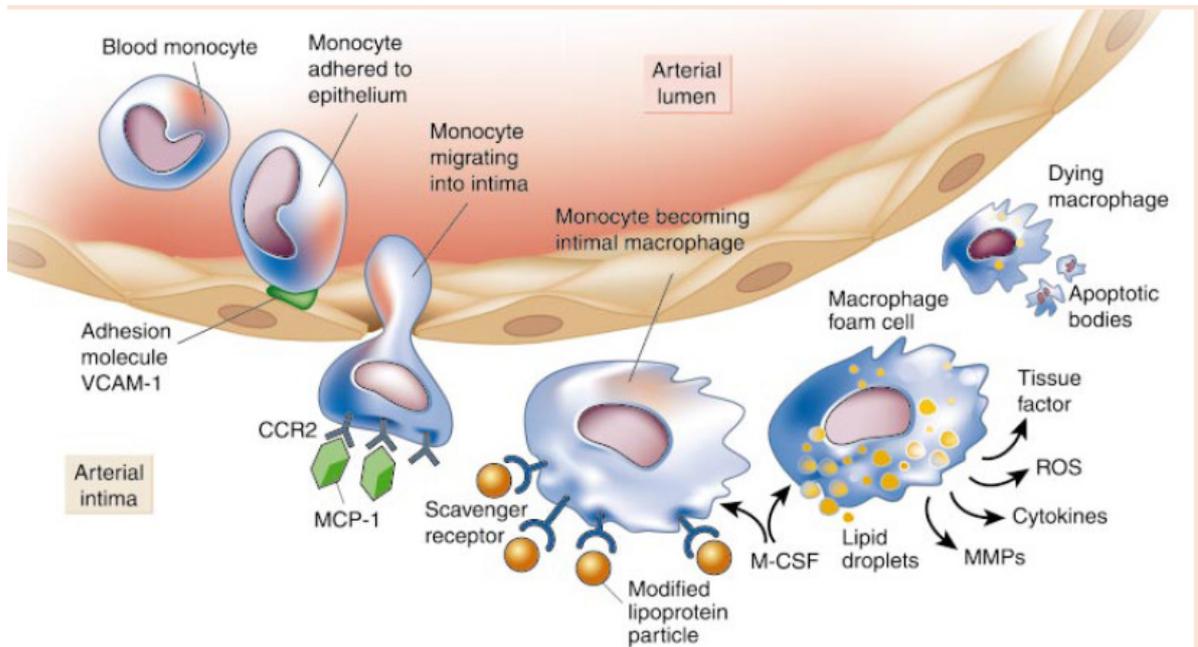


Figura 1. Papel de los monocitos en la aterogénesis (tomada de (Libby 2002).

#### 2.1.4 Papel iniciador de los neutrófilos en la aterogénesis (Weber and Noels 2011)

Se ha descrito recientemente que los neutrófilos juegan un papel en las fases iniciales de la aterogénesis emitiendo señales que favorecen la migración de los monocitos. Se ha demostrado además en estudios animales y en humanos la presencia de neutrófilos en las placas de ateroma.

La hiperlipemia aumenta el número de neutrófilos circulantes, éstos liberan azurocidina catiónica que depositada en el endotelio favorece la expresión de moléculas de adhesión y de otras citocinas favoreciendo por tanto el reclutamiento de monocitos. Las LDL oxidadas además inducen la migración y degranulación de los neutrófilos que reclutarían también de esta forma más monocitos a la placa aterosclerótica. Los neutrófilos al sufrir apoptosis enviarán señales de “find-me” y “eat-me” y

reclutarán monocitos al lugar de la lesión. Además los neutrófilos activados liberarán contenidos nucleares que formarán una estructura junto con proteínas antimicrobianas como la IL-37, los llamados NETS (neutrophil extracellular traps). Como la IL-37 es capaz de actuar como ligando del CXCR2, receptor proaterogénico tanto de monocitos como neutrófilos se explica por tanto la unión entre las NETS y la aterogénesis. Por otro lado, las serin-proteasas liberadas por los neutrófilos favorecen el crecimiento del trombo vascular.

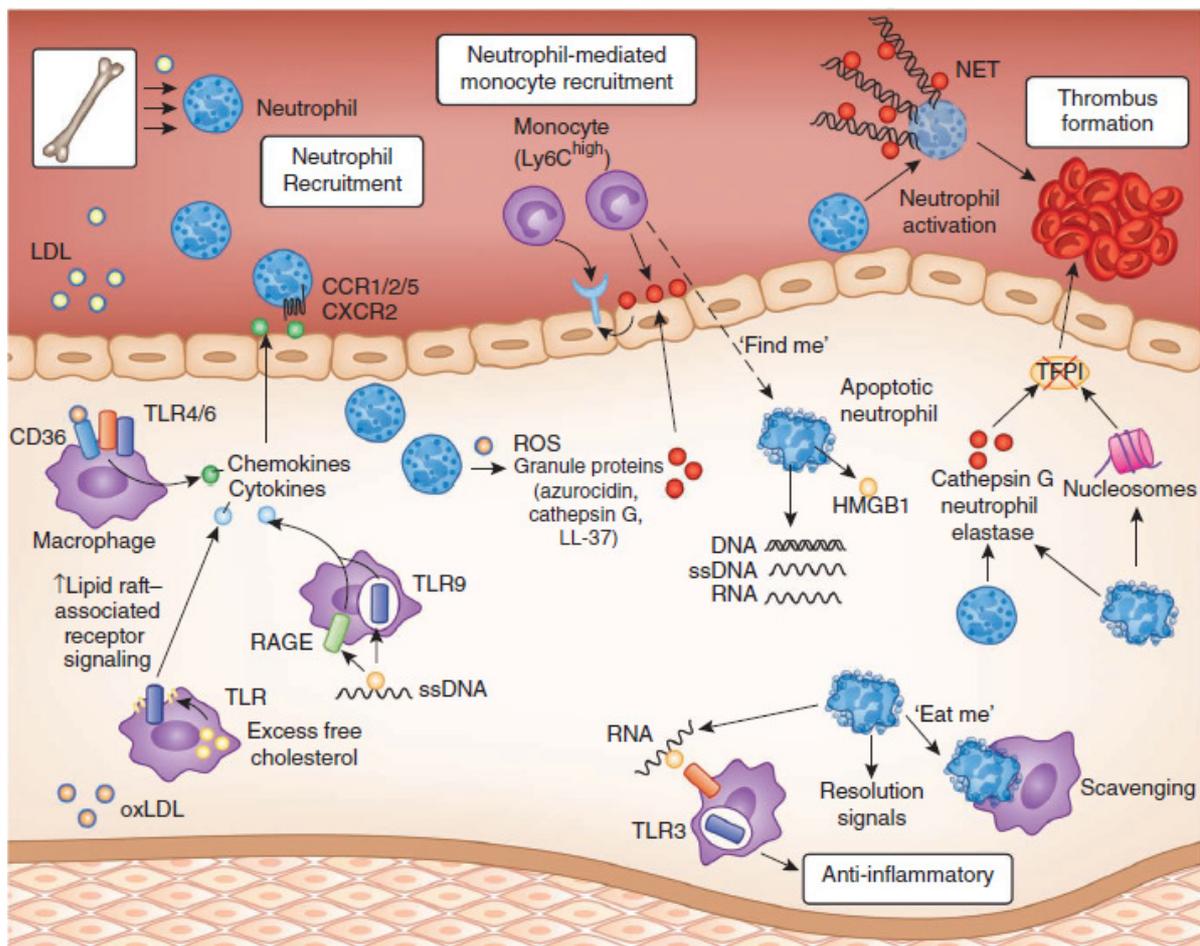


Figura 2. Papel de los neutrófilos en el inicio de la aterogénesis tomada de Weber (Weber and Noels 2011)

2.1.4. Papel de las células T en el desarrollo y progresión de las placas.

Las células T son reclutadas hacia la placa en formación de manera similar a los fagocitos mononucleares (Skaggs et al. 2012). Se unen al endotelio través de moléculas de adhesión,

---

incluyendo el VCAM1 y en respuesta a quimiocinas tales como las de la familia CXC inducibles por el IFN gamma, tales como la proteína inducible 10 (IP10), la monocina inducida por el IFN gamma (Mig), y el factor quimiotáctico de linfocitos T inducido por interferón (I-TAC).

Las células T una vez en la íntima arterial responden a péptidos antigénicos locales tales como las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (Ox-LDL), las proteínas del choque térmico (heat-shock proteins o HSPs) y antígenos microbianos (Hansson et al. 2006; Libby 2002).

Estos péptidos, unidos a los complejos mayores de histocompatibilidad en las células presentadoras de antígeno (como los macrófagos), son reconocidos por las células T y desencadenan la activación de éstas. Al activarse las células T producirán diversas citocinas, como CD154, que se une al CD40L presente en los macrófagos e induce la expresión de factor tisular, metaloproteasas de la matriz (MMP) y citocinas proinflamatorias. De este modo se amplifica la respuesta inmunitaria, implicándose tanto la inmunidad innata (macrófago) como la inmunidad adquirida (células T).

La activación de las células T puede dar lugar a diversas respuestas efectoras, siendo la Th1 la prevalente en las placas de ateroma (Benaglio et al. 2003). La respuesta Th1 implica la producción de citocinas proinflamatorias que darán lugar a la formación de la placa y a la vulnerabilidad de la misma (Hansson et al. 1989). Por el contrario, la respuesta hacia T-reguladoras (Treg), inhibiría este proceso de formación de placa, mientras que el papel de la respuesta Th2 no es bien conocido.

**T cell activation and effector responses**

T cells attach to the vascular surface via cell adhesion molecules and migrate into the intima.

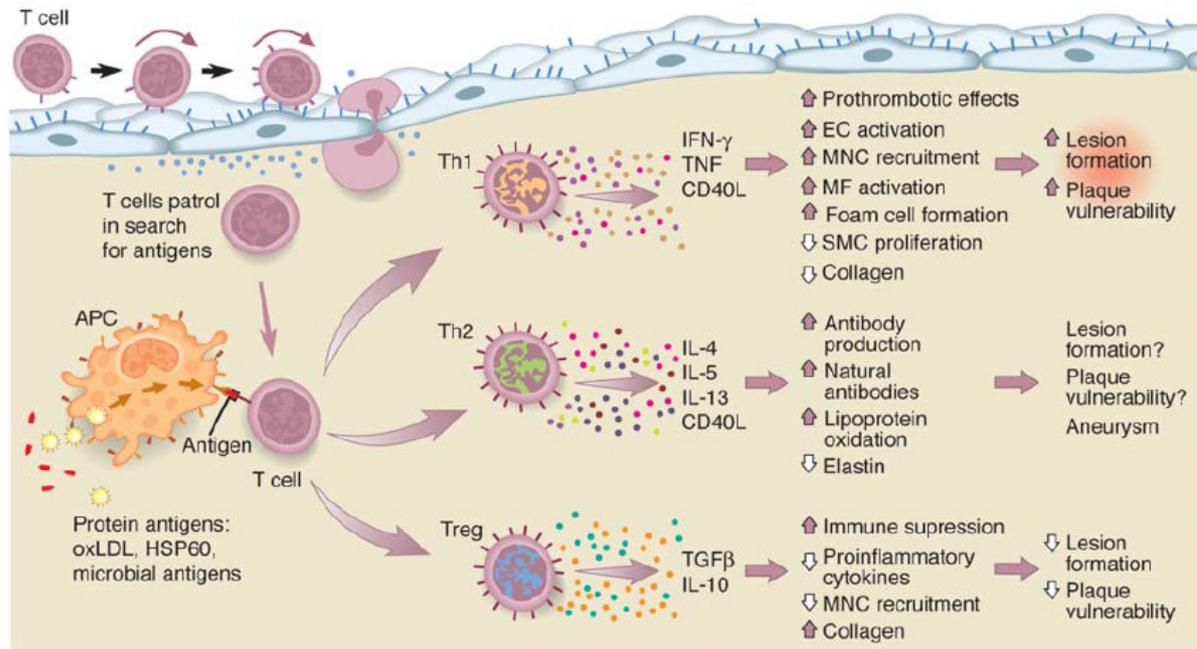


Figura 3. Papel de los linfocitos T en aterogénesis (Tomada de (Hansson et al. 2006).

Otras células que se creen implicadas en la formación de la placa de ateroma son las células T “natural killer” (NK), que reconocen los lípidos expresados en el receptor CD1 de las células presentadoras de antígeno (Hansson et al. 2006). Al activarse las células T NK se producirá un incremento en la liberación de IFN gamma y otras citocinas proinflamatorias que promoverán el crecimiento de la placa (Aslanian et al. 2005).

2.1.5. Otras células

Los mastocitos se encuentran también en las placas de aterosclerosis, sobre todo en los puntos de ruptura (Kaartinen et al. 1994). Estas células pueden modificar las lipoproteínas, modular la función de las células vasculares e inflamatorias, destruir componentes de la matriz extracelular y alterar por

tanto la permeabilidad, la contractilidad y diversas propiedades hemostásicas de la pared vascular (Lindstedt and Kovanen 2004)

Apenas hay linfocitos B en las placas de ateroma. De hecho, se cree que la inmunidad humoral es un factor protector para la aterosclerosis (Hansson et al. 2006; Nicoletti et al. 1998).

## **2.2. PROGRESIÓN Y COMPLICACIÓN DE LAS PLACAS**

Se cree que la complicación de la placa de ateroma se produce en general a partir de una pequeña disrupción que facilitará la trombosis y el crecimiento repentino de la placa.

Hay tres mecanismos de disrupción de la placa (Libby 2002):

- Erosión superficial o áreas microscópicas de descamación de las células endoteliales. Estas áreas de descamación del endotelio son a menudo el nido para un trombo plaquetario, ya que descubren el colágeno subendotelial y el factor von Willebrand, que promueve la adhesión y activación plaquetaria (Faggiotto et al. 1984).
- Ruptura de microvasos formados en las placas ateroscleróticas (de Boer et al. 1999). La hemorragia intraplaca dará lugar a un proceso de trombosis in situ y a un crecimiento por tanto de la placa aterosclerótica.
- El mecanismo más frecuente es la fractura de la cubierta fibrosa de la placa. La cubierta fibrosa protege el núcleo de la placa, que es rico en lípidos y muy trombogénico. La fisura de esta cubierta permite el contacto de los factores de coagulación con el factor tisular (el principal estímulo protrombótico en el núcleo de la lesión).

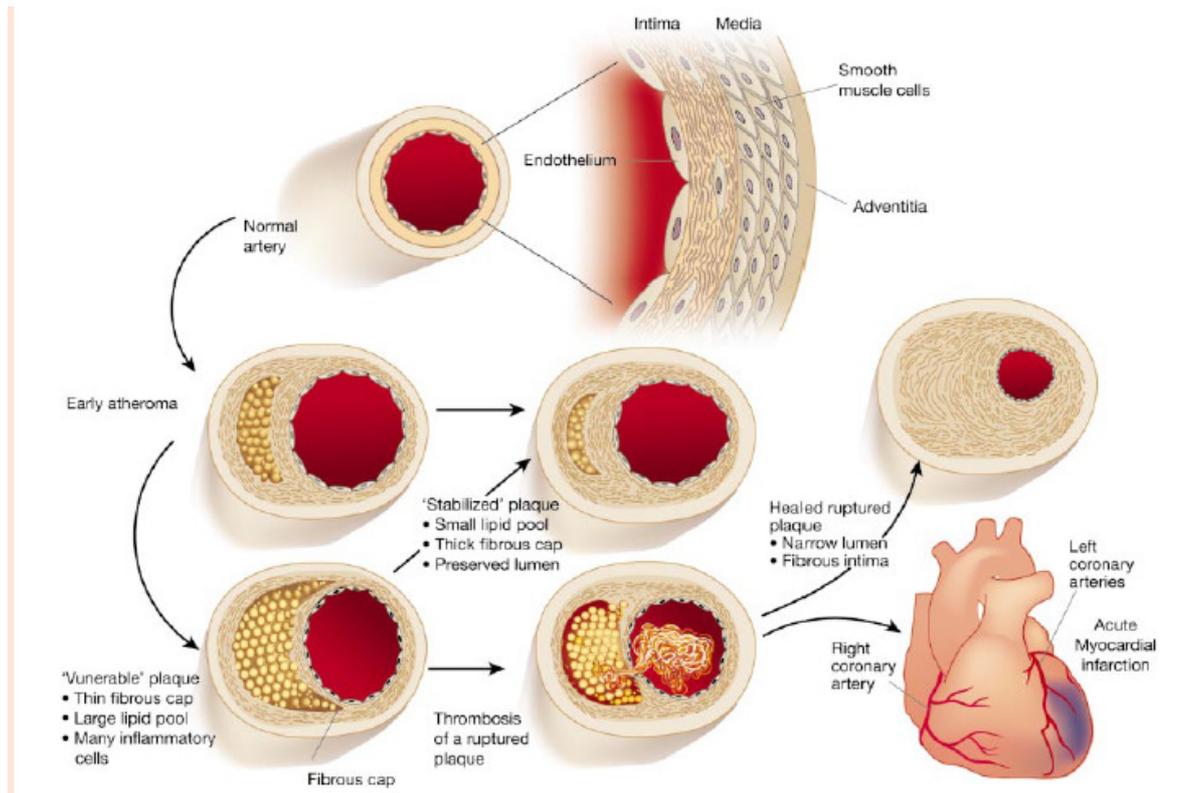


Figura 4. Progresión y complicaciones de la placa de ateroma. Tomada de (Hansson et al. 2006).

Los macrófagos activados, las células T y los mastocitos, se encuentran en los sitios de ruptura de placa, y son los responsables de la producción de moléculas que desestabilizan la lesión, tales como citocinas proinflamatorias, proteasas, factores de la coagulación o moléculas vasoactivas. Éstas inhiben la formación de cubiertas fibrosas estables, atacan la cubierta de colágeno e inician la formación del trombo. Tres tipos de proteasas se cree que tienen un papel principal en la activación de la placa: las MMPs, las cisteína proteasas y (Liu et al. 2004; Jones et al. 2003; Lindstedt and Kovanen 2004).

Si los mecanismos fibrinolíticos superan a los procoagulantes, se formará un trombo mural, en lugar de un trombo oclusivo intravascular. Durante el proceso de curación, la reabsorción del trombo intramural dará lugar a la liberación de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y de factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), que favorecerán la formación de tejido fibroso, transformando la placa grasa en una placa fibrosa (Libby 2002).

### **2.3. FACTORES DESENCADENANTES DE ATEROSCLEROSIS**

Las moléculas de LDL-colesterol son partículas que transportan apolipoproteína 100, colesterol y otros lípidos. Cuando quedan atrapadas en el espacio subendotelial pueden ser modificadas por las especies reactivas de oxígeno y se convierten en LDL oxidadas que favorecerán la activación de las células endoteliales.

Es bien conocido el papel del LDL-colesterol en el desarrollo de la aterosclerosis. Sin embargo, existen otros factores “no tradicionales” que están implicados en el riesgo cardiovascular (CV). Entre estos nuevos factores se encuentran la lipoproteína (a), la homocisteína y algunos agentes infecciosos, como el virus herpes o la *Chlamydia pneumoniae* (Kuo et al. 1993; Perschinka et al. 2003). La angiotensina II, como estímulo proinflamatorio y pro-oxidativo, supone un nexo entre la hipertensión y el desarrollo de aterosclerosis.

El síndrome metabólico es otro factor contribuyente a la aterosclerosis. Representa la combinación de una serie de factores que incluyen hipertensión arterial, obesidad, dislipemia y resistencia a la insulina. Los mecanismos implicados son variados. Las LDL de estos pacientes, a pesar de encontrarse en niveles normales, son especialmente susceptibles a la oxidación y por tanto a estimular la inflamación. Los niveles bajos de HDL y los niveles elevados de triglicéridos que acompañan al síndrome metabólico tienden a bloquear los mecanismos endógenos antiinflamatorios y ateroprotectores. Las partículas HDL, además de encargarse del transporte reverso del colesterol, producen enzimas antioxidantes, por lo que ejercen un efecto protector frente a la aterosclerosis (Navab et al. 1998). Sin embargo, a menudo sus niveles son bajos en estos pacientes. La hiperglucemia persistente acelera la formación de productos glicosilados que son también estímulo para la inflamación arterial (Schmidt et al. 1999).

## 2.4. MARCADORES DE INFLAMACIÓN COMO MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El proceso inflamatorio de la aterosclerosis puede dar lugar a la detección de citocinas y otros mediadores inflamatorios en sangre periférica, según se resume en la tabla siguiente

Tabla2. Marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular (tomada de Hasson et al.(Hansson et al. 2006)). SCA: síndrome coronario agudo.

<b>Molécula</b>	<b>Fuente</b>	<b>Utilidad</b>
PCR	Hígado (+ placa)	Marcador de SCA y factor de riesgo
IL 6	Células del sistema inmune y vascular	Marcador de SCA y factor de riesgo
Pentraxina 3	Placa	Marcador de SCA y factor de riesgo
Fibrinógeno	Higado	Factor de riesgo
CD 40 L soluble	Células del sistema inmune, vascular y plaquetas	Factor de riesgo
Células T CD4+ 28 null	Células T	Marcador SCA
Receptor soluble IL2	Células T	Marcador SCA
ICAM1	Células endoteliales y otras	Factor de riesgo
VCAM1	Células endoteliales y musculares lisas	Factor de riesgo
P selectina	Células endoteliales y plaquetas	Factor de riesgo

Las placas de ateroma que tienen inflamación latente liberan marcadores inflamatorios a la circulación sistémica. El tejido adiposo en pacientes con síndrome metabólico también es una fuente de mediadores inflamatorios. Estos mediadores inflamatorios detectables en sangre son indicadores por tanto de factores de riesgo metabólico y de inflamación latente en las placas de ateroma. Se ha visto que ligeros aumentos en los niveles de PCR suponen un factor de riesgo independiente para enfermedad arterial coronaria en población sana (Ridker et al. 2000), así como indicativos de la respuesta a estatinas (Ridker et al. 2005). Otros reactantes de fase aguda como la VSG o el fibrinógeno también se ha visto que son factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria (Wilhelmsen et al. 1984). Sin embargo, se necesitan nuevos estudios que aclaren el papel de estas moléculas como marcadores de riesgo.

## **2.5. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL**

El endotelio es el órgano más extenso del organismo. Se compone de una monocapa de células endoteliales, situadas entre la sangre y la pared vascular. Se encarga de detectar estímulos mecánicos (tales como presión) y humorales (como sustancias vasoactivas) (Endemann and Schiffrin 2004). En respuesta a estos estímulos, el endotelio libera sustancias que regulan la función vasomotora, desencadenan procesos inflamatorios y afectan a la hemostasia. Entre las sustancias vasodilatadoras producidas por el endotelio destacan el óxido nítrico (NO), la prostaciclina, los factores hiperpolarizadores derivados del endotelio y los péptidos natriuréticos tipo C. Entre las sustancias vasoconstrictoras producidas por el endotelio cabe citar la endotelina I (ET-1), la angiotensina II (Ang II), el tromboxano A2, y las especies reactivas de oxígeno (ROS).

Entre los moduladores de inflamación se encuentran el NO, las moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (intercellular adhesión molecule-1, ICAM-1), VCAM1, la E-selectina y el NF-kB.

Entre los moduladores de la hemostasia se incluyen el activador del plasminógeno, el inhibidor del factor tisular, el factor Von Willebrand, NO, prostaciclina, tromboxano A<sub>2</sub>, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 y el fibrinógeno.

La disfunción endotelial se define operativamente por la reducción de la capacidad de vasodilatación ante determinados estímulos tales como la acetilcolina. El término disfunción endotelial supone además un estado proinflamatorio y protrombótico.

La disfunción endotelial está implicada en la fisiopatología de diversas formas de enfermedad cardiovascular, suponiendo el primer paso para el desarrollo de la aterosclerosis.

### 2.5.1. Óxido nítrico

El NO es uno de los vasodilatadores más importantes entre los que sintetiza el endotelio. Además de los efectos vasodilatadores tiene efecto antiagregante y antiinflamatorio. En caso de disfunción endotelial hay una reducción del NO, que puede deberse tanto a reducción de la actividad de la NO-sintasa como a una menor biodisponibilidad del NO (Su 2015). Las especies reactivas de oxígeno (ROS) bloquean el NO, pues lo convierten en peroxinitrito (Koppenol et al. 1992), que a su vez producirá nitrosilación de las proteínas y disfunción endotelial. El peroxinitrito además favorece la oxidación de las LDL (Griendling and FitzGerald 2003) y degrada la tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), un cofactor de la NO-sintasa endotelial. A través de una serie de pasos intermedios finalmente la actividad oxigenasa de la NO-sintasa endotelial cambia a función reductasa y producirá más ROS (Endemann and Schiffrin 2004). El estrés oxidativo se asocia a un estado proinflamatorio. Las ROS aumentan la producción de VCAM1, ICAM1 y de la molécula quimiotácticas MCP1 (Griendling and FitzGerald 2003). La inflamación además reduce la biodisponibilidad de NO. La PCR ha mostrado reducir la actividad de la NO-sintasa endotelial (Verma et al. 2002).

---

### 2.5.2. Dimetilarginina asimétrica

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor competitivo de la NO-sintasa endotelial y por tanto contribuye a la reducción de NO que acompaña a la disfunción endotelial (Endemann and Schiffrin 2004).

El acúmulo de este inhibidor reduce el flujo renal, aumenta la resistencia renovascular y la tensión arterial y además reduce la frecuencia y el gasto cardíacos. En pacientes con enfermedad renal crónica los niveles elevados de ADMA (dado que está disminuido el aclaramiento de esta molécula) se relacionan con el incremento de factores de riesgo cardiovascular (Zoccali et al. 2001). La hipercolesterolemia, asociada con la disfunción endotelial, se ha relacionado también con niveles elevados de ADMA (Boger et al. 1998).

### 2.5.3. Exceso oxidativo

El exceso o estrés oxidativo en pacientes hipertensos conlleva una reducción del NO y se correlaciona con el grado de disfunción de vasodilatación dependiente de endotelio y con la frecuencia de eventos cardiovasculares (Heitzer et al. 2001). Las ROS favorecen la apoptosis de las células endoteliales. Esta forma de apoptosis, llamada anoikis, consiste en el desprendimiento de las células endoteliales al perderse las interacciones entre las células y la matriz extracelular (Endemann and Schiffrin 2004).

### 2.5.4. Angiotensina II

Se ha visto en modelos animales que la angiotensina II produce disfunción endotelial, aumenta los ROS y promueve la inflamación vascular. El bloqueo del sistema renina angiotensina en humanos restaura la función endotelial (Su 2015)

### 2.5.5. Hiperhomocisteinemia

La homocisteína causa disfunción endotelial a través de la inhibición del NO, la producción de sustancias vasoconstrictoras, la activación de los receptores de angiotensina I y la formación de ROS. Además reduce la actividad de la NO-sintasa endotelial aumentando la producción de ADMA (Stuhlinger et al. 2001), entre otros mecanismos (Su 2015).

### 2.5.6. Hiperglucemia y diabetes

La hiperglucemia mantenida origina la formación de productos de glicosilación avanzada que bloquean el NO y dañan la función endotelial (Endemann and Schiffrin 2004).

Los productos de glicosilación avanzada favorecen la formación de ROS (Bucala et al. 1991) y promueven la inflamación vascular, con aumento en la expresión de interleucina-6, VCAM1 y MCP-1. Por otro lado, la hiperglucemia aguda puede reducir por sí misma los niveles de NO y atenuar la vasodilatación dependiente de endotelio (Williams et al. 1998).

### 2.5.6. Consecuencias de la disfunción endotelial

La disfunción endotelial se considera un evento precoz en el proceso aterosclerótico. Representa un nexo de unión entre trastornos como la hipertensión, la insuficiencia renal crónica o la diabetes y el incremento de riesgo cardiovascular.

El descenso en la biodisponibilidad de NO se asocia a un aumento de la expresión de VCAM1, a través del incremento de NFkB (Khan et al. 1996). Las ROS y la PCR, entre otras, también favorecen la expresión de moléculas de adhesión celular. Como se ha explicado anteriormente, VCAM1 favorece la unión de los monocitos y los linfocitos T a la pared vascular, proceso inicial en la formación de la placa aterosclerótica. Además, el NO inhibe la adhesión leucocitaria (Kubes et al. 1991) y la disminución de NO conlleva la inducción de la expresión de

---

MCP1, que reclutara fagocitos mononucleares (Zeicher et al. 1995) que se acabarán transformando en células espumosas.

Las LDL oxidadas son internalizadas a través de su unión a receptores llamados LOX1 (lectin type oxidized LDL receptor u Oxidized low-density lipoprotein receptor 1), codificados por el gen ORL1. Los receptores LOX1 están sobreexpresadas en hipertensión, diabetes y dislipemia. Su activación se asocia a una reducción en la expresión de NO-sintasa endotelial (Mehta et al. 2001), y a un aumento de la expresión de moléculas de adhesión(Chen et al. 2001). Como reflejo de las complejas interacciones que tienen lugar en la placa aterosclerosa, cabe señalar que la angiotensina II y la endotelina también aumentan la expresión de LOX1.

Una vez que la placa ya está formada, se propone que el descenso de NO y el exceso oxidativo producen la activación de las MMP, la MMP-2 y MMP-9 (Eberhardt et al. 2000), que debilitan la cubierta fibrosa de la placa y favorecen su ruptura y, consecuentemente, la formación de un trombo. Además, dado que el NO tiene efecto antiagregante, la disminución de la producción de NO favorece también la trombosis (Radomski et al. 1987).

La disfunción endotelial es por tanto clave en el inicio de la formación de la placa de ateroma, pero también en la progresión de la misma y en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

### **3. ATEROSCLEROSIS EN PACIENTES CON LES**

#### **3.1. FRECUENCIA DE ATEROSCLEROSIS EN LES**

Los pacientes con LES tienen una tasa de mortalidad que excede la de la población general. Las principales causas de mortalidad en estos pacientes son las infecciosas y la enfermedad cardiovascular. A pesar de que la mortalidad por infecciones se ha reducido en los últimos años, la mortalidad cardiovascular ha

aumentado (Gustafsson and Svenungsson 2013). Se ha sugerido que el riesgo de enfermedad coronaria es 5-6 veces mayor que el de la población de su misma edad y sexo (Bruce 2005). Algunos estudios americanos han señalado que en el caso de las mujeres de entre 35-44 años el riesgo puede estar aumentado hasta 50 veces (Manzi et al. 1997d).

En cuanto a la enfermedad subclínica, estudiada a través de ultrasonografía carotídea, se ha señalado un aumento en la frecuencia de placas carotídeas, en comparación con un grupo control, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular conocidos. Las cifras varían de unos estudios a otros, pero algunos autores han encontrado placas ateromatosas carotídeas en hasta un 30-50% de los pacientes con LES, frente al hallazgo en un 9-16% de los controles (Gustafsson and Svenungsson 2013). En cuanto a la evaluación de las arterias coronarias, se han mostrado que los pacientes con LES tienen hasta 3 veces más calcificación. También se han demostrado defectos de perfusión mediante SPECT hasta en el 46% de los pacientes con LES (Bruce et al. 2000).

Algunos estudios que evaluaron la función endotelial han sugerido que más del 50% de los pacientes con LES, pero sólo un 26% de los controles, presentan disfunción endotelial. En consonancia con ello, los estudios funcionales han permitido determinar que a menudo existe en estos pacientes una limitación de la actividad vasodilatadora dependiente del endotelio (El Magadmi et al. 2004).

### **3.2. FACTORES CELULARES DE ATEROSCLEROSIS EN LES. NETOSIS**

Los factores favorecedores de la aterosclerosis en el LES han sido revisados de forma excelente por Skaggs (Skaggs et al. 2012).

En pacientes con LES existe una activación de monocitos y linfocitos T, que, como hemos visto, contribuyen al desarrollo de las placas aterosclerosas.

---

Los macrófagos dentro de la íntima fagocitan las LDL oxidadas dando lugar a las células espumosas que son la base de la placa aterosclerótica. Las células T segregan citocinas que contribuyen a la progresión. Las células musculares lisas posteriormente migran y proliferan en respuesta a citocinas, creciendo por tanto la placa y apareciendo focos de fibrosis en ella.

Las HDL, que contienen gran cantidad de ApoA1, protegen de la aterosclerosis de dos maneras: por un lado se encargan del transporte inverso del colesterol (Shah et al. 2001); y por otro tienen funciones antioxidantes y protegen los lípidos y proteínas de las LDL de la oxidación.

Se ha visto que los pacientes con LES tienen niveles elevados de células endoteliales apoptóticas y niveles bajos de células progenitoras endoteliales (Denny et al. 2007; Rajagopalan et al. 2004), encargadas de reparar el daño arterial. Los mecanismos pueden ser varios. La secreción de IFN alfa, principalmente por células dendríticas plasmocitoides, puede inducir la apoptosis de las células endoteliales y de las células progenitoras endoteliales (Denny et al. 2010). Además el IFN alfa impide la diferenciación de las células progenitoras endoteliales y de células circulantes angiogénicas hacia células endoteliales maduras y promueve la diferenciación de las células circulantes angiogénicas a células dendríticas (Denny et al. 2007). Todo esto dificulta la reparación del daño vascular.

La secreción de IFN alfa por parte de las células dendríticas plasmocitoides (CDp) se estimula por los granulocitos de baja densidad (low density granulocytes, LDG) que estén sufriendo un proceso de netosis. La netosis es una forma de muerte celular programada caracterizada por la expulsión de cromatina extracelular junto con proteínas derivadas de neutrófilo (NETs) (Villanueva et al. 2011). Los LDG son más abundantes en pacientes con LES que en la población control y además de facilitar la expresión de IFN alfa por las células dendríticas tienen capacidad citotóxica hacia las células endoteliales (Villanueva et al. 2011; Knight and Kaplan 2013).

Además, los pacientes con LES tienen dificultad para degradar las NETs (Hakkim et al. 2010; Leffler et al. 2012) y sus neutrófilos están predispuestos para esta forma de muerte

celular. La persistencia de las NETs, además promover la secreción de IFN, favorece la producción de autoanticuerpos como los anti-RNP (Knight and Kaplan 2013).

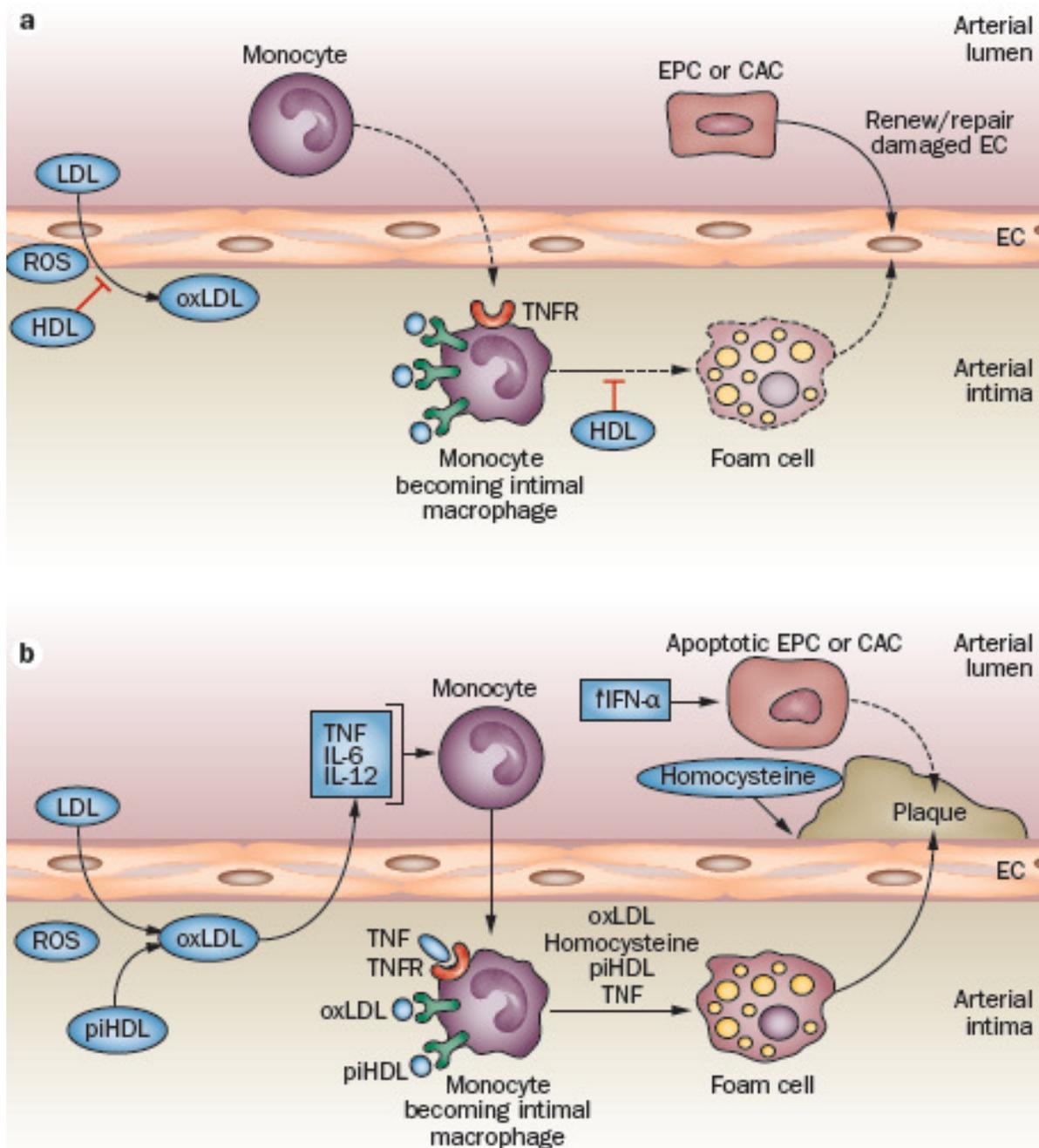


Figura 5. Aterosclerosis en LES. Tomado de Skaggs (Skaggs et al. 2012)

### **3.3. FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS**

Los factores de riesgo CV clásicos contribuyen a la aterosclerosis en los pacientes con LES, pero no son suficientes para explicar el proceso por completo.

La edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión, la dislipemia y la hipertrofia ventricular izquierda se han asociado con el riesgo de enfermedad CV y con la aterosclerosis (Knight and Kaplan 2013). El tabaquismo también se ha demostrado como un factor de riesgo que se asocia con varios marcadores de aterosclerosis, eventos cardiovasculares y mortalidad (Tolozá et al. 2004; Gustafsson et al. 2009; Gustafsson et al. 2012). Además, favorece la producción de anticuerpos antifosfolípido en pacientes genéticamente predispuestos (Freemer et al. 2006).

### **3.4. TELÓMEROS**

Los telómeros son regiones de ADN no codificante que se encuentran en los extremos de los cromosomas. Consisten en repeticiones en tándem de una secuencia de seis nucleótidos (TTAGGG). En células humanas su longitud suele variar entre 8 y 15 kb normalmente. En cada ciclo de replicación del ADN que se lleva a cabo antes de la división celular se produce un acortamiento de los telómeros, que pierden unas 100-200 pares de bases. Así, se asume que tras un número determinado de divisiones, estimado en unas 40-70, la longitud de los telómeros desciende por debajo de un valor crítico que podría estar en torno a 2-3 kb. Esto supone una pérdida de protección de los extremos de los cromosomas y provoca que la célula pierda la capacidad de dividirse y entre en un estado de senescencia proliferativa y eventualmente apoptosis (Holoan et al. 2014).

El acortamiento de los telómeros se supone, por tanto, que es uno de los mecanismos celulares responsables del envejecimiento de los tejidos. Se ha estimado que la longitud de los telómeros de los leucocitos circulantes se reduce en unas 20-30 pb cada año durante la edad adulta. El acortamiento de los

telómeros representa una especie de “reloj mitótico” que varía de unos tejidos a otros y depende en parte de las condiciones ambientales. Así, se ha descrito que el acortamiento de los telómeros se acelera en algunas enfermedades de diverso origen, como cardiovasculares (Haycock et al. 2014), autoinmunes (incluyendo la artritis reumatoide (Steer et al. 2007) o el LES (Haque et al. 2013), el cáncer (Wentzensen et al. 2011) o la diabetes (Zhao et al. 2013), si bien los resultados publicados son contradictorios.

### **3.5. MOLECULAS DE ADHESIÓN**

En pacientes con LES se han encontrado niveles elevados de moléculas de adhesión tales como VICAM1, VEGF, factor von Willebrand y E-selectina (Gustafsson and Svenungsson 2013).

Estas moléculas de adhesión son marcadores de activación endotelial y se han visto que se correlacionan con la actividad de la enfermedad. El VCAM1 soluble se ha asociado con un incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular clínica y aterosclerosis en la población general. En LES, se ha relacionado con nefritis, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular clínica (Gustafsson et al. 2009; Gustafsson et al. 2012). El factor von Willebrand es otro marcador endotelial con efectos protrombóticos. Se libera por las células endoteliales en respuesta a citocinas proinflamatorias y a ciertos autoanticuerpos. Algunos estudios han encontrado asociación de niveles elevados de este factor con eventos arteriales en pacientes con LES (Gustafsson et al. 2009).

### **3.6. CITOCINAS Y OTRAS MOLÉCULAS PROATEROGÉNICAS**

Diversas citocinas contribuyen de forma positiva o negativa al desarrollo y progresión de la placa aterosclerótica.

### 3.6.1. IFN

Las células Th1 son las predominantes en las placas de ateroscleróticas y el IFN gamma producido por estas células favorece la inestabilidad de la placa al reducir la producción de colágeno e inhibir el crecimiento de las células endoteliales (Hansson et al. 1988).

En los pacientes con LES los niveles de IFN $\alpha$  están aumentados, lo cual se correlaciona con la actividad y la severidad de la enfermedad (Ronnlom et al. 2011). Además se ha propuesto que el IFN $\alpha$  también influye en el desarrollo de aterosclerosis en el LES, al producir un desbalance entre el daño y la reparación endoteliales (Kaplan 2009).

### 3.6.2. TNF e IL1

El TNF e IL1 son activadores de los macrófagos que favorecen la inflamación arterial y la disfunción de las células endoteliales (Hansson 2001). Además estimulan la diferenciación de los monocitos hacia macrófagos y células espumosas. Se han observado niveles plasmáticos elevados de TNF y de receptor de TNF en pacientes con LES y enfermedad CV, en comparación con sujetos sanos o pacientes con LES sin enfermedad cardiovascular (Svenungsson et al. 2003).

Los niveles bajos de IL1 promueven daño vascular mediado por IFN $\alpha$  en LES, de forma que niveles altos de IL1 tienen un efecto beneficioso al promover la reparación vascular y perjudicial al estimular la formación de células espumosas.

### 3.6.3. IL-6 y PCR

Los niveles elevados de IL-6 favorecen la producción de proteína C reactiva (PCR), siendo ambas marcadores independientes de mortalidad en enfermedad CV. Unos niveles elevados de IL-6 se han asociado con el riesgo CV en algunas cohortes de pacientes

con LES, pero no en todas (Asanuma et al. 2006; Rua-Figueroa et al. 2010).

En cuanto a la PCR, los estudios son también contradictorios. Algunos no encuentran asociación con enfermedad vascular ni con la predicción de aterosclerosis, mientras que otros sugieren que los niveles altos de PCR se asocian positivamente con los eventos vasculares y con la calcificación coronaria (Gustafsson and Svenungsson 2013). En Artritis Reumatoide, sin embargo, niveles de PCR persistentemente elevados se han asociado con mayor riesgo de aterosclerosis subclínica, determinado por mayor grosor íntima-medio carotídeo (Gonzalez-Gay et al. 2005) y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad CV (Gonzalez-Gay et al. 2007).

#### 3.6.4. Interleucina 12

La IL12 es una citocina producida por macrófagos, SMC y células endoteliales que está implicada en la diferenciación de las células T hacia Th1. Se han encontrado niveles elevados de IL 12 en las placas ateroscleróticas de pacientes sin enfermedad autoinmune (Uyemura et al. 1996). Si desempeña algún papel en la aterosclerosis del LES es algo no aclarado. No obstante, se ha descrito que está aumentada en los pacientes con nefritis lúpica (Tucci et al. 2008). Asimismo, se ha sugerido que una variación en el número de copias de este gen se podría asociar con el riesgo de padecer LES (Yu et al. 2011).

#### 3.6.5. Interleucina 17

Se cree que la IL17 promueve la actividad de la enfermedad lúpica. Se ha sugerido también que la IL 17 favorece la aterosclerosis en pacientes con enfermedad autoinmune. No existen estudios en pacientes con LES, pero en la artritis reumatoide los niveles elevados de IL 17 se han correlacionado con disfunción endotelial (Marder et al. 2011).

---

### 3.6.6. TGF $\beta$

El TGF beta es la citocina principal de las células T reguladoras (Treg), a las cuales se les atribuye un papel protector en el inicio de la arteriosclerosis, así como en la estabilización de las placas. Los niveles bajos de TGF $\beta$  se ha correlacionado con el aumento del espesor de las capas íntima y media de la pared arterial (GIM) y con los niveles de LDL en pacientes con LES, pero no en individuos control (Jackson et al. 2006).

El efecto protector del TGF $\beta$  parece estar mediado por la inhibición de la proliferación de las células musculares lisas y las células endoteliales. Se ha estudiado además la activación del TGF $\beta$ 1, que mostró una correlación inversa con el espesor GIM, al igual que con el colesterol total y el índice de daño vascular. Se cree que la disminución del TGF $\beta$ 1 activo puede estar asociada con marcadores de aterosclerosis precoz (Jackson et al. 2006).

### 3.6.7. Receptores tipo Toll

Los receptores tipo Toll (o Toll-like receptor, TLRs) constituyen una familia de proteínas que forman parte del sistema inmunitario innato. Son proteínas transmembrana que reconocen patrones moleculares expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos, y estimulan una variedad de respuestas inflamatorias. Además, la señalización mediada por los TLRs en las células presentadoras de antígeno representa una parte importante en el vínculo entre la respuesta inmune innata y la adaptativa. No se conoce bien el papel de los TLR en la aterosclerosis en relación con las enfermedades reumáticas. No obstante, se ha descrito que el aumento de IFN  $\alpha$ , que resulta de un incremento en la señal de TLR7 y TLR9 tras la exposición a niveles elevados de ácidos nucleicos, promueve la aterosclerosis en pacientes con LES al promover la expresión del TLR2 y TLR4 (Huang and Pope 2010).

### **3.7. FENOTIPOS CLÍNICOS, DURACIÓN Y GRAVEDAD DEL LES**

La asociación entre las manifestaciones del LES y la aterosclerosis no está clara. Algunos estudios sugieren que los pacientes con enfermedad más severa y mayores índices de actividad y daño tienen peor pronóstico, incluyendo un mayor riesgo cardiovascular (Gustafsson and Svenungsson 2013). Se ha propuesto que determinados fenotipos de enfermedad, por ejemplo, aquéllos con artritis y serositis, presentan mayor inflamación sistémica y por tanto mayor riesgo de eventos cardiovasculares (Gustafsson et al. 2009). Por otro lado, los casos que presentan positividad para anticuerpos antiSSa y antiSSb, generalmente representativos de formas más leves de enfermedad, se han asociado con un menor riesgo cardiovascular (Gustafsson et al. 2009).

Los pacientes con LES y alteración en la función renal tienen un marcado aumento de riesgo cardiovascular, al igual que ocurre con los pacientes con daño renal de otras etiologías. Los pacientes con síndrome nefrótico se asocian con un perfil lipídico adverso y con un mayor riesgo protrombótico (Appel et al. 1985), lo cual contribuye al desarrollo de enfermedad coronaria. En aquellos pacientes con historia de proteinuria significativa, ésta se ha asociado con aterosclerosis subclínica.

En cuanto a la duración de la enfermedad, distintos estudios proponen que a mayor duración de la misma, mayor cantidad de calcio coronario y mayor volumen de placa carotídea (Manzi et al. 1999). En esta línea, dos estudios han encontrado que los pacientes con mayor duración de la enfermedad y mayor puntuación en la escala de daño presentan una mayor carga de placas carotídeas (Roman et al. 2003; Roman et al. 2007).

En cuanto a la actividad de la enfermedad, la relación es controvertida. En un estudio transversal en el que se aplicó el índice SLAM se encontró que a mayor actividad del LES, menor aterosclerosis carotídea (Skaggs et al. 2012).

---

### **3.8. TRATAMIENTOS**

#### 3.8.1. Corticoides

El tratamiento con corticoides tiene efectos contrapuestos. Por un lado tienen un efecto protector, dado que reducen la inflamación y la actividad de la enfermedad. Sin embargo, sus efectos metabólicos suponen un incremento de riesgo. Algunos estudios han mostrado que las dosis menores de 10 mg/día no afectan desfavorablemente al perfil lipídico, mientras que las dosis superiores incrementan los niveles séricos de triglicéridos y apolipoproteína B y colesterol (Petri et al. 1992;MacGregor et al. 1992)

Como contrapunto, los estudios de Roman mostraron que a menor dosis media de prednisona y a menor agresividad en el tratamiento inmunosupresor, más riesgo de placas carotídeas en los pacientes con LES. Probablemente, ello indica que un control adecuado de la enfermedad es importante para reducir la carga aterosclerótica (Roman et al. 2003;Roman et al. 2007) . Otros estudios, sin embargo, han mostrado una asociación positiva entre el tratamiento con esteroides y el desarrollo de aterosclerosis clínica y subclínica.

#### 3.8.2. Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina, se ha asociado con protección frente a la enfermedad cardiovascular y la trombosis y con menor carga de placa carotídea y menor rigidez arterial (Roman et al. 2003). El efecto protector se ha puesto en relación con el efecto antiinflamatorio y antitrombótico del fármaco, así como con un cierto efecto hipolipemiente. Se ha visto que el tratamiento con hidroxicloroquina en monoterapia reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. En el caso de los pacientes con LES este efecto se ha demostrado cuando el tratamiento con antipalúdicos se asocia con esteroides, describiéndose una reducción de VLDL, LDL y triglicéridos y un aumento del colesterol HDL. Además, la hidroxicloroquina prolonga la vida media del complejo receptor-insulina y, en consecuencia, los pacientes tratados con este fármaco tienen

menores niveles de glucosa en ayunas. El efecto antitrombótico se ha demostrado *in vitro*, habiéndose propuesto también que este fármaco inhibe la activación plaquetaria inducida por la exposición a anticuerpos antifosfolípido. El efecto cardioprotector se atribuye a que la hidroxiclороquina interfiere con las vías de señalización TLR7 y TLR9. Estas vías producen un incremento de la expresión de IFN  $\alpha$ , el cual está implicado en la disfunción de las células endoteliales y en la disrupción de los procesos de reparación vascular.

### 3.8.3. Micofenolato mofetilo (MMF)

El MMF tiene efectos antiaterogénicos. En modelos animales se ha demostrado que inhibe la NADPH oxidasa, reduciendo así el estrés oxidativo (Bravo et al. 2007). En pacientes con estenosis carotídea el tratamiento con MMF durante 2 semanas redujo la expresión de genes inflamatorios y el número de células T activadas, además de aumentar las células T reguladoras en las placas de ateroma. En un pequeño estudio prospectivo se vio que el tratamiento con MMF e hidroxiclороquina, pero no con azatioprina, favorecía la conversión de HDL proinflamatorias a una forma más normal, antiinflamatoria. Sin embargo, en otro estudio longitudinal en pacientes con LES, el tratamiento con MMF no se asoció con una reducción del espesor GIM ni de la calcificación arterial coronaria (Kiani et al. 2012).

### 3.8.4. Azatioprina

En algunos estudios retrospectivos se documentó que los pacientes con enfermedad cardiovascular habían sido tratados previamente con azatioprina más frecuentemente que aquellos sin enfermedad cardiovascular. Tras los análisis multivariantes, la azatioprina se asoció con eventos cardíacos en el estudio LUMINA (Tolozá et al. 2004) y con aumento del espesor GIM en el ensayo APPLE (Schanberg et al. 2009). Se desconoce si ello se debe a un efecto directo de la azatioprina o a la imposibilidad de la misma para controlar la inflamación.

### 3.8.5. Terapias anti-células B

Si bien no se conoce del todo el papel de las células B en la aterosclerosis, se cree que podrían tener un efecto protector, dado que ciertos subgrupos de células B producen moléculas como la IL10 y anticuerpos anti-LDL oxidadas. Sin embargo, el tratamiento con anti-CD20 ha mostrado reducir el tamaño de la placa en modelos animales (Ait-Oufella et al. 2010). En pacientes con LES el tratamiento con anti-CD20 ha mostrado mejorar el perfil lipídico (Pego-Reigosa et al. 2010), si bien, esto no implica de forma necesaria una reducción en aterosclerosis. Por tanto, esta cuestión permanece sin resolver.

## 3.9. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Los anticuerpos antifosfolípido (aPL) son un grupo de anticuerpos asociados con el desarrollo de trombosis arteriales y venosas (Ruiz-Irastorza et al. 2010a). La asociación de dichos anticuerpos con eventos trombóticos está demostrada tanto en población general como en pacientes con LES.

Diferentes estudios prospectivos han mostrado asociación entre la presencia de anticoagulante lúpico y futuros eventos arteriales y mortalidad (Gustafsson et al. 2009; Bengtsson et al. 2012; Gustafsson et al. 2012). Sin embargo, la asociación de los aPL y la aterosclerosis en pacientes con LES es controvertida.

## 3.10. OTROS AUTOANTICUERPOS

### 3.10.1. Anticuerpos anti-LDL oxidadas

Los anticuerpos IgM anti-LDL oxidadas tienen papel protector frente a aterosclerosis. Sin embargo, las IgG anti-LDL oxidadas aceleran la enfermedad y han mostrado aumentar el riesgo de aterosclerosis en pacientes con LES (Hansson and Hermansson 2011), si bien el mecanismo es desconocido.

### 3.10.2. Anticuerpos anti apolipoproteína A1

Entre el 13 y el 32% de los pacientes con LES tienen anticuerpos circulantes contra la apo A1. Además estos autoanticuerpos se correlacionan con el aumento de la actividad de la enfermedad. Como ya se comentó, la Apo A1 es un componente de las HDL. Por tanto, se cree que estos autoanticuerpos inhiben los efectos ateroprotectores de las partículas HDL y la apo A1. No obstante, se necesitan más estudios para aclarar si realmente estos autoanticuerpos se asocian con el desarrollo y la progresión de aterosclerosis en pacientes con LES (Skaggs et al. 2012).

### 3.11. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

En pacientes con LES, se ha demostrado asociación entre el HLADRB1\*041\*13 y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y eventos vasculares (Lundstrom et al. 2013).

Algunos alelos del gen STAT4 han mostrado ser un factor de fuerte susceptibilidad para LES. Estos alelos de riesgo se asocian con un fenotipo caracterizado por edad temprana, afectación renal y anti-DNAs. Además se han asociado con ictus y con anticuerpos antifosfolípido en los pacientes con LES (Svenungsson et al. 2010). Estos alelos de riesgo del gen STAT4 también se han asociado con el síndrome antifosfolípido primario. Las variantes alélicas del gen de la “manose binding lectin” (MBL) han mostrado asociación con la susceptibilidad para el desarrollo del LES. Se cree que algunos defectos de MBL pueden conllevar un incremento en el riesgo de trombosis, si bien los resultados no son del todo consistentes (Ohlenschlaeger et al. 2004; Troelsen et al. 2010).

Los polimorfismos del gen del receptor Fc IIA se han asociado tanto con LES como con síndrome antifosfolípido. Por su parte, los polimorfismos en el gen de la proteína C reactiva se han encontrado en pacientes con LES con eventos arteriales (Gustafsson and Svenungsson 2013).

---

### 3.12. ALTERACIÓN LIPÍDICA

El perfil lipídico de los pacientes con LES típicamente se caracteriza por niveles normales de colesterol, niveles bajos de LDL, niveles altos de VLDL y triglicéridos y bajos de HDL. Si bien este perfil lipídico se encuentra en pacientes con enfermedad inactiva, es más marcado en aquellos con actividad (Borba and Bonfa 1997). Los niveles bajos de actividad de la lipoproteína-lipasa (LPL) o los anticuerpos anti-LPL, anti-HDL o anti-apoA1 pueden contribuir a los niveles bajos de HDL y altos de triglicéridos. Este perfil lipídico además se ha asociado con inflamación sistémica, con niveles elevados de TNF, MCP1 e IL6 (Asanuma et al. 2006).

#### 3.12.1. HDL proinflamatoria

Si bien la molécula de HDL tiene, generalmente, actividad antiinflamatoria, previniendo la oxidación de las LDL por los radicales libres de oxígeno y favoreciendo el transporte reverso del colesterol que impedirá la formación de las células espumosas. En la respuesta de fase aguda, parece que mediante la oxidación de la apoA1 (HB et al. 2011), la molécula de HDL puede pasar a un estado proinflamatorio que promueve la oxidación de las LDL. Esta respuesta de fase aguda puede cronificarse, representando así un mecanismo de disfunción de las HDL. Se ha visto que en muchas mujeres con LES la función HDL es proinflamatoria. Se ha descrito que más del 85% de mujeres con LES con placas carotídeas tenían HDL proinflamatoria comparado con el 40% de las mujeres con LES sin placa (McMahon et al. 2006). Algunos estudios han asociado asimismo la presencia de HDL proinflamatoria con enfermedad arterial coronaria.

#### 3.12.2. Oxidación de LDL

Alrededor de la mitad de los pacientes con LES presentan anticuerpos frente a las anti-LDL oxidadas, los cuales se han asociado con la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, esta asociación está debatida, al no haber sido confirmada en estudios posteriores (Gustafsson and Svenungsson 2013).

### **3.13. ESTRÉS OXIDATIVO**

Se ha demostrado un incremento en el estrés oxidativo en pacientes con LES, que es a menudo independiente de la actividad de la enfermedad. Se necesitan más estudios para determinar la contribución del estrés oxidativo a la aterosclerosis (Avalos et al. 2007).

### **3.14. HOMOCISTEÍNA**

La homocisteína es tóxica para las células endoteliales, tiene efecto protrombótico, disminuye la disponibilidad de NO y estimula la formación de células espumosas, todo lo cual contribuye a un efecto proaterogénico. En la población general la hiperhomocisteinemia se ha asociado con la aterosclerosis. Sin embargo, esto no se ha confirmado en pacientes con LES. Algunos estudios han sugerido que los niveles elevados de homocisteína en pacientes con LES se correlacionan con la aterosclerosis subclínica, pero esto no se ha encontrado en estudios confirmatorios (Skaggs et al. 2012).

### **3.15. CISTATINA C**

La cistatina C es un inhibidor reversible de las cisteín-proteinasas que se produce en la mayoría de las células. Es un marcador de función renal, pero se ha visto también asociación entre inflamación sistémica y niveles de cistatina C. En la población general es un marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular y mortalidad. En LES, la cistatina C ha demostrado ser un factor predictor de mortalidad por todas las causas y de mortalidad cardiovascular (Gustafsson et al. 2012), independiente de la función renal y de otros marcadores de inflamación. Por el contrario, un estudio reciente ha mostrado

---

que los pacientes con LES tienen niveles más altos de cistatina c que la población general, y que dichos niveles se asocian con la inflamación sistémica, pero no con la aterosclerosis (Lertnawapan et al. 2012).

### **3.16. ADIPOCINAS**

Las adipocinas son hormonas producidas por el tejido adiposo que regulan el metabolismo y la homeostasis energética. Entre ellas destaca la leptina, responsable de la supresión del apetito y que se ha propuesto como implicada en la progresión de la aterosclerosis. Se han demostrado niveles elevados de leptina en pacientes con LES, siendo más altos en pacientes con placas carotídeas que en los que no las presentan (McMahon et al. 2011).

La adiponectina es otra adipocina que se asocia con una masa de tejido adiposo baja y con bajo riesgo de aterosclerosis y de síndrome metabólico. En cuanto a la relación entre adiponectina y LES, los resultados son contradictorios, habiéndose relacionado con placa carotídea en un estudio, pero sin haber hallado relación con calcificación coronaria en otro (Skaggs et al. 2012).

### **3.17. SÍNDROME METABÓLICO- RESISTENCIA INSULÍNICA**

#### **3.17.1. Definición**

El síndrome metabólico comprende un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que incluye obesidad central, dislipemia, hipertensión y alteración del metabolismo glucémico. Es un factor predictor independiente de mortalidad y morbilidad cardiovascular. Además se asocia con la inflamación.

Desde su primera descripción se han propuesto diversos criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico. Los más empleados han sido los criterios de la World Health Organization (WHO) (Alberti and Zimmet 1998) y del National Cholesterol Education Program (NCEP) (2001).

Recientemente se han propuesto unos criterios de consenso firmados por la International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; la American Heart Association; la World Heart Federation; la International Atherosclerosis Society, la International Association for the Study of Obesity (Alberti et al. 2009). Así, para el diagnóstico del síndrome metabólico se deben cumplir tres de los cinco criterios que se exponen a continuación:

- Aumento del perímetro abdominal (punto de corte establecido para cada población).
- Niveles elevados de triglicéridos (o tratamiento para la hipertrigliceridemia)  $>1.7$  mmol/l.
- Niveles bajos de HDL colesterol (o tratamiento para la hipercolesterolemia)  $< 1.0$  mmol/l en varones y  $< 1.3$  mmol/l en mujeres.
- Hipertensión arterial (o tratamiento para la misma)  $> 130/85$  mmHg.
- Aumento de la glucemia en ayunas (o tratamiento para diabetes)  $> 5.6$  mmol/l.

### 3.17.2. Epidemiología de Síndrome Metabólico en LES

Varios estudios han mostrado una elevada prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con LES. Las cifras varían en función de las poblaciones estudiadas y los grupos de edad. En un estudio estadounidense encontraron una prevalencia de síndrome metabólico del 32% y del 11% en pacientes con LES y en controles, respectivamente, según los criterios de la OMS. La prevalencia de acuerdo a los criterios NCEP fue, respectivamente, del 29% y del 20% (Chung et al. 2007). En general, las prevalencias de síndrome metabólico en el LES han variado entre el 18 y el 30% (Parker and Bruce 2013), siendo en el caso del estudio llevado a cabo por el grupo SLICC del 32%.

---

Entre los distintos factores que definen el síndrome metabólico, la hipertensión es el más común entre los pacientes con LES y la obesidad central el referido con menor frecuencia (Parker and Bruce 2013).

### 3.17.3. Factores asociados con el síndrome metabólico en LES

Los factores asociados con la presencia de síndrome metabólico varían ligeramente entre las series. El estudio de Sabio et al (Sabio et al. 2008) encontró relación con un mayor daño (según el índice SLICC) y los valores elevados de VSG y PCR, mientras que la administración de hidroxicloroquina representó una asociación negativa, lo cual se confirmó en un estudio posterior (Bellomio et al. 2009). No se encontró asociación del síndrome metabólico con los valores de actividad según SLEDAI, ni con la dosis de esteroides.

Algunos estudios posteriores sí señalaron relación entre la dosis de esteroides acumulada y la presencia de síndrome metabólico. Un estudio inglés que incluyó 200 mujeres con LES encontró asociación con la edad avanzada, la duración de la enfermedad, bajos niveles de C3 y el uso de esteroides en alguna ocasión (Parker et al. 2011). En el estudio estadounidense se encontró que la presencia de síndrome metabólico se relacionaba con concentraciones elevadas de PCR. En el caso de la definición de la NCEP, además se relacionaba con niveles altos de homocisteína, lipoproteína (a) y colesterol. No se encontró relación con la actividad del LES, ni con los índices de daño (Chung et al. 2007).

### 3.17.4. Resistencia insulínica

La asociación entre aterosclerosis e inflamación crónica puede deberse en parte a la resistencia insulínica.

La resistencia insulínica es una alteración consistente en la disminución de la respuesta a la insulina de los tejidos habitualmente insulinosensibles como el músculo, hígado, tejido adiposo o el endotelio. Se asocia fuertemente con el síndrome

metabólico y en algunos sistemas de clasificación era requisito para el diagnóstico del mismo.

La insulina no solo se relaciona con el metabolismo de los glúcidos, también tiene efectos antiinflamatorios. La insulina suprime varios factores de transcripción proinflamatorios; por tanto, las alteraciones en la acción de la insulina debido a insulina-resistencia daría lugar a la activación de estos factores de transcripción proinflamatorios y por tanto a un aumento en la expresión de dichos genes(Escarcega et al. 2006).

La obesidad promueve un estado de bajo grado de inflamación y un estado de insulina-resistencia. Se ha visto que la pérdida de peso (por dieta) conlleva reducción en los niveles circulantes de IL6, PCR, PAI-1 (inhibidor del plasminógeno), TNF, receptor soluble de TNF, P-selectina, ICAM1, VCAM1 e IL 8 (Nicoletti et al. 2003). Por otra parte, la reducción de peso por liposucción ha demostrado reducir los niveles de PCR, IL6 IL8 y TNF (Giugliano et al. 2004).

### **Resistencia insulínica en LES**

Varios estudios han mostrado que los pacientes con LES tienen mayores niveles de insulina en ayunas, menor sensibilidad insulínica y mayor actividad secretora de las células beta. Se ha encontrado que los niveles de insulina en ayunas se correlacionan con medidas de adiposidad, menores niveles de HDL y aumento de LDL. No se encontró correlación con el SLEDAI, ni con el uso de corticoides (El Magadmi et al. 2004). Estudios posteriores encontraron mayor resistencia insulínica en pacientes con LES, asociándose ésta con mayor índice de masa corporal (IMC) y VSG, pero no con el SLEDAI, la PCR, el TNF $\alpha$  o el uso de corticoides (Chung et al. 2008).

Se cree, por tanto, que la hiperinsulinemia y la resistencia insulínica pueden jugar un papel en la aterogénesis del LES.

---

**Resistencia insulínica, inflamación y enfermedad cardiovascular** (Parker and Bruce 2013; Chung et al. 2008)

La resistencia insulínica provoca niveles más altos de glucosa plasmática y acumulación de lípidos y ácidos grasos libres (Shulman 2000). La adiposidad central se asocia con niveles altos de TNF $\alpha$  (Kern et al. 2001), el cual induce insulina-resistencia en modelos animales.

Además el TNF reduce la síntesis de colágeno y aumenta la actividad de las metaloproteinasas, pudiendo dar lugar a la ruptura de la placa. Otras acciones atribuidas al TNF son la activación de células endoteliales y células musculares lisas, lo cual induce la producción de moléculas de adhesión y citocinas, resultando en acúmulo de células inflamatorias y espumosas.

La adiposidad visceral además se asocia con niveles elevados de IL6, que inhibe la transducción de señal de la insulina en el hígado. La IL6 se especula que juega un papel en la enfermedad coronaria a través de mecanismos metabólicos, endoteliales y procoagulantes. Entre ellos, la IL6 reduce la actividad lipoproteína-lipasa, lo cual se traduce en un aumento de la captación de lípidos por los macrófagos. Los niveles circulantes de IL6 estimulan el eje hipotálamo-hipofisario lo cual se relaciona con obesidad central, hipertensión y resistencia a insulina. La IL6 además estimula la liberación de PCR.

Los niveles elevados de PCR se asocian con obesidad y con aumento de riesgo cardiovascular, además de con insulina-resistencia, diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, tabaquismo y dislipemia.

PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1) es una proteína relacionada con la hemostasia que se encuentra elevada en estados inflamatorios y en la obesidad, así como en el síndrome metabólico y que tiende a promover un estado procoagulante.

La producción de estas citocinas proinflamatorias se ve favorecida por el aumento del tejido adiposo visceral y favorece el riesgo CV.

Los niveles de TNF están aumentados como consecuencia de la actividad del LES y promueve el aumento de la resistencia insulínica en estos pacientes.

La adiponectina aumenta la sensibilidad periférica a la insulina y sus niveles se reducen a medida que aumenta la adiposidad. Los estudios de pacientes con LES han demostrado niveles más altos de adiponectina, que pueden estar influidos en parte a la alteración renal y por el efecto antiinflamatorio de la adiponectina. A pesar de eso, la relación inversa entre adiponectina y síndrome metabólico se mantiene en los pacientes con LES. Se ha visto que el tratamiento con micofenolato mofetilo aumenta la adiponectina sérica, sugiriendo una influencia beneficiosa sobre el riesgo cardiovascular.

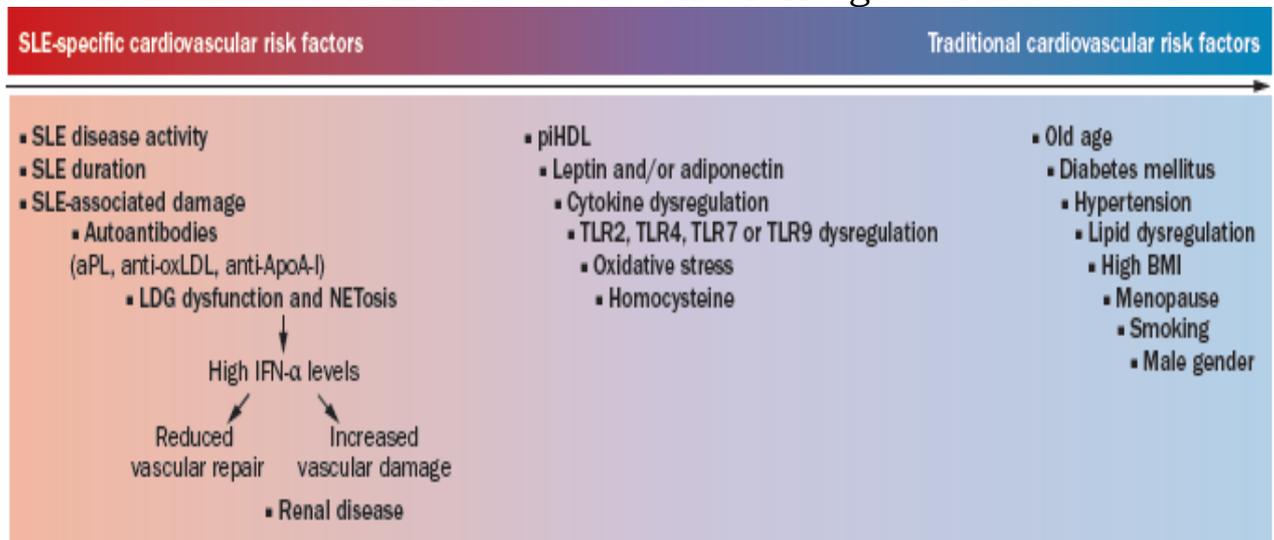


Figura 6. Factores implicados en la aterogénesis del LES. Tomada de (Skaggs et al. 2012),

## **II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



---

## 1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Se ha sugerido que los pacientes con LES presentan mayor riesgo de enfermedad CV prematura que la población general, probablemente en relación con procesos de aterosclerosis acelerada que también se han propuesto en otras enfermedades autoinmunes. Este proceso de aterosclerosis puede detectarse en fase subclínica a través de la ultrasonografía de las carótidas que permite valorar el engrosamiento de la pared y la presencia de placas de ateroma. Se propone que la disfunción endotelial supone una fase más precoz en el desarrollo de arteriosclerosis, y que se encuentra alterada en pacientes con LES. Existen marcadores analíticos que nos indican de forma indirecta esta disfunción a nivel endotelial. Sin embargo, este aumento del riesgo CV, no se justifica exclusivamente por los factores de riesgo clásicos. Existen, por tanto, otros marcadores tales como citocinas, adipocinas y otros marcadores de inflamación que junto con determinadas manifestaciones de la enfermedad y con los tratamientos recibidos contribuyen a explicar este aumento de riesgo.

Nuestra hipótesis parte de que el aumento de riesgo CV puede detectarse a través de la ecografía carotídea y dicho incremento de riesgo se podría correlacionar con biomarcadores sanguíneos de activación endotelial tales como moléculas de adhesión, así como con citocinas proinflamatorias y adipocinas detectables en sangre periférica. Estos datos analizados de forma conjunta, nos podrían ayudar a una mejor estratificación del riesgo CV que presenta un determinado paciente con LES.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que buena parte de la información sobre LES y enfermedad CV proviene de estudios en otras poblaciones, sobre todo norteamericanas. Dado el carácter multifactorial del LES y la aterosclerosis, procesos influidos por la etnia y otros factores genéticos, además de los hábitos de vida y otros factores ambientales, resulta incierto hasta qué punto esos datos son extrapolables a nuestra población española de pacientes con LES.

## **2. OBJETIVOS**

Sobre la base de las incertidumbres y la hipótesis que acabamos de comentar, el objetivo general de este estudio fue determinar la frecuencia y los mecanismos implicados en el desarrollo de aterosclerosis subclínica en los pacientes con LES de nuestro entorno.

Los objetivos específicos fueron:

1. Determinar las características epidemiológicas de una cohorte de pacientes con LES de nuestro medio. En particular, evaluar la frecuencia de factores de riesgo CV clásicos en la cohorte de pacientes y compararla con la de la población control.
2. Confirmar el aumento de prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con LES, respecto a la población control.
3. Determinar la prevalencia de aterosclerosis subclínica determinada mediante ecografía de carótida en pacientes con LES y compararla con la población control y con la de otra enfermedad autoinmune, como la artritis reumatoide.
4. Evaluar los factores clínicos y analíticos asociados con el desarrollo de aterosclerosis subclínica en pacientes con LES, incluyendo factores clásicos, marcadores de activación endotelial, adipocinas y longitud telomérica.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **1. PACIENTES Y CONTROLES**

### **1.1 PACIENTES**

Los pacientes se reclutaron de forma aleatoria entre los atendidos en consultas de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Éste es un hospital terciario que atiende a una población principalmente urbana de aproximadamente 350.000 habitantes.

Todos ellos cumplían los criterios diagnósticos de LES eritematoso sistémico, tanto de acuerdo con los criterios SLICC 2012 como con los criterios ACR 1997.

Los pacientes reclutados cumplían los criterios de inclusión definidos previamente y no presentaban ningún criterio de exclusión.

Todos los participantes recibieron un documento que incluía información sobre el objetivo del estudio, los procedimientos llevados a cabo durante el mismo, así como información acerca de la confidencialidad de los datos y una copia del consentimiento informado (Anexo 1). Este documento de información al paciente había sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación de Cantabria previamente al inicio del estudio.

#### Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años
- Raza caucásica
- Diagnóstico de LES, establecido por un reumatólogo, de acuerdo con los criterios vigentes del American Collage of Rheumatology y del Systemic Lupus International Collaborating Club

#### Criterios de exclusión

- Embarazo

- Coexistencia de otras patologías inflamatorias que puedan interferir en los resultados.
- Negativa a participar en el estudio

## **1.2. GRUPOS DE COMPARACIÓN**

### 1.2.1. Controles sin patología inflamatoria o autoinmune

Se seleccionó un grupo control de población de la Comunidad Autónoma de Cantabria, sin evidencia de patología inflamatoria. Estos controles se seleccionaron entre voluntarios y otros pacientes atendidos en la consulta de Reumatología por patologías no inflamatorias ni de origen autoinmune (tales como osteoporosis u osteoartrosis). Su rango de edad se ajustó al de los pacientes con LES.

Todos los controles otorgaron el consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio.

### 1.2.2. Pacientes con artritis reumatoide

A efectos de comparación, se analizaron también los datos de una cohorte de pacientes con AR sin eventos cardiovasculares previos. Estos pacientes cumplían los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 (Aletaha et al. 2010) para artritis reumatoide. Su rango de edad y sexo se ajustó al de los pacientes con LES.

## **2. ECOGRAFÍA CAROTÍDEA**

La ecografía carotídea es un método sencillo, fiable, reproducible y de bajo coste que ha demostrado ser útil para determinar la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes sin complicaciones clínicas cardiovasculares, mediante el estudio morfológico del territorio carotídeo (carótida común, bifurcación carotídea y carótida interna) de ambos lados.

---

La accesibilidad de las arterias carótidas permite detectar la presencia de placas de ateroma y cuantificar el grosor de la íntima-media (GIM).

La presencia de placas de ateroma se acepta como un signo definitorio de aterosclerosis y es un factor predictor de enfermedad cardiovascular. Valores elevados de grosor íntima media también han demostrado predecir, si bien de forma menos “contundente”, enfermedad CV (Gustafsson and Svenungsson 2013).

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que el GIM de la carótida común y la presencia de placas de ateroma, éstas últimas más frecuentes en segmentos más distales, medidas por ecografía, se correlacionan con los factores clásicos de riesgo cardiovascular (Bots et al. 2003), (Mannami et al. 1997). Además, valores del GIM mayores de 0,90 mm son predictores de futuros eventos cardiovasculares en la población general y en pacientes con Artritis Reumatoide (AR)(Gonzalez-Juanatey et al. 2009;Gonzalez-Juanatey et al. 2009) y en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la psoriasis y la artritis psoriásica (Gonzalez-Juanatey et al. 2007) independientemente de la existencia de factores clásicos de riesgo CV.

Se realizó un estudio ecográfico de alta resolución de ambas arterias carótidas mediante un transductor lineal de alta frecuencia, tanto en pacientes como en controles, con un ecógrafo MyLab 70 (Esaote; Genoa, Italy), equipado con una sonda lineal de 7-12 MHz.

El espesor íntima media se midió con un software automatizado de radiofrecuencia-Quality Intima Media Thickness in real-time (QGIM, Esaote, Maastricht, Holland) integrado en el ecógrafo descrito.

Se exploró el territorio carotídeo de forma estandarizada con el participante en posición supina y el cuello extendido y ligeramente girado en dirección contralateral al lado estudiado. Todas las mediciones se realizaron, mediante imágenes longitudinales y transversales de la arteria, utilizándose la aplicación de zoom focalizado al segmento medido.

## **2.1. PLACAS ATEROSCLEROSAS**

Se definió la presencia de placa carotídea de acuerdo al consenso Mannheim:

Estructura focal en la pared de la arteria que hace protrusión en la luz arterial que presenta

- 1,5 mm (entre interfase media-adventicia e interfase íntima-lumen)

ó

- estrechamiento brusco de luz arterial (> 0,5 mm)

ó

- aumento de grosor íntima-media (GIM) > 50% de los valores de GIM circundantes

## **2.2. GROSOR ÍNTIMA-MEDIA**

La exploración mediante ecografía de la pared arterial muestra dos líneas ecogénicas que se corresponden histológicamente con las interfases luz-íntima y media-adventicia.

La distancia entre esas dos líneas ecogénicas representa el grosor combinado de las capas íntima y media (espesor IM) de la pared arterial.

La medición del GIM se realizó de acuerdo con las recomendaciones para estudios científicos. El espesor IM se recogió en la arteria carótida común (ACC), a una distancia de 1 cm por debajo del bulbo carotídeo, en la pared posterior del vaso. El software empleado realiza mediciones del espesor en múltiples puntos a lo largo de un segmento de 1 cm, obteniéndose de forma automática la media de los distintos puntos medidos.

-----

Todas las mediciones se realizaron en la misma fase del ciclo cardiaco, al final de la diástole. En cada caso se realizaron 3 mediciones en cada lado y el resultado definitivo se expresa como el valor medio del espesor IM (*“mean common”*), o media aritmética de las 3 mediciones.

Los resultados se recogieron de manera estandarizada (ver anexo 2)

### **3. VARIABLES CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS GENERALES**

Se realizó una entrevista clínica a todos los participantes para la recogida de todos los parámetros incluidos en el estudio (Anexo 2). Se recogieron las siguientes variables:

-Edad y sexo

-Factores de riesgo cardiovascular tradicionales

- Tabaco: consumo actual o pasado.
- Alcohol
- HTA: Tensión sistólica igual o superior a 140 mm Hg y/o tensión diastólica igual o superior a 90 mm Hg o medicación antihipertensiva.
- Diabetes mellitus (criterios de acuerdo a la ADA):
  - HbA1c  $\geq 6.5\%$ \*
  - Glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl (ayunas definido como al menos 8 horas)\*
  - Glucemia en cualquier momento  $\geq 200$  mg/dl junto con síntomas clásicos de hiperglucemia
  - Glucemia  $\geq 200$  mg/dL a las 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa de 75 gramos.\*

\* Estos resultados deben ser confirmados con una segunda determinación.

- Dislipemia: definida como colesterol >200 mg/dL o triglicéridos > 200 mg/dL o tratamiento para la misma.
- Antecedentes familiares de enfermedad CV precoz (varones <55 años, mujeres < 65 años).
- Historia personal de eventos cardiovasculares

Además durante la entrevista se determinaron la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, la talla, el peso y el perímetro abdominal.

Se calculó el índice de masa corporal (IMC), según la siguiente fórmula.

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla (m)}^2$$

#### **4. VARIABLES RELACIONADAS CON EL LES**

- Edad al diagnóstico de LES
- Tiempo desde el diagnóstico hasta el momento actual
- Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes
- Manifestaciones clínicas previas referidas por el paciente o recogidas en la historia clínica:
  - Articulares: artralgias de perfil inflamatorio acompañadas de rigidez matinal o artritis
  - Cutánea: lesiones cutáneas, úlceras orales, fotosensibilidad, alopecia
  - Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia
  - Afectación renal: alteraciones en el sedimento urinario o en la función renal con biopsia confirmatoria o sin otra causa que lo explique.

- Afectación neurológica: todas las manifestaciones neurológicas incluidas en los criterios SLICC 2012.
  - Vasculitis: documentada histológicamente
  - Alteraciones inmunológicas: anticuerpos antinucleares o cualquiera de sus especificidades, anticuerpos antifosfolípidos o descenso en los niveles de complemento.
  - Otras: Fenómeno de Raynaud, serositis
- Fecha del último brote: expresado en años
  - Manifestaciones durante el último brote
  - Evaluación de la actividad de la enfermedad, a través de la escala SLEDAI (systemic lupus erythematosus disease activity index)

Se evalúan distintas manifestaciones clínicas, cada una de las cuales tiene un “peso” determinado. Para que estas variables puntúen en la escala, deben estar presentes en el momento de la visita o en los 10 días anteriores.

La puntuación total es un sumatorio que va de 0 a 105.

Un paciente se considera activo cuando la puntuación es superior a 10.

Gladman y cols. (Gladman et al. 1992) han descrito los cambios que tienen relevancia clínica

Recaída: aumento de más de 3 puntos

Mejoría: reducción de más de 3 puntos

Persistencia de actividad: aumentos o disminuciones de 1 a 3 puntos

Remisión: 0 puntos.

Tabla 3. Índice SLEDAI

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir l. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granuloso.
4		Hematuria	>5 hematies/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> .
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm <sup>3</sup> . Excluir fármacos.
<b>PUNTUACION TOTAL</b>		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

- Evaluación del daño de la enfermedad, a través de la escala SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American Collage of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. Se valoran diversos ítems agrupados en 9 órganos o sistemas.

Se considera daño a aquellos cambios irreversibles, no relacionados con la actividad inflamatoria, ocurridos desde el diagnóstico de LES, verificados por la valoración clínica y presentes al menos durante 6 meses, a menos que fueran secundarios a otro proceso. Los episodios repetidos deben ocurrir con intervalo de al menos 6 meses para puntuar 2. La puntuación total es un sumatorio.

Tabla 4. Índice SLICC

Item	Score	Puntuación
<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 requiriesen 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 medido o calculado <50%	1	
Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1	
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis O trasplante)	3	
<b>Pulmonar</b>		
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
Pulmón encogido (Rx)	1	
Fibrosis pleural (Rx)	1	
Infarto pulmonar (Rx)	1	
Resección por causa distinta de neoplasia	1	
<b>Cardiovascular</b>		
Angina o <i>bypass</i> coronarios	1	
Infarto de miocardio (score 2 si >1)	1(2)	
<b>Miocardopatía (disfunción ventricular)</b>		
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	

Tabla 4. Índice SLICC (continuación)

ITEM		PUNTUACIÓN
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
<b>Sistema vascular periférico</b>		
Claudicación durante 6 meses	1	
Ulceración con pérdida de partes blandas	1	
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Score 2 si >1 localización	1(2)	
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso)	1	
<b>Gastrointestinal</b>		
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1(2)	
Insuficiencia mesentérica	1	
Peritonitis crónica	1	
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
<b>Musculoesquelético</b>		
Atrofia muscular o debilidad	1	
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1(2)	
<b>Cutáneo</b>		
Alopecia crónica cicatricial	1	
Cicatrices extensas	1	
Ulceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1	
Fallo gonadal prematuro	1	
Diabetes (índistintamente del tratamiento)	1	
Malignidad (excluyendo displasia) score 2 si >1	1(2)	
<b>Total</b>		

## 5. ESTUDIOS ANALÍTICOS

A todos los participantes del estudio, se les realizó una extracción de muestras de sangre periférica. Todas las extracciones se realizaron entre las 8:00 y las 9:00 horas con el paciente en ayunas.

Parte de las muestras fueron separadas para la determinación de parámetros bioquímicos (proteína C reactiva, homocisteína,

apolipoproteína B, apolipoproteína A, perfil lipídico que incluyó colesterol total, LDL y HDL colesterol, triglicéridos y Lipoproteína (a) y hematológicos (hemograma con recuento diferencial y velocidad de sedimentación globular). Dichas determinaciones se realizaron en el laboratorio del hospital.

Otra parte se centrifugó a 3500 revoluciones durante 10 minutos y posteriormente una parte fue congelada a  $-20^{\circ}\text{C}$  y otras a  $-80^{\circ}\text{C}$  para futuras determinaciones y estudio de marcadores genéticos

## **5.1. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

### 5.1.1. Parámetros convencionales

Se realizaron las siguientes determinaciones con las técnicas que se exponen a continuación.

Proteína C-reactiva (PCR): cuantificada por inmunoturbidimetría (Behring Nephelometer Analyzer II, Behring Diagnostics, Marburg, Germany) usando métodos ultrasensibles.

Perfil lipídico, glucosa y otros parámetros bioquímicos rutinarios: mediante autoanalizador, por colorimetría enzimática (ADVIA 2400 Chemistry System from Siemens; Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA USA), usando los reactantes provistos por Siemens.

Velocidad de sedimentación globular: Westergren.

### 5.1.2. Insulina y resistencia a insulina

El método para la determinación cuantitativa de la insulina es un ensayo inmunológico de tipo sandwich basado en el principio de la quimioluminiscencia (CLIA), automatizado en un LIAISON XL de DiaSorin (DiaSorin S.p.A., Saluggia (Vercelli), Italia). Sensibilidad del ensayo:  $0,23\ \mu\text{UI/mL}$ . Reproducibilidad intraensayo 3,18%, interensayo 6,1%. Especificidad: 100% insulina porcina; 74 % insulina bovina; 2,9% IGF-1. No existe reacción cruzada con proinsulina, glucagón y péptido-C.

---

Para calcular la resistencia insulínica se emplearon los índices HOMA (homeostasis model assessment) y QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index), relacionando los valores de insulinemia y glucemia en ayunas (Matthews et al. 1985).

El índice HOMA fue calculado según la siguiente fórmula:

$$\text{Insulina (U/mL)} \times \text{Glucemia (mmol/L)} / 22,5$$

El índice QUICKI fue calculado según la siguiente fórmula:

$$1 / [\log \text{ insulina (U/mL)} + \log \text{ glucosa (mg/dL)}]$$

### 5.1.3. Adipocinas y marcadores endoteliales

Se analizaron las siguientes moléculas:

- Molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)
- Molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1)
- E-selectina
- P-selectina
- Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)
- Leptina
- Grelina
- Adiponectina
- Resistina
- Osteoprotegerina (OPG)

Se analizaron utilizando kits de microesferas del sistema Milliplex Map, basando en la tecnología Luminex xMAP, siguiendo las instrucciones del proveedor. Los archivos csv obtenidos fueron analizados con el MasterPlex QT v4.1 (Hitachi

Solutions Ltd., San Bruno, CA). Este sistema permite realizar una variedad de bioensayos en la superficie de perlas plásticas codificadas por fluorescencia (microesferas) que posteriormente son leídas en un analizador por flujo. Estas microesferas de poliestireno (perlas) de 5.6 micrones, cada una internamente teñida/coloreada con una combinación única de tinte rojo e infrarrojo. La combinación de diferentes intensidades de los dos tintes permite la identificación de cada perla por su característica única cuando estimulados por un rayo láser.

El analizador de flujo detecta la fluorescencia de cada microesfera individual por medio de dos láseres y procesadores de señales digitales de alta velocidad. La capacidad de utilizar múltiples microesferas a una sola muestra permite obtener resultados de un elevado número de proteínas o genes detectados en una placa de 96 o 384 pocillos, utilizando muy pequeñas cantidades de volumen.

Cada muestra se analizó por duplicado, obteniéndose como resultado final la media de las dos determinaciones. Dada la necesidad de emplear varias placas para analizar todas las muestras, tres muestras fueron repetidas en todas las placas para valorar la variabilidad interplaca.

## **5.2. ANÁLISIS DE LOS TELÓMEROS**

Se analizó la longitud promedio de los telómeros de los leucocitos de sangre periférica. Los tubos de sangre total, anticoagulada con EDTA, se centrifugaron a 4000 rpm durante 10 minutos, tras lo que se recogió el “buffy coat”.

Para la extracción del DNA se empleó el kit Genomic Prep Mini Spin, siguiendo las instrucciones del proveedor (GE Healthcare, Piscataway, NJ, USA). La cuantificación se llevó a cabo utilizando un método fluorimétrico (Qubit, Invitrogen, Foster City, CA, USA).

La longitud de los telómeros se determinó mediante PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR), con un procedimiento

basado en el descrito inicialmente por Cawthon (Cawthon 2002) y modificado por Wolkowitz (Wolkowitz et al. 2011).

En síntesis, el método se basa en dos reacciones de qPCR, una para la secuencia repetitiva de los telómeros y otra para un gen control que se encuentra en una copia única. Para monitorizar la generación de los amplicones se utilizó Syber Green.

Las secuencias de los cebadores fueron:

-Telómero sentido:

5' CGGTTTGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTT 3'

-Telómero antisentido:

5' GGCTTGCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCT 3'

-B-globina sentido:

5' GCTTCTGACACAACACTGTGTTCACTAGC 3'

-B-globina antisentido:

5' CACCAACTTCATCCACGTTCCACC 3'

Las reacciones de amplificación se llevaron a cabo en pocillos cuadruplicados de placas de 96 pocillos e incluyeron los siguientes reactivos:

	Telómeros	Gen control
ADN	3 ng	3 ng
Cebadores	Fw 0,1 µl Rv 0,9 µl	Fw 0,3 µl Rv 0,5 µl
“SYBRG master mix”	5 µl	5 µl
Agua	1,7 µl	2,2 µl

Para la amplificación se utilizó un termociclador BioRad, con el siguiente programa:

- Telómeros: Incubación 10 minutos a 95°, seguido de 40 ciclos a 95° durante 15 segundos y 54° durante 1 minuto.

- B-globina: incubación 10 minutos a 95°, seguido de 40 ciclos a 95° durante 15 segundos y 58° durante 2 minutos.

Tras la amplificación, se analizaron las curvas de disociación (“melting”) para comprobar la especificidad de los productos amplificados.

Se hizo una estimación relativa de la longitud de los telómeros a partir de los ciclos umbral, es decir, del número de ciclos a partir de los cuales se alcanzaba el umbral de fluorescencia (Ct). Lógicamente, cuanto más abundante es la secuencia diana a amplificar, más bajo es el Ct. Así, para cada muestra se estimó la diferencia entre el Ct del gen control y el Ct de los telómeros:

$$\Delta Ct = Ct_{\text{betaglobina}} - Ct_{\text{telómeros}}$$

En cada reacción de amplificación se procesaron alícuotas de 3 muestras control; se calcularon sus  $\Delta Ct$  y se promediaron. Ese promedio se utilizó para normalizar los  $\Delta Ct$  de las muestras en estudio y limitar así las variaciones inter-ensayo. Por tanto, la expresión final de la longitud relativa de los telómeros se expresó como

$$\Delta \Delta Ct = \Delta Ct_{\text{muestra problema}} - \Delta Ct_{\text{promedio muestras normalización}}$$

Los resultados de los pacientes con LES se compararon con los de un grupo control de edad similar. En cada experimento se incluyeron muestras de LES y de sujetos control para minimizar también así posibles sesgos relacionados con las variaciones entre diferentes experimentos.

## **6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se resumieron las variables usando las técnicas convencionales: frecuencias y porcentajes para las variables categóricas; media, desviación estándar (DE) y rango (o mediana y rango intercuartílico) para las variables continuas.

La distribución de las variables principales se comparó con la curva de distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para el análisis de la significación estadística de las diferencias entre grupos de los datos crudos se utilizaron las técnicas siguientes:  $\chi^2$  para las variables categóricas; t-Student y ANOVA (o U Mann-Whitney y Kruskal-Wallis si no tenían distribución normal) para las continuas. La asociación entre variables continuas se analizó mediante regresión lineal y correlación (de Pearson o de Spearman, según la distribución de las variables). Los análisis ajustados se llevaron a cabo utilizando ANCOVA, regresión lineal múltiple y regresión logística no condicional.

La significación estadística se definió por una "p" inferior a 0,05.

Realizamos los cálculos estadístico usando los paquetes estadístico SPSS y Prism.



## **IV. RESULTADOS**



## 1. CARACTERIZACIÓN DE LA COHORTE GLOBAL

### 1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Se incluyeron 110 pacientes con LES. Existía un gran predominio de mujeres (104; 94,5% de los casos).

La edad media de los pacientes incluidos en el momento del estudio era de 51 años, con una DE de 14 y un rango entre 19 y 85 años.

A continuación se muestra un histograma con la distribución de los grupos de edades.

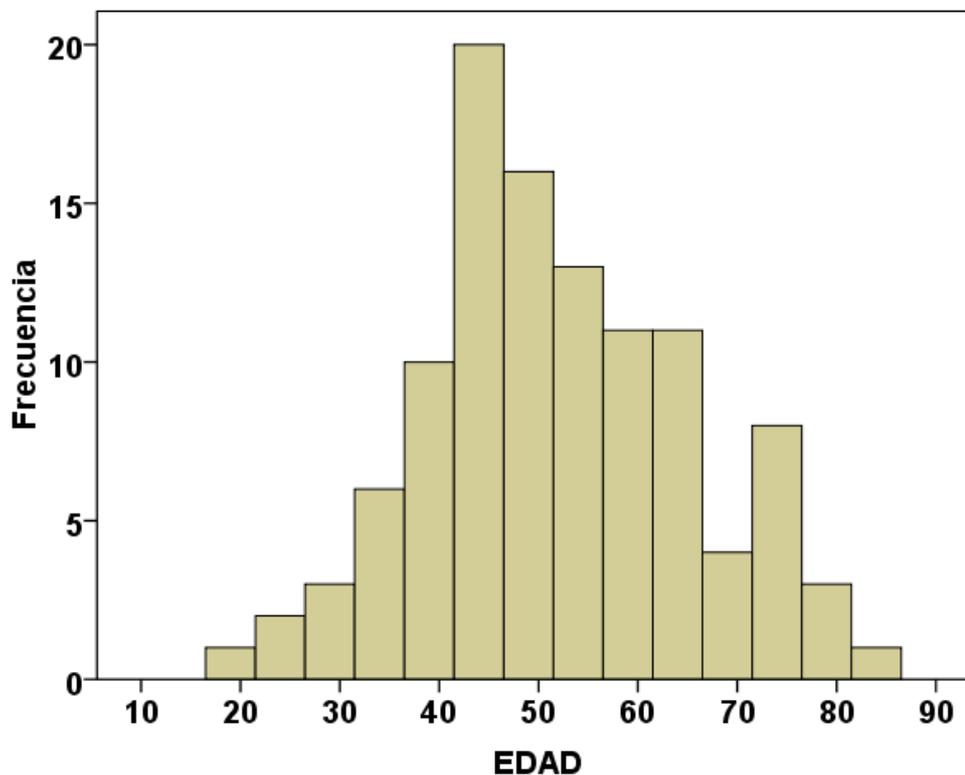


Figura 7. Distribución de edades de los pacientes con LES.

## 1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

La edad al diagnóstico de LES era de  $40 \pm 15$  años [10-79]. El 35 % de los pacientes tenían antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.

Entre las características clínicas destacaban las manifestaciones cutáneas en el 96,3% las clínica articular en el 91,4% de los pacientes, las manifestaciones hematológicas en el 64,5%, afectación renal en el 14% y clínica neurológica en el 8,4% de los pacientes. Las alteraciones inmunológicas estaban presentes en el 100 % de los pacientes.

En cuanto a las escalas de actividad, el valor medio de puntuación en el índice SLEDAI fue de 3, siendo la desviación estándar 4 y el rango entre 0 y 24.

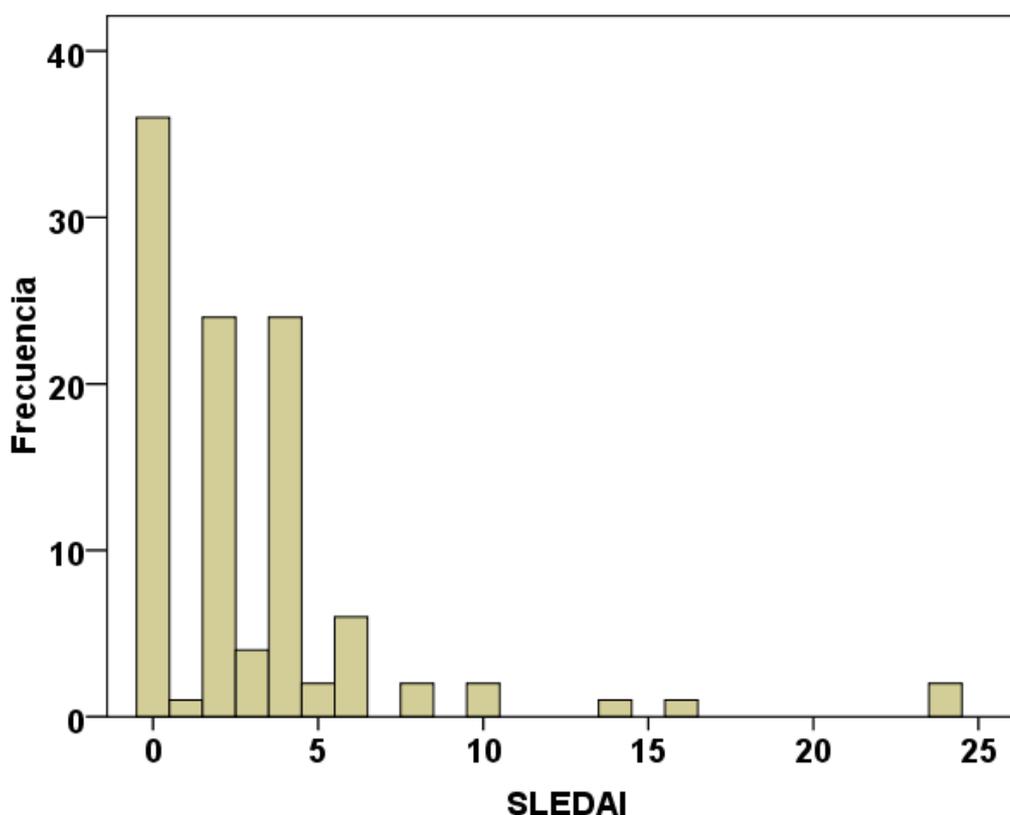


Figura 8. Distribución de las puntuaciones en la escala SLEDAI.

La media de puntuación en la escala de valoración de daño SLICC era de  $1,0 \pm 1,3$  y el rango entre 0 y 5.

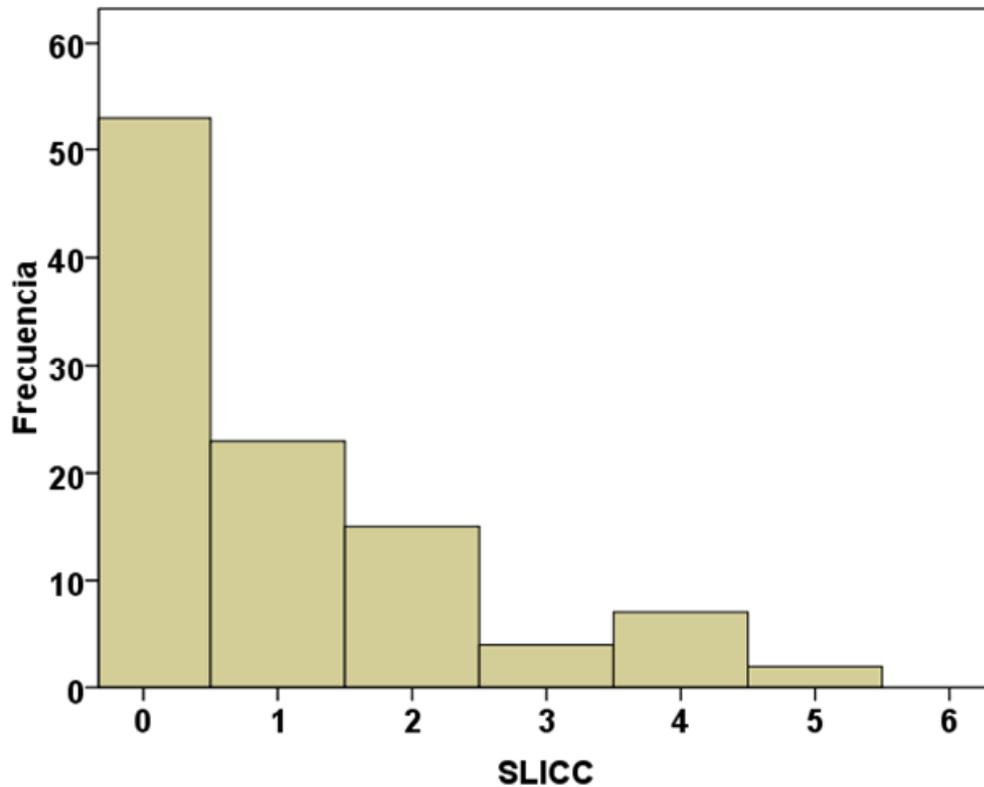


Figura 9. Distribución de las puntuaciones en la escala SLICC.

### 1.3. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS

#### 1.3.1. Lípidos

Los valores lipídicos se resumen en la siguiente tabla.

Cabe destacar que 32 pacientes (30%) tenían valores de colesterol superiores a 200 mg/dl y 4 (4%) pacientes tenían valores por encima de 250 mg/dl. 5 pacientes (5%) tenían valores de triglicéridos por encima de 150 mg/dl.

Tabla 5. Niveles de lípidos. Se incluye media, DE y rango, en las variables no normales se indican los valores de percentil 25 y 75 (rango intercuartílico).

	<b>Media</b>	<b>DE</b> <b>(p25/75)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Valores normales</b>
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	85	48 (56/97)	27	349	30-150
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	186	34	120	333	120-200
<b>HDL-c (mg/dl)</b>	60	16	24	106	40-60
<b>LDL-c (mg/dl)</b>	109	29	37	237	65-130
<b>Apolipoproteína A (mg/dl)</b>	165	26	92	240	115-210
<b>Apolipoproteína B (mg/dl)</b>	82	20	36	159	55-135
<b>Lipoproteína (a) (mg/dl)</b>	25	26 (7/39)	2	116	0-30

### 1.3.2. Vitamina D

El valor medio de 25-hidroxivitamina D en la población estudiada fue de  $20 \pm 10$  ng/ml [4-65].

Se encontraron diferencias en cuanto a los valores de vitamina D según los meses del año, siendo éstas estadísticamente significativas ( $p=0,046$ ).

Al estratificar por los distintos meses del año, se encontraron valores máximos en el mes de Octubre  $32 \pm 16$  ng/ml y valores mínimos en el mes de Diciembre  $14 \pm 7$  ng/ml.

Globalmente, 56 pacientes (51%) tenían valores inferiores a 20 ng/ml.

En el siguiente gráfico se expone la distribución de los valores de vitamina D a lo largo del año.

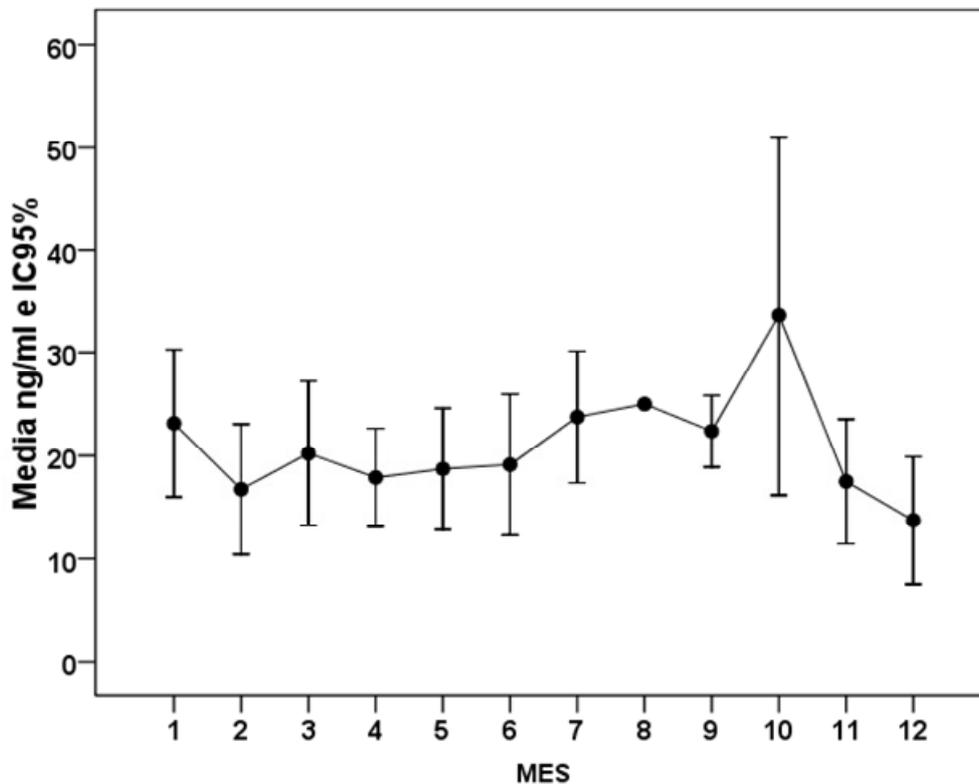


Figura 9. Distribución de los valores de vitamina D a lo largo del año.

No encontramos correlación entre los niveles de vitamina D y las puntuaciones en los índices SLEDAI ni SLICC.

### 1.3.3. Reactantes de fase aguda

En cuanto a los reactantes de fase aguda, la mediana de proteína C reactiva fue de 0,10 mg/dl, siendo el rango intercuartílico 0,10-0,30 mg/dl. En cuanto a la velocidad de sedimentación globular la mediana fue de 11 mm/1<sup>a</sup> hora, siendo el rango intercuartílico de 5-20 mm/1<sup>a</sup> hora en la población estudiada.

### 1.3.4. Parámetros inmunológicos

A nivel inmunológico, los valores medios de complemento C3 y C4 fueron de  $103 \pm 22$  (50-205) mg/dl y  $20 \pm 9$  (5- 46) mg/dl, respectivamente. El valor medio de CH50 fue de  $94 \pm 34$  unidades CAE.

### 1.3.5. Moléculas de adhesión y adipocinas

Los valores medios de las moléculas de adhesión y de las adipocinas estudiadas se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 6. Niveles de moléculas de adhesión y citocinas. Se incluye media, DE y rango, en las variables no normales se indican los valores de percentil 25 y 75 (rango intercuartílico).

	<b>Media</b>	<b>DE (p25/p75)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>ICAM (ng/ml)</b>	59	65 (25,5/63,5)	2	353
<b>VCAM (ng/ml)</b>	734	332 (554/823)	261	2078
<b>E-Selectina (ng/ml)</b>	72	35	16	213
<b>P-Selectina (ng/ml)</b>	39	30 (16/82)	4	134
<b>MCP-1 (pg/ml)</b>	204	178 (99/237)	42	1114
<b>Leptina (µg/ml)</b>	16	20 (4/20)	1	162
<b>Grelina (pg/ml)</b>	44	41 (18/50)	10	237
<b>OPG (pg/ml)</b>	418	175	0	1132
<b>Adiponectina (mg/ml)</b>	88	109	1	320
<b>Resistina (ng/ml)</b>	2	261 (18/42)	36	32

### 1.3.6. Distribución de factores de riesgo cardiovascular (CV)

La distribución de factores de riesgo CV se resume en la siguiente tabla.

El índice de masa corporal medio de los pacientes estudiados era de  $26,5 \pm 5,3$  [17,8-42,3] siendo el perímetro abdominal de  $90 \pm 13$  cm [rango 66-125].

Tabla 7. Distribución de los factores de riesgo CV clásicos.

<b>Variable</b>	<b>Pacientes N (%)</b>
<b>Tabaquismo: fumador actual/ exfumador</b>	25 (23,4)/30 (28)
<b>Hipertensión arterial</b>	31 (29)
<b>Diabetes mellitas</b>	2 (1,9)
<b>Dislipemia</b>	23 (21,5)
<b>Obesidad</b>	22 (20,4)
<b>Sedentarismo</b>	64 (59,8)
<b>Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz</b>	31 (29,2)
<b>Antecedentes personales de evento cardiovascular</b>	7 (6,6)

La presencia de eventos cardiovasculares previos se asoció a factores de riesgo CV clásico tales como la HTA ( $p=0,002$ ) y la dislipemia ( $p=0,038$ ) y ciertas características clínicas como la presencia de manifestaciones vasculíticas ( $p=0,035$ ), neurológicas ( $p=0,001$ ) y una mayor puntuación en el índice SLICC ( $p<0,001$ ). Al analizar la relación entre los eventos previos y la presencia de síndrome metabólico, se encontró que el 42,9% de los pacientes con eventos tenían síndrome metabólico mientras que sólo el 17,4% de los pacientes sin eventos cumplía definiciones de síndrome metabólico. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

### 1.3.7. Síndrome metabólico

La prevalencia de síndrome metabólico fue del 19%.

Al analizar los factores incluidos en la definición de síndrome metabólico, encontramos la siguiente distribución de datos.

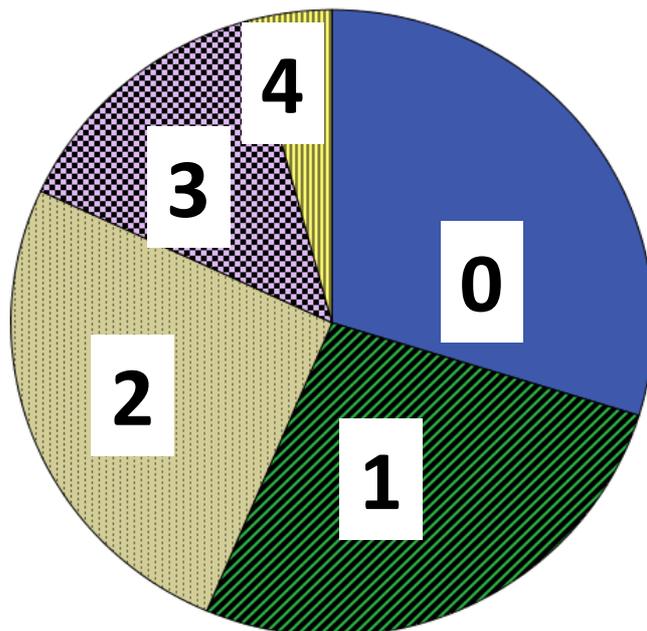


Figura 10. Distribución de los elementos definitorios de síndrome metabólico.

La resistencia insulínica se determinó a través del índice HOMA y la sensibilidad insulínica a través del índice QUICKI. Los valores medios de estos índices fueron de  $1,33 \pm 0,86$  el HOMA y de  $0,35 \pm 0,05$  el QUICKI.

### 1.3.8. Aterosclerosis subclínica

En cuanto a la detección de aterosclerosis subclínica, se demostró la presencia de placas de ateroma en las carótidas de 49 pacientes (45,8%), siendo unilaterales en el 21,5% de los casos y bilaterales en el 24,3% de los pacientes.

---

El valor medio de espesor (grosor) íntima media en los pacientes estudiados era de  $0,661 \pm 0,138$  mm.

## **2. CARACTERÍSTICAS DE LOS HOMBRES**

Los varones suponían sólo un 5% de la población de la cohorte de pacientes con LES. Se describen aquí sus principales características, pero se excluyeron del análisis de los factores asociados con aterosclerosis, dada la estrecha asociación entre sexo masculino y enfermedad CV, lo cual podía interferir en la interpretación de los resultados obtenidos.

### **2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS**

La edad media de los varones era de  $50 \pm 17$  años, con una mediana de edad al diagnóstico de 38 años [rango 16-63 años].

En cuanto a las manifestaciones clínicas, las articulares y las hematológicas estaban presentes en el 83% de los casos y las cutáneas en el 67 % de los pacientes. La afectación renal ocurrió en el 3% de los pacientes y la afectación del sistema nervioso en el 16,7%. Las manifestaciones inmunológicas estaban presentes en el 100% de los varones.

En cuanto a las escalas de actividad el valor medio de puntuación en el índice SLEDAI fue de 1,6, siendo la desviación estándar 2,2 y el rango entre 0 y 4.

La media de puntuación en la escala de valoración de daño, SLICC, fue de  $1,4 \pm 1,3$  y el rango entre 0 y 3.

### **2.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS**

La frecuencia de los diferentes factores clásicos fue: hipertensión 50%, dislipemia 67% y tabaquismo 33%. El 50% de los varones llevaba una vida sedentaria. Ninguno de los varones presentaba diabetes mellitus. En cuanto a la historia familiar y personal de

eventos cardiovasculares, no estaba presente en ninguno de los casos.

### **2.3. ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y SÍNDROME METABÓLICO**

El índice de masa corporal medio de los pacientes estudiados era de  $27,8 \pm 4,6$  [24,2-36,9] siendo el perímetro abdominal de  $101 \pm 9$  cm [rango 93-119]

La prevalencia del síndrome metabólico era del 33 % en el grupo de varones. Al analizar los factores que definen la presencia de síndrome metabólico, el 17 % de los pacientes no presentaban ningún factor definitorio de síndrome metabólico, el 33% presentaban un factor, el 17 % presentaban dos factores y el 33% de los pacientes presentaban tres factores.

### **2.4. ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA**

En cuanto a la detección de aterosclerosis subclínica, se demostró la presencia de placas de ateroma carotídeas en 4 pacientes (67%), siendo bilaterales en todos los casos.

El valor medio de espesor íntima media en los pacientes estudiados era de  $0,645 \pm 0,137$  mm.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la edad y la presencia de placa ( $p= 0,032$ ).

## **3. CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES**

### **3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

Se incluyeron 104 mujeres con una edad media de  $52 \pm 13$  años, con una media de edad al diagnóstico de 40 años (rango 10-79 años). La distribución de edades se resume en la siguiente figura.

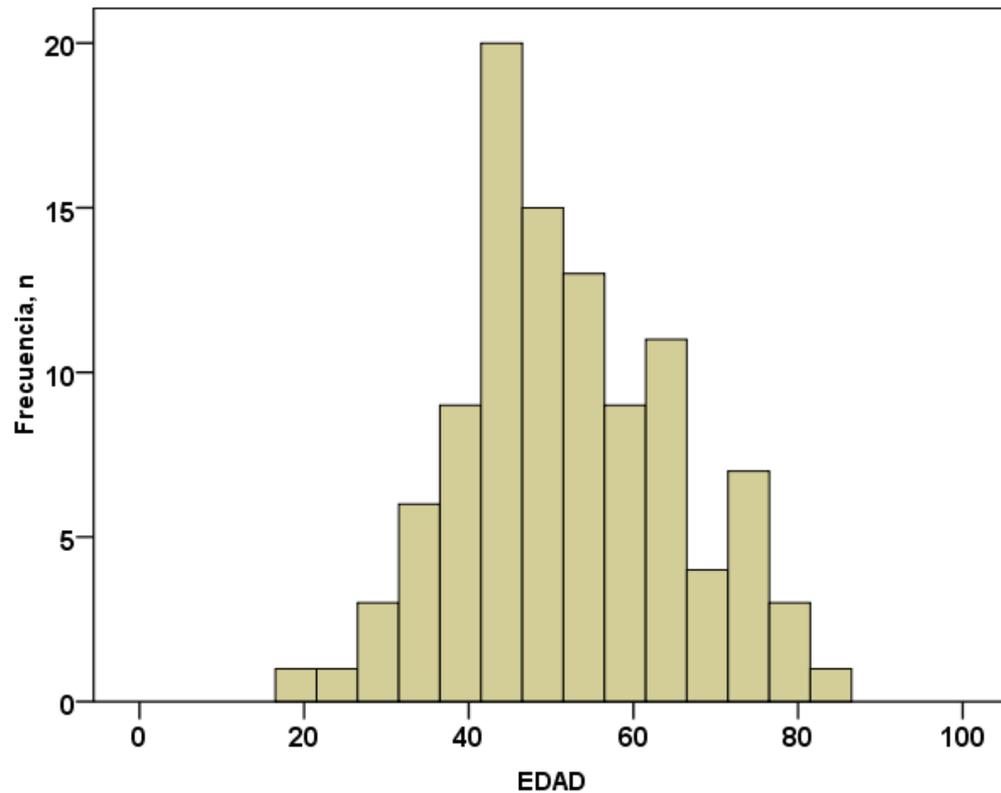


Figura 11. Distribución de edades en las mujeres con LES.

### 3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En cuanto a las manifestaciones clínicas presentadas, el 92% de las pacientes presentaban clínica articular 92%, el 63% manifestaciones hematológicas y el 98% clínica cutánea. La afectación renal estuvo presente en el 13% de los pacientes y la afectación del sistema nervioso en el 8%. Un 5% de las pacientes tenía afectación vascular. Las manifestaciones inmunológicas estaban presentes en el 100% de los casos, observándose positividad para anticuerpos antifosfolípidos el 42% de las mismas.

En cuanto a las escalas de actividad, el valor medio de puntuación en el índice SLEDAI fue de 3,1, siendo la desviación estándar 4,2 y el rango entre 0 y 24.

La media de puntuación en la escala de valoración de daño, SLICC, fue de  $1,0 \pm 1,3$  y el rango entre 0 y 5.

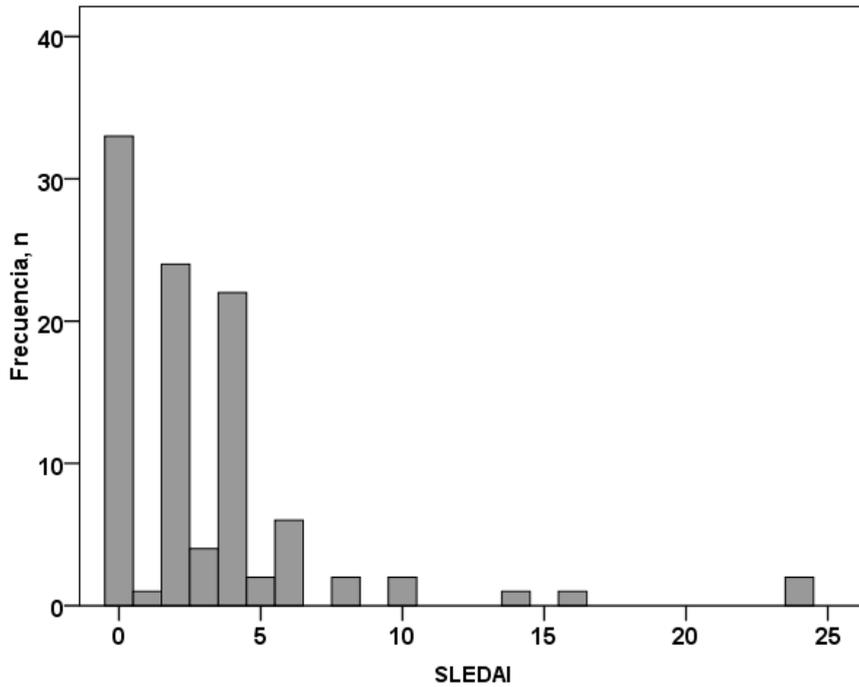


Figura 11. Distribución de las puntuaciones en el índice SLEDAI.

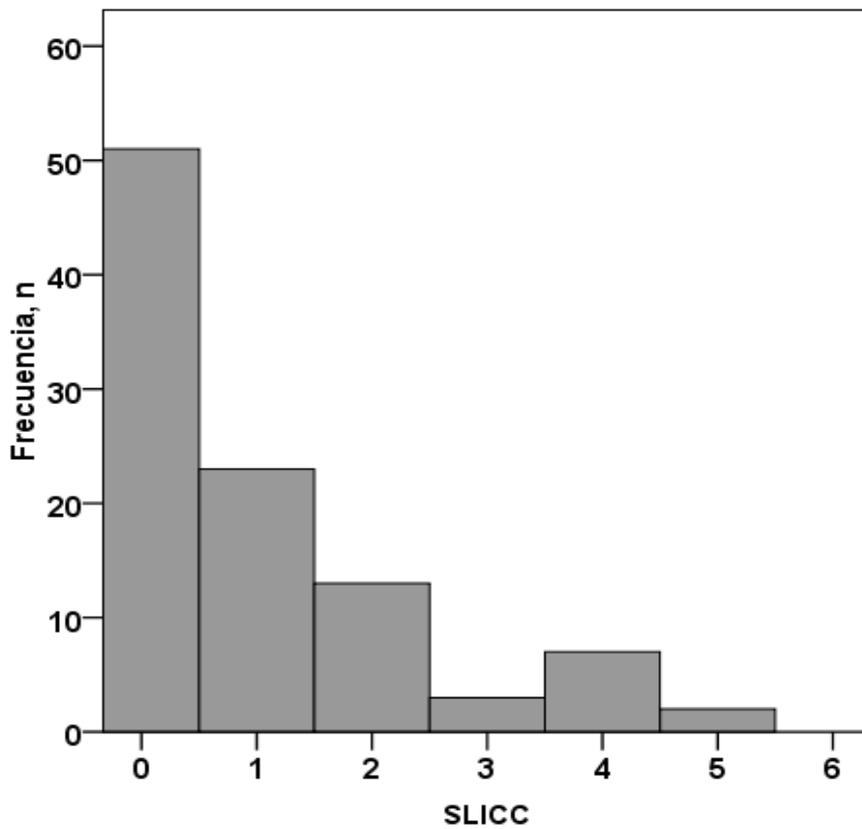


Figura 12. Distribución de las puntuaciones en el índice SLICC.

---

### **3.3. VITAMINA D**

El valor medio de 25-hidroxivitamina D en la población estudiada fue de  $20 \pm 10$  ng/ml (rango 4-65).

### **3.4. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS**

Los factores de riesgo CV clásicos en las mujeres estudiadas se distribuyeron de la siguiente forma: hipertensión 27,7%; dislipemia 18,8%; diabetes 2%; tabaquismo 22,8%, siendo exfumadoras el 26,7%. El 60,4% de las mujeres llevaba una vida sedentaria. En cuanto a la historia familiar y personal de eventos cardiovasculares, estaba presente en el 31% y el 7% de las pacientes respectivamente.

El índice de masa corporal medio de los pacientes estudiados era de  $26,5 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> (rango 17,8 - 42,3). El perímetro abdominal era de  $90,1 \pm 13,1$  cm (rango 66-125).

### **3.5. SÍNDROME METABÓLICO**

La prevalencia del síndrome metabólico fue del 18,1 % en el grupo de mujeres. Al analizar los factores que están incluidos en la definición de síndrome metabólico, el 29,8 % de las pacientes no presentaban ningún factor definitorio de síndrome metabólico, el 26,6% presentaban un factor, el 25,5% dos factores, el 13,8% tres factores y el 4,3% de las mujeres presentaban cuatro de los factores definitorios de síndrome metabólico.

### **3.6. ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA**

En cuanto a la detección de aterosclerosis subclínica, se demostró la presencia de placas de ateroma en las carótidas de 45 mujeres con LES (44,1%), siendo bilaterales en el 21,6 % de los casos.

El valor medio de espesor íntima media en las pacientes estudiadas fue de  $0,662 \pm 0,138$  mm.

### 3.7. LÍPIDOS, MOLÉCULAS DE ADHESIÓN Y ADIPOCINAS

En la siguiente tabla se resumen los valores de lípidos moléculas de adhesión y adipocinas distribuidos por sexos.

Tabla 7. Valores de lípidos, moléculas de adhesión y adipocinas distribuidos por sexos. DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico.

	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
<b>Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)</b>	110,5 (62)	76 (38)
<b>Colesterol (mg/dl), media (DE)</b>	163,2 (41,7)	187,1 (33,4)
<b>HDL-c (mg/dl), media (DE)</b>	47,8(19,0)	60,3 (16,1)
<b>LDL-c (mg/dl),media (DE)</b>	96,3 (28,0)	109,7 (29,2)
<b>Apo A (mg/dl),media (DE)</b>	145,8 (31,5)	166,3 (25,3)
<b>Apo B (mg/dl), media (DE)</b>	75,8 (18,0)	82,3 (20,0)
<b>Lp (a) (mg/dl), mediana (RIC)</b>	22,5 (34)	16 (29)
<b>Leptina (µg/ml), mediana (RIC)</b>	6,5 (7,0)	10,0 (17,3)
<b>Grelina (pg/ml), mediana (RIC)</b>	42,9 (23,4)	27,1 (30,0)
<b>MCP 1 (pg/ml), mediana (RIC)</b>	204,6 (196,5)	161,1 (132,2)
<b>P Selectina (ng/ml), mediana (RIC)</b>	42,3 (26,1)	30,5 (44,3)
<b>E Selectina (ng/ml), media (DE)</b>	68,9 (27,8)	72,2 (35,4)
<b>ICAM (ng/ml), mediana (RIC)</b>	69,0 (113,6)	34,5 (35,5)
<b>VCAM (ng/ml), mediana (RIC)</b>	587,3 (314,4)	647,5 (275,5)
<b>OPG (pg/ml), media (DE)</b>	427,8 (214,5)	418,8 (174,9)
<b>Adiponectina (mg/ml), mediana (RIC)</b>	28,1 (76,5)	40,3 (73,5)
<b>Resistina (ng/ml), mediana (RIC)</b>	-	27,4 (24,3)

#### 4. COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON LES CON LA POBLACIÓN CONTROL

Se incluyeron 115 controles de la población general con una edad media de  $51 \pm 13$  años, de los cuales el 94,8% eran mujeres. La distribución de los factores de riesgo CV clásicos fue la siguiente: hipertensión 20%, dislipemia el 28,7%, diabetes mellitus el 4,3%, tabaquismo en el momento del estudio el 22,6% y exfumadoras el 21,7%. El 12% de los pacientes tenían historia familiar de enfermedad CV prematura. El 0,9% tenían eventos cardiovasculares previos.

La prevalencia de síndrome metabólico en el grupo control fue del 9,2%.

En cuanto a la detección de aterosclerosis subclínica, el 32,7% de los controles presentaban placas carotídeas, siendo bilaterales en el 16,8% de los casos. En cuanto al espesor íntima media carotídeo, la media fue de  $0,613 \pm 0,112$  mm.

Al comparar las características basales de los pacientes con LES frente a los controles, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la frecuencia de antecedentes familiares de enfermedad CV y eventos cardiovasculares previos.

Tabla 8. Comparación de las características demográficas y factores de riesgo cardiovascular clásicos en pacientes con LES y controles.

	<b>LES % (n=110)</b>	<b>Controles % (n=115)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo femenino</b>	94,5	94,8	1,0
<b>Hipertensión arterial</b>	29	20	0,159
<b>Dislipemia</b>	21,5	28,7	0,279
<b>Diabetes mellitus</b>	1,9	4,3	0,448
<b>Tabaquismo</b>			0,489
	<b>Actual</b>	23,4	22,6
	<b>Previo</b>	28	21,7
<b>Antecedentes familiares de enfermedad CV</b>	29,2	12	0,002

La prevalencia del síndrome metabólico fue del 9.2% en la población control frente al 19% en los pacientes con LES, estando estas diferencias en el límite de la significación estadística  $p=0,065$ .

#### 4.1. ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON LES: COMPARACIÓN CON CONTROLES

Los pacientes con LES presentaban mayor frecuencia placas carotídeas, sin embargo, las diferencias entre los dos grupos quedaron en el límite de la significación ( $p=0.073$ ). No encontramos diferencias en cuanto a la frecuencia de bilateralidad de las placas.

Sin embargo, el espesor IM de la carótida fue significativamente mayor en los pacientes con LES.

Tabla 9. Comparación de aterosclerosis subclínica en pacientes con LES y controles.

	<b>LES (n=110)</b>	<b>Controles (n=113)</b>	<b>p</b>
<b>Placas carotídeas, n (%)</b>	49 (45,4)	37(32,7)	0,073
<b>Placas unilaterales, n (%)</b>	23 (21,3)	18 (15,9)	0,154
<b>          bilaterales, n (%)</b>	26 (24,1)	19(16,8)	
<b>Espesor IM, mm, media± DE</b>	0,661± 0,138	0,613± 0,118	0,005

Al excluir los individuos con eventos cardiovasculares previos, en los grupos de pacientes y en los controles, se siguió observando una tendencia para una mayor frecuencia de placas carotídeas en los pacientes con LES, próxima a la significación estadística y la diferencia del espesor IM de la carótida fue también significativa.

Tabla 10. Comparación de aterosclerosis subclínica en pacientes con LES y controles sin eventos CV previos.

	<b>LES (n=99)</b>	<b>Controles (n=112)</b>	<b>p</b>
<b>Placas carotídeas (%)</b>	44 (44,4)	36 (32,1)	0,089
<b>Placas unilaterales (%)</b>	23 (23,2)	18 (16,1)	0,181
<b>    bilaterales (%)</b>	21 (21,2)	18 (16,1)	
<b>Espesor IM, mm, media±DE</b>	0,659± 0,139	0,612± 0,112	0,008

#### 4.2. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS: SEXO FEMENINO

Puesto que el grueso de pacientes con LES estaba constituido por mujeres, se realizó un análisis comparando la población mujeres con LES frente a las mujeres del grupo de controles.

Se compararon 101 mujeres con LES frente a 109 mujeres incluidas en el grupo de controles. La distribución de los factores de riesgo CV clásicos en las mujeres con LES se ha descrito anteriormente, en los controles la distribución fue la siguiente: hipertensión 18,3%, dislipemia el 30,3%, diabetes mellitus el 4,6%, tabaquismo en el momento del estudio el 22,9% e historia previa de tabaquismo (exfumadoras) el 22%. El 12,7% de las pacientes tenían historia familiar de enfermedad CV prematura y el 0,9% habían tenido eventos previos. Existían diferencias estadísticamente significativas en los antecedentes personales y familiares de enfermedad CV, siendo la distribución del resto de factores clásicos y la edad media de ambos grupos similar. La frecuencia del síndrome metabólico fue del 9,8% en las mujeres del grupo control frente al 18,1% de las pacientes con LES.

Las pacientes con LES tenían mayor frecuencia de placa carotídea, siendo del 44,1% frente al 32,7% en las mujeres del grupo control. Sin embargo estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,117$ ). La distribución de placas bilaterales fue del 21,8% en las mujeres con LES frente al 17% en las mujeres del grupo control ( $p=0,211$ ).

En cuanto al espesor IM carotídeo, éste fue significativamente superior en las mujeres con LES que en las controles:  $0,662 \pm 0,138$  mm frente a  $0,636 \pm 0,128$  mm ( $p=0,006$ ).

#### 4.3. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS: EDAD ENTRE 40 Y 65 AÑOS

Se realizó un análisis comparando la población con LES y los controles de ambos sexos que tenían entre 40 y 65 años dado que este es el grupo de edad en que la presencia de placa parece depender más de la inflamación crónica.

Se analizaron 73 pacientes con LES en este rango de edad (70 mujeres, 3 hombres) y 71 controles (68 mujeres, 3 hombres), con una edad media de  $51 \pm 7$  años en LES y  $52 \pm 7$  en controles ( $p=0,74$ ).

No se encontraron diferencias en cuanto a la distribución de los factores de riesgo CV clásicos, ni la presencia de eventos previos. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la frecuencia de síndrome metabólico. Únicamente había diferencias al comparar ambos grupos en cuanto a los antecedentes familiares de enfermedad CV prematura (29,2% en LES y 14,7% en controles,  $p=0,044$ ).

En cuanto a la aterosclerosis subclínica, la frecuencia de placas en pacientes con LES alcanzaba el 50%, siendo significativamente mayor que en la población control, al igual que el espesor IM carotídeo.

Tabla 11. Comparación de aterosclerosis subclínica en pacientes con LES y controles de entre 40 y 65 años.

	<b>LES (n=72)</b>	<b>Controles (n=71)</b>	<b>p</b>
<b>Placas carotídeas, n (%)</b>	36 (50)	23 (32,4)	0,042
<b>Placas unilaterales, n (%)</b>	20 (27,8)	12 (16,9)	0,098
<b>    bilaterales, n (%)</b>	16 (22,2)	11 (15,5)	
<b>Espesor IM, mm, media <math>\pm</math> DE</b>	$0,661 \pm$ $0,122$	$0,608 \pm$ $0,830$	0,004

---

## **5. COMPARACIÓN DE PACIENTES CON LES Y CON ARTRITIS REUMATOIDE**

Se reclutaron 206 pacientes con artritis reumatoide (AR) sin eventos cardiovasculares previos, de los cuales el 95,1% eran mujeres. La edad media en el momento del estudio fue de  $52 \pm 13$  años. La distribución de los factores de riesgo CV clásicos fue la siguiente: hipertensión 31,9%, dislipemia el 42,2%, diabetes mellitus el 8,3%, tabaquismo en el momento del estudio el 33,8% e historia de previa de tabaquismo (exfumadores) el 17,6%. El 19,2% de los pacientes con AR tenían historia familiar de enfermedad CV prematura.

En cuanto a la detección de aterosclerosis subclínica el 40,2% de los pacientes con AR presentaban placas carótideas, siendo bilaterales en el 26,5% de los casos.

En cuanto al espesor IM carotídeo, el 9,8% de los pacientes presentaban un espesor IM por encima del nivel de 0,90 mm, considerado como de alto riesgo CV en tanto población general como en pacientes con AR.

Al comparar las características basales de los enfermos con LES (excluyendo aquellos que habían presentado eventos previos) frente a los enfermos con AR, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de dislipemia y diabetes mellitus. No había diferencias en cuanto a la edad media, siendo de  $52 \pm 13$  años en AR frente a  $51 \pm 13$  años en los pacientes con LES ( $p=0,77$ ).

Tabla 11. Comparación de las características demográficas y factores de riesgo cardiovascular clásicos en pacientes con LES y pacientes con AR.

	<b>LES, % (n=99)</b>	<b>AR, % (n=206)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo femenino, n(%)</b>	93 (93,9)	196 (95,1)	0,784
<b>Hipertensión arterial, n(%)</b>	25 (25,3)	65 (31,9)	0,284
<b>Dislipemia, n(%)</b>	19 (19,2)	86 (42,2)	<0,001
<b>Diabetes mellitus, n(%)</b>	1 (1)	17 (8,3)	0,009
<b>Tabaquismo, n(%)</b>			
<b>Actual</b>	24 (24,2)	69 (33,8)	0,084
<b>Previo</b>	27 (27,3)	36 (17,6)	
<b>Antecedentes familiares de ECV, n(%)</b>	29 (29,6)	39 (19,2)	0,055

### 5.1. ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON AR Y EN PACIENTES CON LES

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al analizar la frecuencia de placas carotídeas en los grupos con AR y LES. Tampoco había diferencias en cuanto a la bilateralidad de las mismas. La frecuencia de espesor IM superior a 0.90 mm, considerado como predictor de alto riesgo CV, fue similar en ambos grupos estudiados.

Tabla 12. Comparación de las características demográficas y factores de riesgo cardiovascular clásicos en pacientes con LES y pacientes con AR sin eventos cardiovasculares previos.

	<b>LES (n=99)</b>	<b>AR (n=206)</b>	<b>P</b>
<b>Placas carotídeas, n (%)</b>	44 (44,4)	82 (40,2)	0,535
<b>Placas unilaterales, n(%)</b>	23 (23,2)	28 (13,7)	0,104
<b>bilaterales, n (%)</b>	21 (21,2)	54 (26,5)	
<b>Espesor IM&gt;0,9 mm, n(%)</b>	6 (6,3)	20 (9,8)	0,383

---

Tras realizar el análisis multivariante ajustando por los factores de riesgo CV clásicos, tampoco se encontraron diferencias entre AR y LES en cuanto a la presencia de placas carotídeas (OR LES frente a AR: 1,52; IC 0,88-2,62) o de espesor IM >0.90 mm (OR LES frente a AR: 0,75; IC 0,27-2,07).

## **6. FACTORES RELACIONADOS CON LA ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON LES: PLACAS CAROTIDEAS**

Para evaluar la relación de los diversos factores estudiados con el desarrollo de aterosclerosis, se determinó en primer lugar qué variables cuantitativas que presentaban distribución normal. Para ello, se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov. Se encontraron los siguientes resultados:

- Variables con distribución *normal*: edad, duración de la enfermedad, Colesterol, HDL y LDL-colesterol, Apolipoproteína A, Apolipoproteína B, Hemoglobina, C3, C4, CH50, perímetro abdominal, Vitamina D, E Selectina, Osteoprotegerina, índice de masa corporal. La asociación de estas variables con la presencia de placas se valoró con el test t-Student.
- Variables con distribución *no normal*: Triglicéridos, Lipoproteína A, PCR, VSG, HOMA IR, QUICKI, Leptina, Grelina, MCP-1, P-Selectina, ICAM, VCAM, Adiponectina y Resistina. En este caso se utilizó la U de Mann-Whitney para valorar la asociación con la presencia de placas carotídeas.

### **6.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE**

#### **6.1.1. Asociación con la presencia de placas carotídeas**

En la tabla siguiente se resumen las características clínicas principales en los grupos de pacientes con y sin la presencia de placas carotídeas.

Tabla 13. Comparación entre las características clínicas y analíticas en las mujeres con LES según la presencia/ausencia de placas carotídeas. DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico.

	<b>No placa (57)</b>	<b>Placas (45)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años), media (DE)</b>	45 (12)	60 (11)	<0.001
<b>Duración enfermedad (años), media (DE)</b>	11 (8)	12 (9)	0.47
<b>Antec familiares AI, %</b>	39	33	
<b>Manif. Articulares, %</b>	93	91	1
<b>Manif. Cutáneas, %</b>	98	98	1
<b>Manif. Hematológicas, %</b>	60	67	0.54
<b>Manif. Renales, %</b>	16	9	0.37
<b>Manif. Neurológicas, %</b>	9	7	0.73
<b>Vasculitis, %</b>	5	4	1
<b>Ac antiPL, %</b>	44	40	0.84
<b>Hemoglobina (g/dl), media (DE)</b>	12.7 (1.3)	13.0 (1.1)	0.21
<b>VSG (mm/h) mediana (RIC)</b>	11 (14)	17 (23)	0.049
<b>PCR (mg/dl), mediana (RIC)</b>	0.1 (0)	0.2 (0)	0.16
<b>C3 (mg/dl), media (DE)</b>	102 (23)	105 (22)	0.41
<b>C4 (mg/dl), media (DE)</b>	20 (9)	20 (8)	0.86
<b>CH50 (CAE), media (DE)</b>	88 (34)	105 (32)	0.016
<b>SLICC, mediana (RIC)</b>	0 (1)	1(2)	0.049
<b>SLEDAI, mediana (RIC)</b>	2 (4)	2 (4)	0.652

Tabla 14. Distribución de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y analíticos en las mujeres con LES en función de que tuvieran o no placas carotídeas. DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico

	<b>No placa (59)</b>	<b>Placa (49)</b>	<b>P</b>
<b>Antec personales ECV, %</b>	4	11	0,238
<b>Antec. Familiares ECV, %</b>	33	29	0,828
<b>Hipertensión, %</b>	14	44	0,001
<b>Diabetes, %</b>	2	2	1
<b>Tabaquismo, %</b>	43	68	0,16
<b>Obesidad, %</b>	37	63	0,121
<b>Síndrome metabólico, %</b>	10	27	0,035
<b>Perímetro abdominal (cm), media (DE)</b>	88 (11)	92 (15)	0,118
<b>Dislipemia,%</b>	16	22	0,454
<b>Colesterol total (mg/dl), media (DE)</b>	184 (37)	192 (29)	0,278
<b>HDL-colesterol (mg/dl), media (DE)</b>	60 (16)	61 (16)	0,744
<b>LDL-colesterol (mg/dl), media (DE)</b>	106 (33)	114(23)	0,187
<b>Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)</b>	76 (47)	77 (33)	0,519
<b>ApoA (mg/dl), media (DE)</b>	164 (27)	167 (24)	0,564
<b>ApoB (mg/dl), media (DE)</b>	80 (21)	85 (19)	0,206
<b>Lp (a) (mg/dl), mediana (RIC)</b>	17 (29)	14 (32)	0,556
<b>HOMA, mediana (RIC)</b>	1.11 (0.66)	1.17 (0.73)	0,161
<b>QUICKI, mediana (RIC)</b>	0.35 (0.04)	0.34 (0.04)	0,131

En la tabla siguiente se resumen los valores de diversos biomarcadores, incluyendo vitamina D, adipocinas, moléculas de

adhesión y OPG en relación con la presencia o ausencia de placas carotídeas.

Tabla 15. Comparación de los niveles de vitamina D y adipocinas en las pacientes en función de que tuvieran o no placas carotídeas. DE: desviación estándar

	<b>No placa (59)</b>	<b>Placa (49)</b>	<b>P</b>
<b>25-hidroxivitamina D (ng/ml), media (DE)</b>	18,8 (7,8)	21,6 (12,2)	0,194
<b>OPG (ng/ml), media (DE)</b>	363 (131)	482 (200)	0,001
<b>E Selectina (ng/ml), media (DE)</b>	65 (30)	81 (40)	0,027
<b>P Selectina (ng/ml), mediana (RIC)</b>	25,0 (46,0)	36,5 (42,5)	0,492
<b>MCP-1 (pg/ml), mediana (RIC)</b>	137,4 (118,9)	177,4 (130,6)	0,054
<b>ICAM (ng/ml), mediana (RIC)</b>	31,5 (27,4)	37,5 (35,5)	0,195
<b>VCAM (ng/ml), mediana (RIC)</b>	607 (286)	675 (264)	0,484
<b>Leptina (µg/ml), mediana (RIC)</b>	8,9 (13,3)	11,9 (22,4)	0,477
<b>Resistina (ng/ml), mediana (RIC)</b>	26,2 (26,4)	27,3(21,5)	0,657
<b>Grelinina (pg/ml), mediana (RIC)</b>	29,4 (47,5)	27,1 (24,3)	0,870
<b>Adiponectina(mg/ml), mediana (RIC)</b>	39,0 (71,6)	34,8 (120,0)	0,894

### 6.1.2. Asociación con la cantidad de placas

Para profundizar en el análisis de la posible relación entre los biomarcadores de activación endotelial y adipocinas y la carga de aterosclerosis, reflejada de manera creciente por la ausencia de placas, la presencia de placas unilaterales y la presencia de placas bilaterales, se exploró su distribución en estos tres

grupos de mujeres con LES. En los gráficos siguientes se refleja la distribución de los biomarcadores.

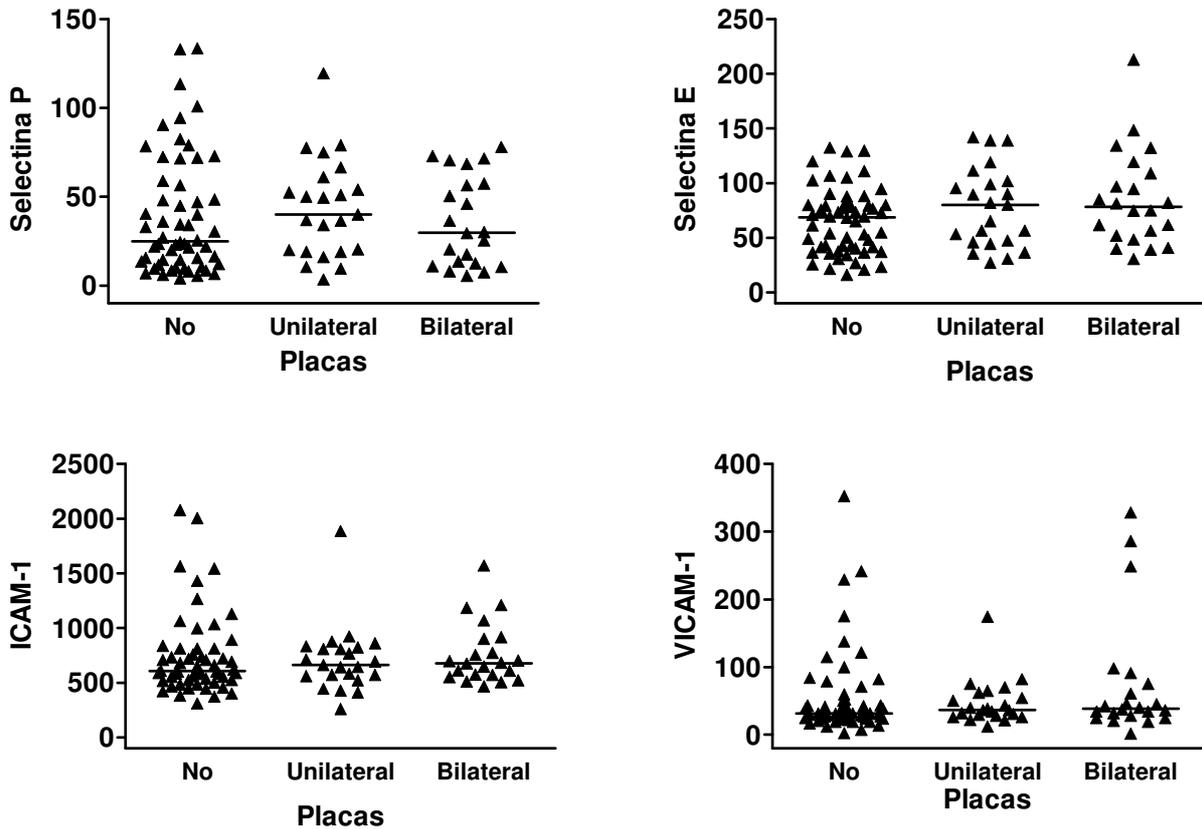


Figura 13. Distribución de las moléculas de adhesión en función de la presencia de placas carotídeas en mujeres con LES. Las líneas horizontales señalan la mediana.

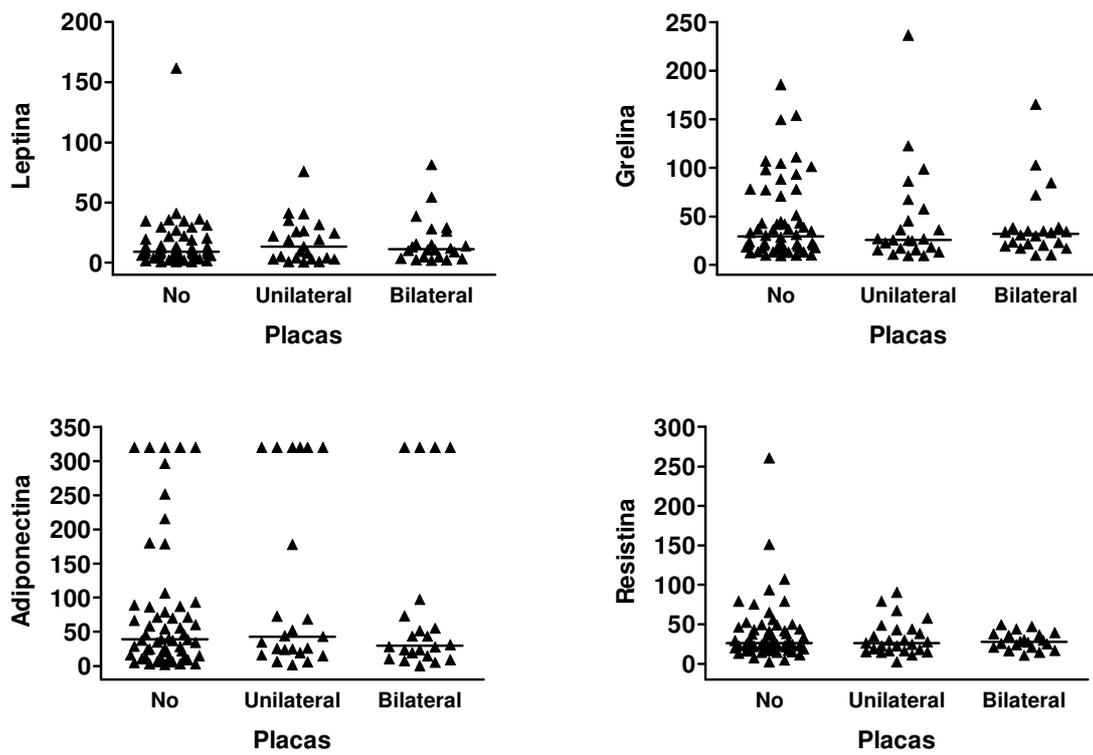


Figura 14. Distribución de las adipocinas en función de la presencia de placas carotídeas en mujeres con LES. Las líneas horizontales señalan la mediana.

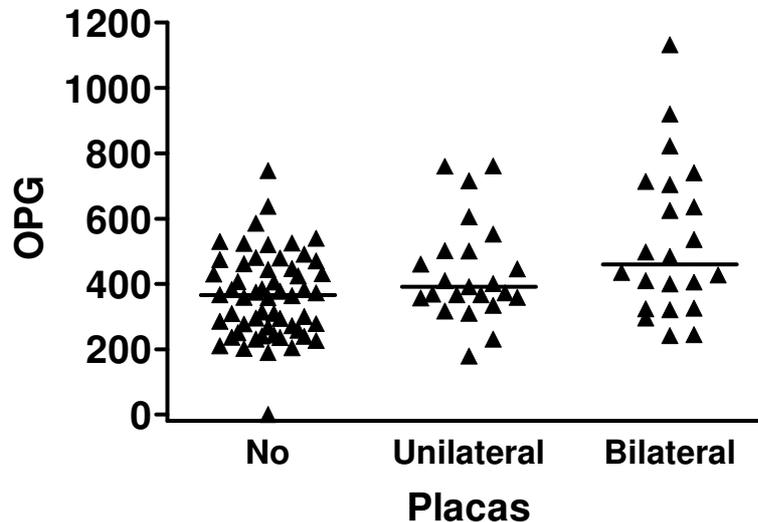


Figura 15. Distribución de la osteoprotegerina (OPG) en función de la presencia de placas carótideas en mujeres con LES. Las líneas horizontales señalan la mediana

Se realizó también un análisis de asociación entre los diversos parámetros estudiados y la mayor presencia de aterosclerosis subclínica. Para ello, se compararon los valores obtenidos en las pacientes con LES sin placas carótideas y en las que tenían placas bilaterales, en ambas carótidas.

En este análisis de las **placas carótideas bilaterales** se encontró asociación o tendencia a ella con la edad ( $p < 0,001$ ), CH50 ( $p = 0,042$ ), el perímetro abdominal ( $p = 0,016$ ), la vitamina D ( $p = 0,083$ ), E Selectina ( $p = 0,023$ ), OPG ( $p = 0,004$ ), VSG ( $p = 0,03$ ), HOMA ( $p = 0,065$ ), QUICKI ( $p = 0,049$ ), SLICC ( $p < 0,001$ ) y MCP-1 ( $p = 0,083$ ). Asimismo, se encontró asociación entre la presencia de placas carótideas bilaterales, en comparación con las pacientes sin placas, y varios factores clásicos de riesgo: la hipertensión (presente en el 68% de los casos con placas bilaterales y el 14% de las que no tenían placas,  $p < 0,001$ ), el síndrome metabólico (41 frente a 10%,  $p = 0,007$ ) y los antecedentes personales de evento CV (23 frente a 4%,  $p = 0,018$ ).

## 6.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizó análisis multivariante aplicando el método de regresión logística no condicional, introduciendo todas las variables que habían resultado significativas en el análisis univariante y selección por pasos hacia atrás.

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla, en la que se observa que la edad fue el único parámetro que mostró una asociación significativa con la presencia de placas.

Tabla 15. Asociación independiente de variables seleccionadas con la presencia de placas carotídeas en mujeres con LES.

<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>HTA</b>	1,74	0,25-12,32	0,58
<b>Sd Metabólico</b>	0,99	0,13-7,67	0,99
<b>OPG</b>	1,00	0,99-1,01	0,81
<b>E Selectina</b>	1,00	0,98-1,02	0,62
<b>MCP-1</b>	1,00	0,99-1,01	0,88
<b>SLICC</b>	0,91	0,54-1,52	0,71
<b>VSG</b>	1,004	0,97-1,03	0,792
<b>CH50</b>	1,009	0,99-1,03	0,371
<b>Edad</b>	<b>1,10</b>	<b>1,03-1,17</b>	<b>0,002</b>

En el subgrupo de mujeres de edad entre 40 y 65 años (n=70) el análisis multivariable reveló una asociación significativa de la edad ( $p<0,001$ ) y del consumo de tabaco ( $p=0,005$ ) con la presencia de placas carotídeas.

## **7. FACTORES RELACIONADOS CON EL ESPESOR ÍNTIMA MEDIA (IM) DE LA CARÓTIDA**

### **7.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE**

#### **Variables cualitativas**

Se analizó la relación entre las variables cualitativas y el espesor IM. Para ello se empleó el test estadístico T de Student. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el espesor IM y las siguientes variables: hipertensión arterial y obesidad.

Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 16. Asociación entre las manifestaciones clínicas y los factores de riesgo cardiovascular clásicos y el espesor IM (expresado en mm) en mujeres con LES.

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>P</b>
<b>M. Articulares</b>	No 8	0.667	0.180	0,953
	Si 87	0.664	0.137	
<b>M. Cutáneas</b>	No 2	0.689	0,070	0,787
	Si 95	0.662	0.141	
<b>M. Hematológicas</b>	No 36	0.639	0.126	0,192
	Si 61	0.677	0.145	
<b>M. Vasculares</b>	No 92	0.666	0.141	0,343
	Si 5	0.605	0.838	
<b>M. Renales</b>	No 84	0.669	0.128	0,291
	Si 13	0.625	0.199	
<b>M. Neurológicas</b>	No 89	0.665	0.143	0,571
	Si 8	0.636	0.087	
<b>Ac antiPL</b>	No 57	0.665	0.139	0,851
	Si 40	0.659	0.141	
<b>HTA</b>	No 71	0.636	0.116	<b>0,001</b>
	Si 27	0.735	0.167	
<b>Dislipemia</b>	No 79	0.663	0.142	0,976
	Si 19	0.662	0.125	
<b>Diabetes mellitus</b>	No 96	0.662	0.140	0,726
	Si 1	0.711		
<b>Tabaco</b>	No 50	0.684	0.157	0,135
	Si+ Ex 48	0.642	0.113	
<b>Ant. Familiar. ECV</b>	No 66	0.667	0.143	0,677
	Si 31	0.655	0.131	
<b>Ant. Pers. ECV</b>	No 90	0.659	0.139	0,363
	Si 7	0.709	0.134	
<b>Sd. metabólico</b>	No 76	0.659	0.137	0,142
	Si 16	0.715	0.142	
<b>Obesidad</b>	No 74	0.648	0.137	<b>0,025</b>
	Si 19	0.728	0.135	

**Variables cuantitativas**

Para analizar la relación entre el espesor IM de la carótida y variables cuantitativas se utilizó el test de regresión lineal y correlación no paramétrica, encontrándose relación con las variables: edad (coeficiente de correlación rho 0,514,  $p < 0,001$ ), perímetro abdominal (rho 0,306;  $p = 0,002$ ), índice de masa corporal (rho = 0,216;  $p = 0,033$ ) y los niveles séricos de osteoprotegerina (rho 0,318;  $p = 0,001$ ).

Tabla 17. Relación entre el espesor IM de la carótida y diversas variables en mujeres con LES.

<b>Variable</b>	<b>Beta</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	0,570	<b>&lt;0,001</b>
<b>Duración de la enfermedad</b>	0,034	0,744
<b>SLEDAI</b>	-0,197	0,053
<b>SLICC</b>	0,101	0,327
<b>Perímetro abdominal</b>	0,267	<b>0,009</b>
<b>HOMA</b>	0,162	0,111
<b>QUICKI</b>	-0,029	0,775
<b>Vitamina D</b>	-0,025	0,810
<b>Triglicéridos</b>	-0,066	0,520
<b>Colesterol</b>	0,022	0,834
<b>HDL-c</b>	0,107	0,299
<b>LDL-c</b>	0,000	1
<b>Apo A</b>	0,133	0,190
<b>Apo B</b>	-0,007	0,949
<b>Lp A</b>	0,102	0,320
<b>PCR</b>	0,170	0,094
<b>VSG</b>	0,208	0,057
<b>Hb</b>	0,117	0,277
<b>C3</b>	0,103	0,318
<b>C4</b>	0,137	0,183
<b>Leptina</b>	0,009	0,927
<b>Grelina</b>	-0,062	0,542
<b>MCP1</b>	0,119	0,242
<b>P-Selectina</b>	0,019	0,852
<b>E-Selectina</b>	0,097	0,340
<b>ICAM</b>	0,154	0,130
<b>VCAM</b>	0,125	0,218
<b>OPG</b>	0,318	<b>0,001</b>
<b>Adiponectina</b>	0,094	0,359
<b>Resistina</b>	0,142	0,163
<b>IMC</b>	0,216	<b>0,033</b>

## 7.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizó análisis multivariante aplicando el método de regresión lineal múltiple, introduciendo todas las variables que habían resultado significativas en el análisis univariante.

Se encontró asociación significativa del espesor IM con las variables edad (beta 0,475;  $p < 0,001$ ) y PCR (beta 0,245;  $p = 0,017$ ).

## 8. ASOCIACIONES ENTRE BIOMARCADORES Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES CON LES

### 8.1. MOLÉCULAS DE ADHESIÓN Y ADIPOCINAS

Se analizó la correlación entre las diferentes citocinas estudiadas, para ello se utilizó el test de correlación de Pearson, previa transformación logarítmica de sus valores para corregir la dispersión.

Se encontraron los siguientes resultados estadísticamente significativos.

Tabla 18. Correlación entre moléculas de adhesión y adipocinas en mujeres con LES.

<b>Variables</b>	<b>r</b>	<b>P</b>
MCP1-P Selectina	0,228	0,021
MCP1-E Selectina	0,229	0,020
MCP1-ICAM	0,254	0,010
MCP1-VCAM	0,318	0,001
P Selectina- ICAM	0,239	0,015
P Selectina- VCAM	0,202	0,041
P Selectina-OPG	0,218	0,028
E Selectina- OPG	0,338	0,001
ICAM-VCAM	0,233	0,018
VCAM-OPG	0,248	0,012
OPG-Adiponectina	0,329	0,001
Resistina-ICAM	0,198	0,045
Resistina-VCAM	0,216	0,028
Resistina-Adiponectina	0,229	0,020

## 8.2. ASOCIACIONES DEL PERÍMETRO ABDOMINAL, BIOMARCADORES Y RESISTENCIA A INSULINA EN MUJERES CON LES

En las tablas siguientes se resume la asociación entre el perímetro abdominal, la resistencia a la insulina y diversos biomarcadores metabólico-vasculares.

Tabla 19. Correlaciones del perímetro abdominal en mujeres con LES.

<b>Variables</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
HOMA IR	0,381	<0,001
QUICKI	-0,402	<0,001
Leptina	0,706	<0,001
OPG	0,206	0,039
IMC	0,888	<0,001
PCR	0,316	0,001
C3	0,335	0,001
Triglicéridos	0,279	0,005
Apo B	0,214	0,032
SLICC	0,377	<0,001

Tabla 20. Correlaciones del índice de resistencia insulínica (HOMA IR) en mujeres con LES.

<b>Variables</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
QUICKI	-0,983	<0,001
Leptina	0,358	<0,001
P-Selectina	0,347	<0,001
IMC	0,351	<0,001
C3	0,245	0,015
Triglicéridos	0,307	0,002
Colesterol	0,227	0,023
LDL	0,303	0,002
ApoB	0,309	0,002
SLEDAI	0,248	0,013

Tabla 21. Correlaciones del índice de sensibilidad a insulina (QUICKI) en mujeres con LES.

<b>Variables</b>	<b>r</b>	<b>P</b>
Leptina	-0,353	<0,001
P-Selectina	-0,333	0,001
IMC	-0,373	<0,001
VSG	-0,212	0,050
C3	-0,249	0,013
Triglicéridos	-0,315	0,001
Colesterol	-0,204	0,042
LDL	-0,290	0,004
ApoB	-0,301	0,002
SLEDAI	-0,248	0,013

## 9. TELÓMEROS

El análisis de los telómeros se llevó a cabo en 99 mujeres con LES (edad media $\pm$ DE: 52 $\pm$ 13 años) y en 53 mujeres del grupo de controles (edad 57 $\pm$ 18 años).

Como se muestra en la tabla 22 y en la figura 16, al analizar globalmente las personas estudiadas se encontró una asociación negativa entre la edad y la longitud de los telómeros (coeficiente de regresión estandarizado -0,186; p=0,022). No había evidencia de interacción entre el grupo de pertenencia (LES o control) y la edad con relación a la longitud de los telómeros. En consecuencia, el ajuste por el grupo no modificó la relación entre la edad y la longitud de los telómeros (coeficiente de regresión estandarizado -0,171; p=0,038). No obstante, como se muestra en la figura, la dispersión de los datos era elevada, lo que se ponía de manifiesto por unos coeficientes de correlación relativamente bajos (r= -0,19).

Tabla 22. Asociación entre la longitud de los telómeros y la edad y el grupo (controles o LES).

<b>Coefficientes</b>				
<b>Modelo</b>	<b>Coefficientes no estandarizados</b>		<b>Coefficientes tipificados</b>	<b>p</b>
	<b>B</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Beta</b>	
1				
edad	-0,010	0,004	-0,186	0,022
2				
edad	-0,009	0,004	-0,171	0,038
grupo	-0,190	0,144	-0,107	0,189

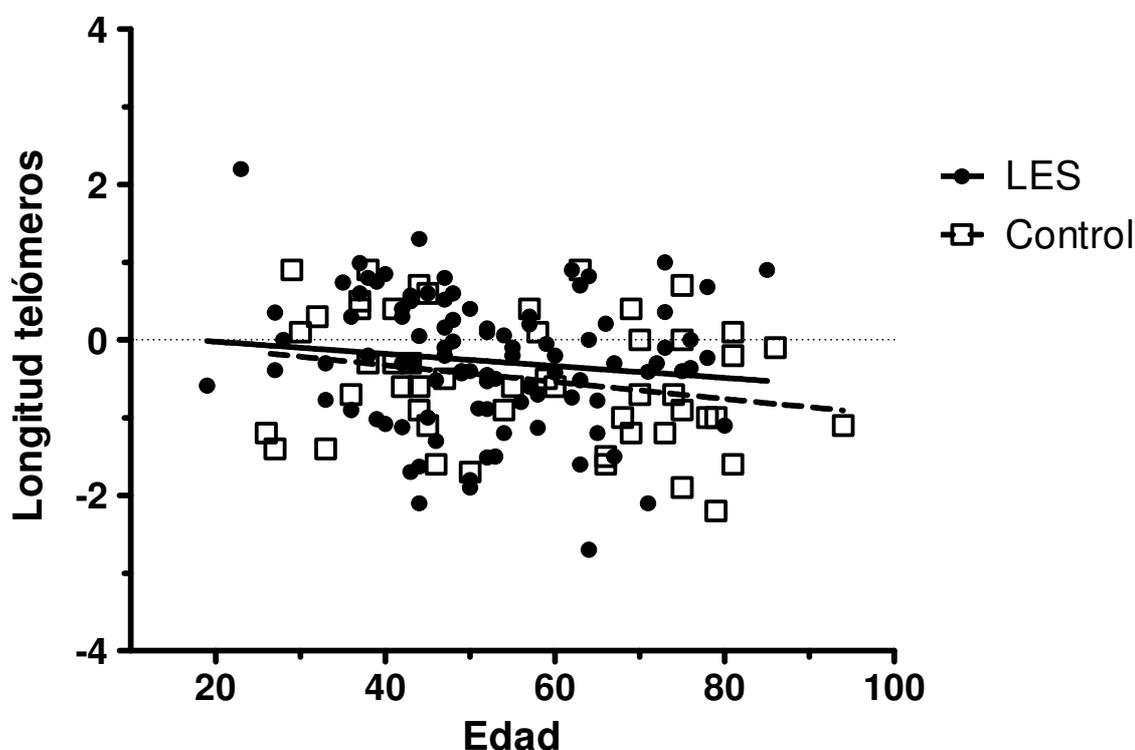


Figura.16 Correlación entre la longitud de los telómeros y la edad.

No se encontraron diferencias significativas en la longitud de los telómeros entre los pacientes con LES y los controles, ni al considerar los datos crudos, ni tras ajustar por la edad mediante ANCOVA.

Tabla 23. Longitud de los telómeros en LES y controles. Datos crudos y ajustados por edad.

<b>Datos crudos</b>				
<b>Grupo</b>	<b>Media</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>	
LES	-0,27	0,08	-0,44	-0,10
Control	-0,48	0,11	-0,71	-0,26

<b>Datos ajustados por edad</b>				
<b>Grupo</b>	<b>Media</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>	
LES	-0,28	0,08	-0,45	-0,12
Control	-0,47	0,12	-0,70	-0,24

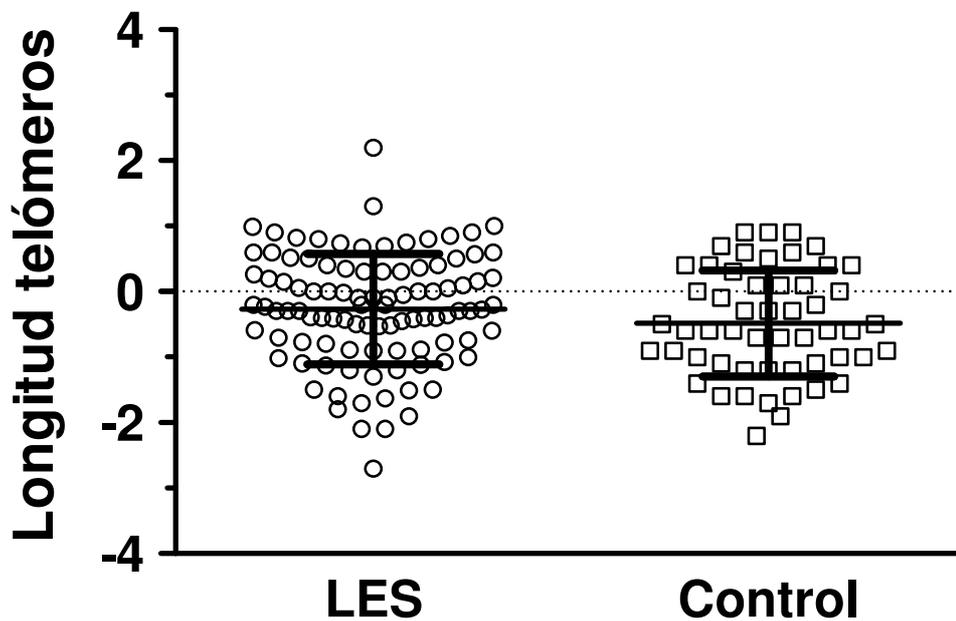


Figura 17. Longitud de los telómeros en los pacientes con LES y en los controles. Se indican los valores individuales, la media y la desviación estándar.

Entre las variables estudiadas en los pacientes con LES, sólo la existencia de síndrome metabólico se asoció a diferencias significativas en la longitud de los telómeros (figura 18). Puesto que la edad de los pacientes con síndrome metabólico era mayor que la de los que no lo presentaban, se exploró también la relación con la longitud telomérica tras ajustar por la edad mediante ANCOVA. Tras este ajuste, se mantuvo la asociación con el síndrome metabólico (tabla 24)

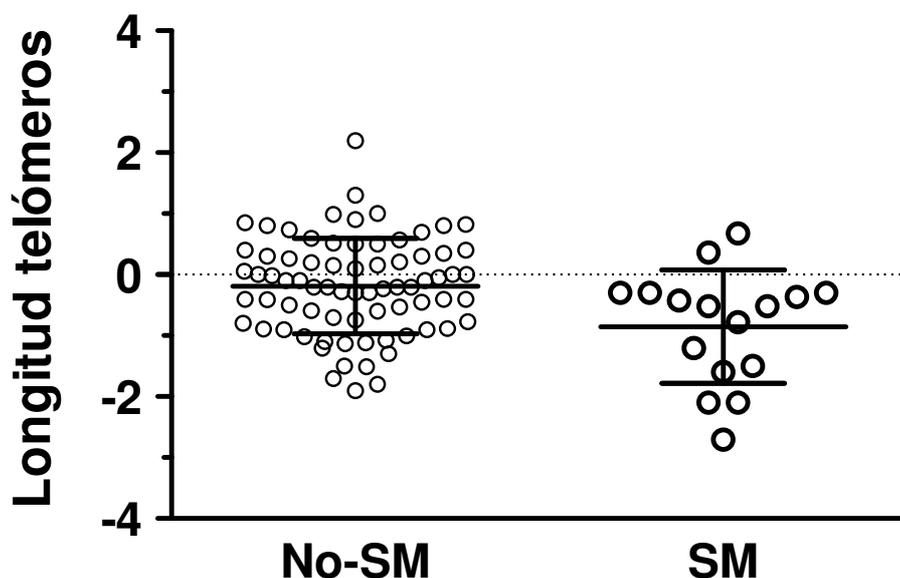


Figura 18. Longitud de los telómeros en las mujeres con LES con/sin síndrome metabólico. Se indican los valores individuales, la media y la desviación estándar.

Tabla 24. Longitud de los telómeros en las pacientes con LES con/sin síndrome metabólico. Datos crudos y ajustados por edad.

### Datos crudos

	<b>Media</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>		<b>P</b>
			<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>	
No-SM	-0,19	0,09	-0,374	0,001	0,004
SM	-0,85	0,20	-1,258	-0,450	

### Datos ajustados por edad

	<b>Media</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>		<b>p</b>
			<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>	
No-SM	-0,18	0,10	-0,38	0,01	0,008
SM	-0,85	0,22	-1,28	-0,42	

Las pacientes con evidencia de arteriosclerosis ecográfica en forma de placas carotídeas tenían una ligera tendencia a presentar telómeros más cortos que las que no presentaban placas, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, ni al considerar los datos crudos ( $-0,19 \pm 0,78$  frente a  $-0,38 \pm 0,91$ ;  $p=0,28$ ), ni al ajustar por la edad. Tampoco se encontró una asociación significativa entre la longitud de los telómeros y el índice espesor íntima-media de la carótida ( $r=0,04$ ).



## **V. DISCUSIÓN**



## 1. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

Nuestra cohorte incluyó 110 pacientes con LES, de los cuales el 94% eran mujeres, con una edad media de 51 años. La edad media al diagnóstico era de 40 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes eran las cutáneas y articulares, seguidas de las manifestaciones hematológicas. Todos los pacientes estudiados presentaban alteraciones inmunológicas y la prevalencia de anticuerpos antifosfolípido fue del 42%. Las manifestaciones renales y neurológicas, presentes generalmente en LES más graves, oscilaron sólo entre el 8 y el 14% de los pacientes. En general, nuestra cohorte estaba compuesta por pacientes con LES con muy poco daño orgánico acumulado y con enfermedad poco activa en el momento de la inclusión.

En cuanto a los factores de riesgo CV destacó la hipertensión, seguida de la dislipemia y el tabaquismo. La diabetes fue poco frecuente en nuestra población. Destacó una prevalencia de síndrome metabólico del 19%. El 6.6% de los pacientes habían presentado algún evento CV.

En cuanto a la aterosclerosis subclínica, el 45,4% de los pacientes tuvieron placas carotídeas, siendo bilaterales en el 24% del total de los pacientes. El espesor IM medio fue de 0,661 mm.

Al comparar la cohorte de LES y la población control, ajustada por edad y sexo, se encontró una distribución similar de los factores de riesgo CV clásicos, pero existía una menor prevalencia de eventos cardiovasculares previos (1%) en la población control. Destacó también una menor frecuencia de síndrome metabólico entre los controles, siendo ésta del 9%, si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

La frecuencia de aterosclerosis subclínica, esto es, de placas carotídeas fue del 32,7% en la población control, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con LES y controles en cuanto al espesor IM carotídeo medio. Al analizar el subgrupo de individuos entre 40 y 65 años, aquellos en que la presencia de placa tiene mayor relevancia a nivel

práctico a la hora de clasificar al paciente en los distintos subgrupos de riesgo CV, la frecuencia de placas de ateroma alcanzó el 50% en el caso de los pacientes con LES frente a un 32% en los controles ( $p=0,04$ ).

En cuanto a la comparación de los pacientes con LES y los pacientes con AR sin eventos cardiovasculares previos ajustados por edad y sexo, se encontró mayor frecuencia de dislipemia y de diabetes en los pacientes con AR. La frecuencia de placas de ateroma fue similar en ambos grupos estudiados (40% vs 44%).

Al analizar los posibles factores asociados con la aterosclerosis carotídea en las mujeres con LES, se encontró asociación entre las placas carotídeas y factores de riesgo clásicos tales como la edad, la hipertensión y el síndrome metabólico. También se encontró asociación con factores relacionados con la enfermedad tales como el SLICC y con biomarcadores asociados con el riesgo vascular, como MCP-1 y osteoprotegerina. Estos factores se asociaron también con la presencia de placas bilaterales, con las cuales también se asoció el perímetro abdominal, el índice QUICKI y los antecedentes personales de evento CV previo.

Sin embargo, al ajustar por posibles factores de confusión, se mantuvo únicamente la asociación con la edad, y en el subgrupo de mujeres de entre 40 y 65 años se mantuvo la asociación con la edad y el consumo de tabaco.

En caso del espesor IM de la carótida se encontró asociación con la hipertensión, la obesidad, la edad, el perímetro abdominal, el IMC y la OPG. Sin embargo, tras el ajuste multivariante sólo la edad mostró una asociación independiente con el espesor IM de la carótida.

Aunque la asociación de la aterosclerosis subclínica con todos esos factores fue pobre en esta cohorte de pacientes con LES, encontramos una correlación entre las distintas moléculas de adhesión (biomarcadores de activación endotelial), así como entre el perímetro abdominal y los índices de resistencia insulínica con la leptina.

Al analizar los telómeros en nuestra cohorte de pacientes con LES y en controles, encontramos un decremento de la longitud

---

de los mismos con la edad, pero no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con LES y controles. De manera interesante, sin embargo, se encontró relación inversa entre la presencia de síndrome metabólico y la longitud de los telómeros, así como una tendencia no significativa a una asociación entre la presencia de placa carotídea y el acortamiento de los telómeros.

## **2. PREVALENCIA DE ATEROSCLEROSIS EN LES**

Se ha descrito que los pacientes con LES tienen un aumento de riesgo de enfermedad coronaria prematura, siendo de entre 5 y 6 veces superior a la población general; en el grupo de mujeres entre 35-44 años (Manzi et al. 1997c) este riesgo aumenta de forma exponencial hasta ser 50 veces superior a los controles ajustados por edad y sexo en el caso de las mujeres jóvenes (Bruce 2005).

En cuanto a la prevalencia de aterosclerosis subclínica, también se han descrito frecuencias mayores en los pacientes con LES que en controles. Así, se ha descrito un aumento de prevalencia de placas carotídeas en pacientes con LES frente a controles, con valores entre 30-45% en LES frente a un 9-16% en controles (Roman et al. 2003; Asanuma et al. 2003; Bruce 2005; Manzi et al. 1999; Gustafsson and Svenungsson 2013).

Un metanálisis recientemente publicado (Wu et al. 2016) mostró que el 52% de los 44 artículos que evaluaban la presencia de placa carotídea encontraron un aumento en la frecuencia de éstas en los pacientes con LES frente a los controles. En total se incluyeron datos de 4417 casos y 3528 controles. El resultado final del metanálisis arrojó una prevalencia de placas carotídeas en LES de 23.6% frente al 13% en los controles, siendo la OR 2,45 (IC: 2,02-2,97;  $p < 0,001$ ). En nuestro estudio encontramos presencia de placas en el 45% de los pacientes con LES, ligeramente superior a la mayoría de las series publicadas, frente al 32% de los controles. Probablemente esta mayor frecuencia de placa se debe a una mayor edad media de nuestros pacientes. Sin embargo, las diferencias entre pacientes y controles no alcanzaron la significación estadística. No

obstante, al analizar el subgrupo de edad entre 40 y 65 años, en quienes la presencia de placa tiene más repercusión a la hora del manejo de los factores de riesgo CV, y en quienes la inflamación crónica parece jugar un papel más relevante en la aterogénesis acelerada, sí encontramos diferencias significativas, alcanzando una frecuencia del 50% de placa en este subgrupo de pacientes.

En cuanto al espesor IM carotídeo, el 55% de los estudios incluidos en el metanálisis mostraron un aumento en el espesor IM en LES frente a controles. En cuanto al resultado final incluyendo datos de 71 estudios con 4814 pacientes y 3773 controles, se encontraron diferencias en el espesor IM de la carótida, encontrándose valores superiores en pacientes con LES (diferencia media ponderada: 0,07 mm; IC 95% 0,06-0,09,  $p < 0,001$ ). Nuestro estudio confirma los resultados previos, demostrando también que los pacientes con LES presentan un espesor IM carotídeo mayor que los controles, con diferencia claramente significativa ( $p = 0,005$ ).

Estudios prospectivos (Kao et al. 2013) demostraron una asociación entre la presencia de aterosclerosis subclínica, definida como placa carotídea detectada por ecografía o incremento en el espesor IM de la carótida, y el desarrollo de eventos cardiovasculares durante el seguimiento de pacientes con LES. En nuestro caso, al ser un estudio transversal no podemos valorar la incidencia de eventos clínicos, lo cual se planteará en estudios posteriores.

La detección de aterosclerosis subclínica mediante el empleo de SPECT de perfusión miocárdica mostró defectos de perfusión indicativos de aterosclerosis subclínica en el 28-40% de los pacientes con LES, según las series (Bruce et al. 2000; Sella et al. 2003).

La calcificación arterial coronaria también parece estar incrementada en los pacientes con LES, con valores del 28-31% frente al 9% de los controles (Asanuma et al. 2003; Manger et al. 2003). En una serie reciente de pacientes daneses se encontró que el 42% de los pacientes con LES tenían valores de CAC > 0 (Kay et al. 2016).

---

Asímismo, se ha descrito un aumento de prevalencia de disfunción endotelial en los pacientes con LES frente a controles, siendo la frecuencia superior al 50% en pacientes con LES, frente al 26% de los controles (Bruce 2005;El Magadmi et al. 2004).

En cuanto a la prevalencia de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica), en un registro español se encontró una frecuencia del 10,9% (Fernandez-Nebro et al. 2015). Se observó una asociación con la edad, hipertensión, tabaquismo, diabetes, dislipemia, neurolupus, valvulopatía, serositis, anticuerpos antifosfolípido, hipocomplementemia y tratamiento con azatioprina. Otras series han señalado una prevalencia de eventos cardiovasculares ateroscleróticos del 1,8% en enfermedad temprana, frente a un 27% en casos de enfermedad de larga duración (Symmons and Gabriel 2011). En nuestra cohorte, los resultados son similares al registro español, siendo la prevalencia de eventos previos en los pacientes con LES del 6,6%. También encontramos una asociación entre la presencia de eventos cardiovasculares previos y la presencia de hipertensión y dislipemia así como con ciertas características clínicas tales como manifestaciones neurológicas y vasculares y mayor puntuación en el índice SLICC.

En cuanto a la mortalidad de causa CV en los pacientes con LES, esta varía según las series entre el 17% y el 76% de las muertes (Moss et al. 2002;Stahl-Hallengren et al. 2000). Un estudio realizado en 2012, (Gustafsson et al. 2012) incluyendo 208 pacientes con LES con un seguimiento de 12 años, describió una mortalidad CV del 48% (total muertes 42), encontrándose relación con la edad, el tabaquismo, niveles altos de cistatina C y enfermedad arterial establecida. También se describieron como factores predictores de mortalidad CV unos niveles altos de VCAM1, PCR, aB2GLP y APL, así como el tratamiento basal con warfarina.

## **2.1. ATEROSCLEROSIS EN LES Y EN ARTRITIS REUMATOIDE**

El incremento en la frecuencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con artritis reumatoide es un hallazgo repetido en la literatura, encontrándose mayor frecuencia de placas de ateroma frente a población control, con una OR de 2,41 (Semb et al. 2013;Kobayashi et al. 2010). En población española, en una serie de pacientes con AR de larga evolución pero expresamente seleccionados por la ausencia de factores clásicos de riesgo CV, la frecuencia de placas en carótida fue del 34% frente al 15% de controles (Gonzalez-Juanatey et al. 2003). En otra serie de nuestro hospital recientemente publicada por nuestro grupo, que incluía 370 pacientes con AR sin eventos cardiovasculares previos, la frecuencia de placas carotídeas fue del 53%, siendo la distribución atendiendo al SCORE de 12% en el grupo de bajo riesgo, 65% en riesgo moderado, 86% en grupo de alto riesgo CV y de 60% en muy alto riesgo CV (Corrales et al. 2014;Corrales et al. 2015).

En cuanto al espesor IM de la carótida, un metanálisis incluyendo 22 estudios con 1384 pacientes y 1117 controles mostró que en 17 de los estudios los pacientes con AR tenían un mayor espesor IM, siendo el resultados del metaanálisis un incremento del espesor IM de 0,09 mm (IC 95% 0,07-0,11)(van Sijl et al. 2011).

La distribución de los factores de riesgo CV clásicos en los pacientes con LES y AR presenta algunas diferencias (Santos et al. 2010). Se ha descrito mayor frecuencia de hipertensión e hiperuricemia en LES, siendo más frecuente la resistencia insulínica en AR. A pesar de que los pacientes con AR tienen mayores tasas de hipercolesterolemia, los pacientes con LES presentan un perfil lipídico más aterogénico, con niveles de HDL más bajos y un mayor índice aterogénico en plasma. En nuestro estudio confirmamos que los pacientes con AR tienen mayor frecuencia de dislipemia, al igual que se ha sugerido previamente, y también mayor frecuencia de hipertensión al contraria a lo propuesto por Santos y cols.

En cuanto a la comparación directa de aterosclerosis subclínica en pacientes con AR frente a pacientes con LES no se dispone de

---

mucha evidencia. Un estudio publicado en 2008 (Salmon and Roman 2008), incluyendo 197 pacientes con LES y 98 pacientes con AR comparados con controles pareados por edad, sexo, raza y presencia de hipertensión mostró una prevalencia de placa carotídea del 44% en los pacientes con AR y del 45% en los pacientes con LES, valores que eran significativamente diferentes de la frecuencia del 15% encontrada en la población control ( $p < 0,001$ ). Al estratificar por edad, en menores de 30 años se encontró una frecuencia de placa del 10% en AR y 12% en LES; entre 40-50 años la frecuencia era de 48% en AR y 35% en LES; entre 50-60 años, 52% en AR y 71% en LES; y en mayores de 60 años la prevalencia de placa carotídea era del 80% en AR y del 73% en LES. Nuestros resultados son similares a los de ese estudio, encontrando una frecuencia de placa del 44% en LES y del 40% en AR, ajustados por edad y sexo.

### **3. FACTORES IMPLICADOS EN LA ATEROSCLEROSIS**

#### **3.1. FACTORES CLÁSICOS**

Se consideran factores de riesgo CV clásicos al género masculino, la edad avanzada, el tabaquismo, el incremento en los niveles de colesterol total y colesterol LDL, el incremento en los valores de presión arterial sistólica, la diabetes y la hipertrofia ventricular izquierda.

Algunas cohortes de pacientes con LES, tales como al cohorte de Baltimore (Petri et al. 1992) encontraron que el 53% de los pacientes con LES tenían al menos 3 factores de riesgo clásicos, siendo el sedentarismo el más frecuente, (70%), seguido de la obesidad (56%) y la hipercolesterolemia (56%). Estudios posteriores confirmaron que las mujeres con LES presentan más frecuentemente hipertensión y diabetes que controles ajustados por edad y sexo, así como mayor prevalencia de sedentarismo y niveles elevados de VLDL y triglicéridos (Bruce 2005).

## **Edad**

La mayor edad al diagnóstico de LES se ha relacionado con eventos cardiovasculares de forma consistente en las series estudiadas (Urowitz et al. 2010;Manzi et al. 1997b;Petri et al. 1992;Tolozza et al. 2004). En nuestra serie se asocia tanto con la presencia de placa carotídea como con el espesor IM carotídeo.

## **Tabaquismo**

En un estudio de casos y controles realizado en Toronto (Bruce et al. 2003) no encontraron mayor prevalencia de tabaquismo entre las mujeres con LES respecto a los controles (RR0.86; 95% IC 0.59-1.24). En nuestra serie tampoco encontramos diferencias siendo la frecuencia de tabaquismo actual/pasado en LES 23,4 % y 28% y en controles 22.6% y 21.7% respectivamente.

En cuanto a la relación entre el tabaquismo y los eventos cardiovasculares, se encontró asociación en la cohorte del estudio LUMINA (Urowitz et al. 2007;Tolozza et al. 2004). Sin embargo, no se encontró relación entre tabaquismo y eventos cardiovasculares en las cohortes de Baltimore (Petri et al. 1992) y de Pittsburg (Manzi et al. 1997a), ni en el estudio SLICC RAS (Urowitz et al. 2010). En nuestro caso no se encontró asociación entre tabaquismo y aterosclerosis subclínica en los pacientes con LES.

## **Hipertensión arterial**

Se ha descrito un aumento de prevalencia de hipertensión en las mujeres con LES frente a los controles, 33% LES vs 13% controles (Bruce 2005). En nuestra serie la prevalencia de hipertensión era del 29% en pacientes con LES y del 20% en controles. En la cohorte de Toronto se estimó que las pacientes con LES tenían un riesgo relativo de sufrir hipertensión de 2.59 (IC 95% 1,79-3,75) frente a los controles (Bruce et al. 2003).

---

En cuanto a la relación entre la hipertensión y los eventos cardiovasculares en LES los resultados son controvertidos. Se encontró asociación en algunos estudios (Petri et al. 1992), pero no en otras series (Urowitz et al. 2010;Tolozá et al. 2004). En nuestra serie el análisis univariante encontró asociación entre la HTA y la presencia de placa, perdiéndose dicha asociación en el ajuste multivariante.

### **Dislipemia**

Diversas series han propuesto que los pacientes con LES tienen niveles más altos de VLDL, triglicéridos y lipoproteína a y niveles menores de HDL (Borba and Bonfa 1997;Bruce 2005). Además se ha descrito un aumento de los niveles de HDL colesterol de carácter proinflamatorio en el 45% de los pacientes, frente al 4% de los controles (McMahon et al. 2006).

En cuanto a la hipercolesterolemia, se ha demostrado estar asociada con un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares en las cohortes de casos prevalentes (Petri et al. 1992) pero no en las cohortes de casos incidentes (Tolozá et al. 2004;Urowitz et al. 2010), lo cual puede ser reflejo de un manejo agresivo de la dislipemia en los últimos años (Symmons and Gabriel 2011). En nuestra cohorte de casos prevalentes no encontramos asociación entre dislipemia y placa carotídea en las mujeres con LES, aunque sí encontramos asociación entre la presencia de dislipemia y los eventos cardiovasculares previos.

### **Diabetes**

La prevalencia de diabetes es mayor en las mujeres con LES, habiéndose señalado cifras del 5% en los pacientes frente al 1% en los controles (Bruce et al. 2003;Bruce 2005). En nuestro caso la prevalencia de diabetes fue del 2%, menor que la referida en otras series. Esto puede deberse quizás a una menor gravedad de la enfermedad y a un menor uso de esteroides que en otras series reportadas. No encontramos asociación significativa entre diabetes y aterosclerosis subclínica en nuestra cohorte, lo que

confirma los resultados de otros estudios previos (Symmons and Gabriel 2011).

En cuanto a la relación de otros factores de riesgo CV clásicos y la aterosclerosis subclínica, datos de un metaanálisis reciente (Wu et al. 2016) mostraban correlación del espesor IM de la carótida con la edad, los valores de triglicéridos y de forma inversa con el HDL, encontrándose asimismo correlación entre la presencia de placa y los valores de triglicéridos. En nuestro trabajo el espesor IM carotídeo se correlacionó con la edad, la HTA, la obesidad, el perímetro abdominal, el IMC, la PCR y la osteoprotegerina, persistiendo asociación tras ajuste multivariable sólo con la edad.

La influencia de los factores de riesgo CV clásicos en el desarrollo de aterosclerosis subclínica en los pacientes con LES parece ser diferente de la influencia de estos factores en la población general (Skaggs et al. 2012). En la cohorte de Toronto (Urowitz et al. 2007) se describió que los pacientes con LES con eventos cardiovasculares tenían mayor frecuencia de factores de riesgo clásicos. Sin embargo, no tenían puntuaciones mayores en el score de Framingham, lo que sugiere que la importancia individual de los distintos factores de riesgo CV clásicos es diferente en los pacientes con LES y en la población general (Symmons and Gabriel 2011). Apoyando esta idea, después de ajustar por el score Framingham, los pacientes con LES tienen entre 7 y 17 veces más riesgo de eventos cardiovasculares, lo que apoya la idea de que deben estar implicados otros factores no clásicos que tendrían una relevancia notable en el desarrollo de la aterosclerosis (Esdaile et al. 2001).

### **3.2. SÍNDROME METABÓLICO**

Diversas series han señalado un incremento en la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con LES, con valores entre el 18% y el 38% (Chung et al. 2007;Parker et al. 2011;Parker et al. 2013), siendo superior a la prevalencia encontrada en la población general de referencia en la mayoría de estudios que incluían un grupo control.

---

Un estudio realizado en población española encontró una prevalencia de síndrome metabólico del 20% en los pacientes con LES frente a un 13% en la población control, no siendo estas diferencias significativas (Sabio et al. 2008), si bien sí se alcanzaba la significación al analizar la población menor de 40 años. La hipertensión arterial ha sido el componente del síndrome metabólico que con mayor frecuencia se ha observado presente en pacientes con LES cuando se compara con la población de control (Parker and Bruce 2013; Sabio et al. 2008; Demir et al. 2016). En cuanto a la obesidad central, se ha encontrado menos frecuentemente representada en los pacientes con LES (Parker et al. 2013). En población española la obesidad central se ha visto que es más prevalente que en población control (Sabio et al. 2008). En cuanto al perfil lipídico, algunas series han mostrado un perfil lipídico caracterizado por niveles bajos de HDL y niveles altos de triglicéridos (Parker et al. 2011), mientras que otros no han confirmado estos hallazgos. Al igual que los estudios previamente descritos, en nuestra cohorte encontramos, una mayor prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con LES (19% en los pacientes y 9.2% en los controles), aunque la diferencia quedó próxima al límite de la significación estadística ( $p=0,06$ ).

En cuanto a las características de la enfermedad, se ha publicado asociación entre mayores índices de daño y la presencia de síndrome metabólico (Sabio et al. 2009; Bellomio et al. 2009). Sin embargo, la relación entre el síndrome metabólico y los índices de actividad es inconsistente, con resultados contradictorios en algunos estudios, al igual que ocurre en cuanto a la relación con el uso crónico de corticoides (Negrón et al. 2008). El tratamiento con hidroxiclороquina se ha propuesto como protector frente al desarrollo de síndrome metabólico la mayoría de los estudios publicados (Bellomio et al. 2009; Sabio et al. 2008).

Varios estudios previos han demostrado una relación entre el síndrome metabólico y la enfermedad CV. Así, Sabio et al señalaron una frecuencia de enfermedad CV (infarto, fallo cardiaco congestivo o ictus) 3,2 veces superior en pacientes con síndrome metabólico, con una OR de 3,9 (Sabio et al. 2008). Otros estudios posteriores han confirmado esta relación,

habiéndose encontrado una OR de 2,67 (1,21-5,89) en la serie de Demir et al. (Demir et al. 2016). En nuestro estudio, sin embargo, encontramos una tendencia a la asociación entre los eventos previos y el síndrome metabólico que no alcanzó la significación estadística.

En cuanto a la relación entre el síndrome metabólico y la aterosclerosis subclínica, algunos grupos han demostrado relación entre la presencia de síndrome metabólico y el incremento en la rigidez arterial aórtica (Sabio et al. 2009), lo cual apoya la idea de que el síndrome metabólico se asocia con el desarrollo de aterosclerosis. También se han publicado estudios que muestran un incremento en el espesor IM de la carótida en los pacientes con LES con síndrome metabólico frente al resto de los pacientes con esta enfermedad (Gheita et al. 2013). Otros estudios han relacionado la presencia de síndrome metabólico con una mayor prevalencia de placas carotídeas y de espesor íntima media en los pacientes con nefritis lúpica (Zhang et al. 2014). En nuestro estudio, también encontramos asociación entre el síndrome metabólico y la presencia de placas carotídeas ( $p=0,035$ ), aunque esta asociación se perdía al realizar el análisis multivariante. En consecuencia, la confirmación de una posible asociación del síndrome metabólico con la aterosclerosis subclínica en nuestra población requiere estudios adicionales.

### **3.3. VITAMINA D**

La vitamina D es un factor esencial en la homeostasis esquelética, de manera que las personas con una dotación insuficiente desarrollan hiperparatiroidismo secundario, osteoporosis, o incluso raquitismo/osteomalacia en los casos más graves. En las últimas décadas se han publicado numerosos estudios que sugieren que esta vitamina ejerce también acciones a otros muchos niveles. Así, se ha publicado que la falta de vitamina D se asocia a enfermedades cardiovasculares, neoplasias, enfermedades infecciosas, autoinmunes, etc. Sin embargo, muchas de estas acciones extraesqueléticas de la vitamina D continúan siendo debatidas (Holick 2004; Holick 2007). Los estudios epidemiológicos

---

transversales tienden a mostrar una asociación entre niveles bajos de vitamina D y esas enfermedades. Asimismo, en diferentes modelos experimentales celulares las formas activas de la vitamina D ejercen un efecto inmunomodulador y regulador de la actividad de diversos tipos celulares. Sin embargo, apenas existen estudios de intervención que confirmen una relación causal directa entre la mejora de los niveles de vitamina D y la reducción de riesgo de enfermedad (Pilz et al. 2015). Si bien la 1,25-dihidroxitamina D es el metabolito más activo, el más abundante en el suero es la 25-hidroxitamina D y es precisamente esta forma la que se considera que refleja mejor la dotación de vitamina D del individuo.

Como acabamos de comentar, varios estudios en población general han encontrado una asociación de la deficiencia de vitamina D con el desarrollo de eventos cardiovasculares (Dobnig et al. 2008), habiéndose relacionado también con el desarrollo de hipertensión, obesidad, síndrome metabólico o diabetes (Holick 2007; Wang 2016; Martins et al. 2007; Ford et al. 2005). En varios estudios, la asociación se ha manifestado como independiente de otros factores, en modelos multivariados. Además los niveles bajos de vitamina D se han correlacionado con la presencia de calcificación arterial coronaria (Doherty et al. 1997) y disfunción endotelial (Jablonski et al. 2011). En cuanto al espesor IM de la carótida, hay controversia en los resultados. Algunos estudios han señalado una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y el espesor IM (Carrelli et al. 2011), mientras que otros no encontraron asociación (Pilz et al. 2009) o sólo lo hicieron en el subgrupo de pacientes con hipertensión (Reis et al. 2009).

Los pacientes con LES, y con otras enfermedades autoinmunes, tienen niveles bajos de vitamina D, habiéndose descrito hasta en el 50% de los pacientes (Reynolds et al. 2012; Kamen et al. 2006; Mok et al. 2013). Nuestros resultados confirman esas observaciones, pues el 51% de los pacientes de nuestra serie tenían niveles de 25-hidroxitamina D por debajo de 20 ng/ml. Aunque no hay un acuerdo unánime, ese es el valor habitualmente considerado como límite inferior del rango saludable. El déficit de vitamina D se ha asociado con la actividad de la enfermedad en la mayoría de los estudios.

(Sakthiswary and Raymond 2013). De los estudios que arrojaron resultados negativos cabe destacar que tres eran estudios realizados en población española. (Munoz-Ortego et al. 2012;Ruiz-Irastorza et al. 2010b) En nuestro caso tampoco encontramos asociación entre los niveles vitamina D y el índice de actividad SLEDAI.

En cuanto a la relación entre los niveles de vitamina D y el riesgo CV en pacientes con LES, un estudio de Wu et al. encontró relación entre los niveles bajos de vitamina D y mayores valores de glucemia en ayunas (Wu et al. 2009). En cuanto a la presencia de aterosclerosis carotídea, no se encontró asociación entre los niveles de vitamina D y las placas carotídeas o el espesor IM. Tampoco encontraron asociación entre los niveles de vitamina D y la presencia de placa carotídea o de espesor IM patológico en una cohorte de pacientes coreanas (Jung et al. 2014). Nuestros datos van en la línea de estos últimos estudios, puesto que tampoco encontramos relación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y la presencia de aterosclerosis subclínica, valorada por el espesor IM o la presencia de placas carotídeas.

Sin embargo, otros estudios han arrojado resultados contrarios. En este sentido, Ravenell et al (Ravenell et al. 2012) encontraron una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y el área total de placa carotídea. Un estudio publicado en 2012 (Reynolds et al. 2012) encontró relación entre los niveles bajos de vitamina D y un aumento en la rigidez aórtica, utilizando como medida la velocidad onda de pulso aórtica; sin embargo no se encontró asociación con la presencia de placa carotídea, el espesor IM o con las moléculas de adhesión celular. Esto plantea la posibilidad de que la rigidez aórtica sea un proceso más temprano y dinámico que la presencia de placas carotídeas y que puede responder en mayor grado al nivel de vitamina D. En esta línea, un estudio reciente (Reynolds 2015 poster) plantea que el calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D3) mejora la función endotelial en pacientes con LES estable, estando esta mejoría relacionada con un aumento en el número y la función de las células mieloides angiogénicas, encargadas de promover la angiogénesis y restaurar el daño de los vasos sanguíneos.

---

### 3.4. REACTANTES DE FASE AGUDA

La PCR de alta sensibilidad ha demostrado ser, predictor de enfermedad arterial coronaria en población general (Ridker et al. 2003). Por lo general los niveles de PCR en población general son relativamente estables, mientras que en los pacientes con LES fluctúan en función de hechos como la actividad de la enfermedad o los tratamientos recibidos.

Se ha descrito una relación entre los niveles de IL-6 y el calcio coronario en los pacientes con LES (Asanuma et al. 2006). En ese mismo artículo se identificó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de IL-6 y los valores PCR y VSG. Otros estudios han demostrado correlación entre los niveles de PCR ultrasensible (PCRu) y afectación musculoesquelética, hematológica, serositis, y puntuación SLEDAI. Asimismo, los niveles de PCRu superiores a 3 mg/l se asociaban con el sexo masculino, tabaquismo, diabetes y mayor índice aterogénico, así como con historia de trombosis arterial (Mok et al. 2013).

Un estudio de casos y controles derivado de la cohorte LUMINA (Szalai et al. 2005), evaluó la relación entre los niveles de PCR y la presencia del polimorfismo GT<sup>20</sup> del gen de la PCR encontrándose que los pacientes con eventos cardiovasculares tienen con mayor frecuencia valores de PCR en el quintil más alto. Asimismo se encontró relación entre el alelo GT<sup>20</sup> y los eventos cardiovasculares.

Siguiendo con esta línea, Nikpour (Nikpour et al. 2012) publicó que tanto los niveles de PCR media, como los niveles de PCR media ajustados por tiempo, eran predictivos de eventos cardiovasculares. Niveles de PCR mayores de 1,6 mg/l suponían un riesgo elevado de eventos cardiovasculares, con una razón de riesgo (HR) 3,37 (IC 95% 1,09-10,41).

Sin embargo, al analizar la relación entre la PCR y la aterosclerosis subclínica los resultados son controvertidos; Manzi et al. encontraron mayores niveles de PCR en los pacientes con placas, mientras que en el estudio de Roman (Roman et al. 2003) no replicaron estos resultados. En un metanálisis no se encontró asociación significativa de la PCR con

el espesor IM de la carótida, ni con la presencia de placas (Wu et al. 2009). En nuestro caso, sí encontramos asociación entre los niveles de PCR y el espesor IM (beta 0,245; p=0,017). Es posible que las discrepancias en los estudios dependan de factores tales como las características de la población y en particular la actividad de la enfermedad lúpica en el momento del estudio, pues evidentemente esta influye en los niveles de los reactantes de fase aguda.

### **3.5. ACTIVIDAD Y DAÑO DE LA ENFERMEDAD**

La asociación entre las manifestaciones clínicas del LES y la aterosclerosis no está aún del todo esclarecida. Los resultados de un estudio trasnversal sugirieron que la actividad elevada (medida utilizando el índice Systemic Lupus Activity Measure) se asociaba con menor carga de placa aterosclerótica, mientras que la mayor duración de la enfermedad se correlacionaba con el volumen de la placa (Manzi et al. 1999). Otro estudio trasversal asoció una mayor duración de la enfermedad con mayor calcio coronario (Von Feldt et al. 2006).

Sin embargo, las grandes cohortes de LES han ofrecido resultados contradictorios. Tanto la cohorte de Baltimore (Petri et al. 1992), como en la cohorte LUMINA (Tolozza et al. 2004) encontraron una relación entre mayor duración del LES y los eventos cardiovasculares. Sin embargo, ni en la cohorte de Toronto (Urowitz et al. 2010) ni en la de SLICC-ACR (Urowitz et al. 2010) se confirmó esta asociación.

En cuanto a la relación con la aterosclerosis carotídea subclínica, se ha señalado que una mayor duración de la enfermedad y mayores niveles de daño (índice SLICC) se asociaban con una mayor carga de placa carotídea (Roman et al. 2003).

Los resultados de un metanálisis reciente mostraron que tanto la duración como el índice de actividad SLEDAI se correlacionaban con el espesor IM en pacientes con LES. No se demostró relación con la presencia de placa, pero sí se relacionó esta con el uso de esteroides (Wu et al. 2016). En nuestro caso, en el análisis multivariable no encontramos relación de la

aterosclerosis subclínica (espesor IM o presencia de placas carotídeas) ni con el SLEDAI ni con el SLICC. Posiblemente, este resultado negativo depende, al menos en parte, del hecho de que en nuestra cohorte de pacientes con LES los índices de actividad y daño de la enfermedad eran muy bajos.

### **3.6. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO**

Está generalmente aceptado que la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aPL) se asocia a eventos cardiovasculares en la población general, incluyendo trombosis venosas y arteriales. Su relación con la aterosclerosis en el LES es, sin embargo, menos clara.

Se ha descrito un aumento del espesor IM en los pacientes con síndrome antifosfolípido primario (Ames et al. 2005). Sin embargo los resultados en pacientes con LES son controvertidos. De hecho, en pacientes con LES ese mismo grupo no encontró relación entre el espesor IM o la presencia de placa con la positividad de los aPL (Ames et al. 2009). Estudios in vivo e in vitro han demostrado que los pacientes con síndrome antifosfolípido no tienen mayor grado de disfunción endotelial (Meroni et al. 2004), si bien hipótesis previas habían planteado que los aPL pueden contribuir al desarrollo de disfunción endotelial inicial (Skaggs et al. 2012).

Los resultados de las grandes series de LES también han producido conclusiones contradictorias. La cohorte LUMINA (Tolosa et al. 2004) encontró relación entre los aPL y los eventos cardiovasculares, no encontrándose esta relación en las cohorte de Toronto ni SLICC-ACR (Urowitz et al. 2010; Urowitz et al. 2007). En nuestra cohorte tampoco encontramos relación entre los eventos cardiovasculares previos y la positividad para anticuerpos antifosfolípido.

Un metanálisis reciente (Wu et al. 2016) que incluyó 4 estudios que analizaban la relación entre la presencia de LES con/sin SAF y el espesor IM no demostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.07$ ), ni tampoco se hallaron al analizar la presencia de placas ( $p=0.017$ ). Apoyando estos resultados

nosotros tampoco encontramos relación entre la positividad para aPL y la presencia de placa o el espesor IM.

### **3.7. TELÓMEROS**

La longitud de los telómeros se ha propuesto como marcador de la edad biológica porque estas regiones cromosómicas se acortan con las divisiones celulares, reflejando de este modo la cantidad de recambio celular dentro de un individuo. Por otro lado, el acortamiento de los telómeros por debajo de un valor crítico conduce a la senescencia replicativa de la célula, que queda incapaz de seguir dividiéndose.

Entre individuos de la misma edad, la longitud de los telómeros varía, habiéndose relacionado ésta con la exposición a estrés oxidativo e inflamación, factores que se consideran como determinantes del envejecimiento biológico, más allá del número de divisiones celulares. Así, se ha propuesto que la longitud de los telómeros puede ser un factor de riesgo para enfermedades crónicas relacionadas con la edad, tales como el cáncer, la diabetes tipo 2 y la enfermedad CV (Sanders and Newman 2013).

En cuanto a la enfermedad CV, un metanálisis publicado en 2014 (Haycock et al. 2014) en el que se analizaron los resultados de 24 estudios incluyendo 43725 participantes, encontró que entre el tercio más corto y el tercio más largo de longitud de telómeros el riesgo relativo de enfermedad coronaria era 1,5 (IC 95% 1,3-1,8), siendo este riesgo independiente de otros factores convencionales de riesgo vascular. Se plantean varias hipótesis para explicar esta asociación. Entre ellas, el acúmulo de células senescentes, que reduce el potencial regenerativo de los tejidos afectados y promueve la apoptosis, lo cual a su vez se relaciona con reacciones inflamatorias y disfunción endotelial (Minamino et al. 2002). Otra hipótesis plantea que al reducir la capacidad proliferativa de las células musculares lisas de los vasos, la senescencia celular promueve el adelgazamiento de la cubierta fibrosa y por tanto la inestabilidad de la placa (Gorenne et al. 2006).

---

Sin embargo, el estudio Asklepios (De Meyer et al. 2009), que incluyó más de 2500 pacientes, no encontró relación entre la longitud de los telómeros y la presencia de placa o el espesor íntima-media.

En los pacientes con LES se ha descrito un acortamiento de la longitud de los telómeros, en comparación con los sujetos control (Haque et al. 2013;Skamra et al. 2013;Honda et al. 2001;Wu et al. 2007;Beier et al. 2007). El estudio realizado por Haque et al. (Haque et al. 2013) encontró que este acortamiento se relacionaba con la presencia de anticuerpos antiRo y que, paradójicamente, la mayor longitud de los telómeros se asociaba con el tratamiento esteroideo, con el tabaco y con la presencia de placas carotídeas ( $p=0.032$ ). No se encontró correlación entre la longitud telómeros y la edad en este estudio.

El estudio de Skamra et al. (Skamra et al. 2013) encontró asimismo que los pacientes con LES presentaban acortamiento de los telómeros. Al analizar por grupos de edad, en todos los estratos los pacientes con LES tenían telómeros más cortos que los controles, siendo las diferencias estadísticamente significativas en los menores de 45 años. Los pacientes con placa carotídea tenían tendencia a presentar telómeros más cortos, siendo las diferencias estadísticamente significativas en el grupo entre 35-44 años. Otros estudios han replicado estos resultados (Hoffecker et al. 2013), proponiendo además que los pacientes con LES presentan niveles más altos de anticuerpos anti-telómeros que los controles pareados por edad y sexo. Asimismo reportaron una correlación entre los niveles de vitamina D por debajo de 20 y el acortamiento de los telómeros ( $p=0,01$ ).

En nuestro caso se encontró una tendencia al acortamiento de los telómeros con la edad, sin que hubiera diferencias entre los pacientes con LES y los controles. Esto puede explicarse en parte porque nuestra cohorte de pacientes presentaban formas de la enfermedad más leves, con escasa actividad y daño orgánico, por lo que probablemente la influencia de la actividad en los mismos era de menor relevancia.

Por otro lado, hay que tener en cuenta el tamaño limitado de nuestro estudio, el cual, junto a la imprecisión de la técnica,

condiciona la potencia para encontrar asociaciones significativas. Asimismo, aunque la longitud de los telómeros de las células de sangre periférica se ha utilizado habitualmente como marcador general del estado biológico, no necesariamente refleja la situación de un tejido concreto. Es también claro que las diferencias en la composición celular de la sangre pueden determinar diferencias en los resultados, pues no necesariamente los telómeros de estirpes celulares diferentes como granulocitos y linfocitos son equiparables.

No obstante, en nuestro estudio encontramos asociación entre la presencia de síndrome metabólico y el acortamiento de los telómeros. Dada la relación entre síndrome metabólico y riesgo CV, ello podría estar en la línea de la asociación del acortamiento de los telómeros con la enfermedad CV. No obstante, en nuestro estudio no pudimos confirmar la relación entre longitud telomérica y aterosclerosis subclínica.

### **3.8. ADIPOCINAS**

Las adipocinas son moléculas producidas por el tejido adiposo blanco que regulan el metabolismo y la homeostasis energética (Skaggs et al. 2012).

#### **Leptina**

La leptina regula el apetito. En la población general la hiperleptinemia se ha asociado con hipertensión, estrés oxidativo y disfunción endotelial. Se han descrito niveles incrementados de leptina en pacientes con LES (Vadacca et al. 2013;Garcia-Gonzalez et al. 2002;Barbosa et al. 2015;Barbosa et al. 2015;McMahon et al. 2011;Chung et al. 2009), sin embargo estos resultados no fueron reproducidos por Wislowska et al (Wislowska et al. 2008). Estos autores no encontraron diferencias entre LES y controles, pero sí encontraron que aquellos pacientes con LES que tenían artritis o afectación del sistema nervioso central presentaban niveles más altos que aquellos otros que no tenían estas manifestaciones. Otros

---

estudios han relacionado mayores niveles de leptina con la presencia de afectación renal (Barbosa et al. 2015), siendo la relación con la actividad de la enfermedad o los índices de evaluación de daño controvertidos (Garcia-Gonzalez et al. 2002;Vadacca et al. 2013;Vadacca et al. 2009). Hay evidencia de relación entre los niveles de leptina y el IMC en los pacientes con LES, habiéndose relacionado también con los niveles de PCR (Chung et al. 2009;Vadacca et al. 2009). En nuestro estudio encontramos asociación entre los niveles de leptina y el perímetro abdominal y el índice de resistencia insulínica (HOMA IR), lo cual apoya los resultados previamente descritos.

En cuanto a la rigidez arterial, un estudio que incluyó 60 pacientes con LES mostró una correlación entre los niveles de leptina y la rigidez arterial ( $r=0.64$ ).

Niveles de leptina  $\geq 29.5$  ng/ml se han asociado con la presencia de placas de ateroma carotídeas (McMahon et al. 2011) en los pacientes con LES (OR 2,8). Este estudio encontró además que los niveles de leptina se correlacionaban con los niveles de HDL proinflamatorias, de lipoproteína a y del ratio OxPL/apoB100. Posteriormente otro estudio de este mismo grupo confirmó que niveles de leptina  $\geq 34$  ng/dl se asociaban con la presencia de placas carotídeas (OR 7,3).

En cuanto a la calcificación arterial coronaria, un estudio publicado en 2009 (Chung et al. 2009) no encontró relación entre los niveles de leptina y la calcificación coronaria.

Sin embargo, en nuestro caso no encontramos asociación entre los niveles de leptina y las placas de ateroma, lo que va en la línea de la ausencia de relación de los índices de resistencia insulínica, IMC y perímetro abdominal con la presencia de placas en nuestras pacientes.

### **Adiponectina**

La adiponectina es una adipocina con efecto antiinflamatorio, antidiabético y antiaterogénico. Los niveles de adiponectina se encuentran disminuidos en pacientes con diabetes o síndrome

metabólico y se asocian con la presencia o progresión de aterosclerosis coronaria. Se ha descrito que los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen niveles más elevados de adiponectina que la población control (Toussirot et al. 2010). Algunos estudios no han reportado diferencias en los niveles de adiponectina entre LES y controles (Barbosa et al. 2015;Vadacca et al. 2009); por el contrario otros sí han señalado valores aumentados de adiponectina en LES (Chung et al. 2009;Sada et al. 2006;Reynolds et al. 2010), y en particular en nefritis lúpica (Rovin et al. 2005). Un estudio realizado por Sada et al. demostró una correlación negativa entre los niveles de adiponectina y la resistencia insulínica (o el síndrome metabólico) en los pacientes con LES al igual que con el síndrome metabólico (Sada et al. 2006;Vadacca et al. 2009) En nuestro caso había una tendencia a correlación negativa entre adiponectina e índices de resistencia insulínica (HOMA), aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística ( $r=-0,165$ ;  $p=0,099$ ).

En cuanto a la relación entre adiponectina y aterosclerosis subclínica, los resultados son contradictorios. Un estudio publicado en 2010 (Reynolds et al. 2010) demostró que los niveles de adiponectina eran mayores en los pacientes con LES que presentaban placas carotídeas, en comparación con aquéllos sin placas, comportándose como un factor predictor independiente de la presencia de placa carotídea.

Sin embargo, un estudio previo realizado por Chung et al. (Chung et al. 2009) no había encontrado asociación entre los niveles de adiponectina y la calcificación coronaria. En nuestro caso tampoco encontramos asociación entre los niveles de adiponectina y los marcadores de aterosclerosis subclínica. Ello va en la línea de un estudio realizado con un pequeño número de pacientes que mostró una correlación débil negativa entre los niveles de adiponectina y la rigidez arterial ( $r=-0,38$ ,  $p=0.04$ ) (Vadacca et al. 2013).

---

## **E-Selectina**

La E-selectina es liberada por el endotelio anormalmente activado e influye en el proceso de aterosclerosis. Hay pocos estudios previos que describan la asociación entre E-selectina y enfermedad aterosclerótica en LES. Rho et al. describieron que los pacientes con LES tenían valores mayores de E-selectina y que además ésta se relacionaba con la calcificación arterial coronaria (Rho et al. 2008). Un estudio publicado por Reynolds et al. encontró que los pacientes con LES tenían mayores niveles de E selectina que los controles y que además se asociaban con la presencia de placa carotídea (Reynolds et al. 2010). Unos resultados similares fueron también publicados por el grupo de Skeoch, quienes encontraron asociación con placa carotídea, pero no con espesor IM (Skeoch et al. 2014). Al igual que el grupo de Skeoch, en nuestro estudio los pacientes con placa carotídea tenían valores mayores de E-selectina que los pacientes sin placa carotídea ( $p=0,027$ ), encontrándose asociación también con la presencia de placas bilaterales. Sin embargo esta asociación se perdía al realizar el ajuste multivariable.

## **VCAM, ICAM**

Las moléculas de adhesión celular VCAM e ICAM influyen, como se ha comentado previamente, en el proceso de aterogénesis acelerada en el LES. Recientemente se ha planteado que VCAM puede ser además un marcador útil para monitorizar actividad de la enfermedad (Lewis et al. 2016).

Hay pocos estudios que analicen estas moléculas en los pacientes con LES. El estudio de Rho et al (Rho et al. 2008) no encontró diferencias en los niveles VCAM en LES frente a controles, pero sí mayores niveles de ICAM en los pacientes con LES. También encontraron relación entre los niveles de estas moléculas y la calcificación arterial coronaria. Sin embargo, un estudio transversal publicado en 2003 (Roman et al. 2003) no encontró relación entre la presencia de placa carotídea y los valores de VCAM e ICAM. Siguiendo en esta línea, un estudio publicado en 2014 (Skeoch et al. 2014) no encontró diferencias

en los niveles de VCAM entre LES y controles, ni tampoco relación con la presencia de placa carotídea o con el espesor IM.

De manera similar, nosotros tampoco encontramos relación entre los niveles de VCAM o ICAM y la presencia de placa carotídea o el espesor IM de la carótida.

### **Resistina**

La resistina es una adipocina proinflamatoria con efectos proaterogénicos asociada con la resistencia insulínica. Se ha relacionado con la aterosclerosis coronaria y con los eventos coronarios (Reilly et al. 2005). Algunos estudios no encontraron diferencias en los niveles de resistina entre pacientes con LES y controles (Vadacca et al. 2009; Chung et al. 2009). Sin embargo, sí se encontraron mayores niveles en pacientes con LES en otros estudios (Baker et al. 2011), en los cuales la resistina se relacionaba con los parámetros inflamatorios o los índices de daño o de actividad, pero no con la resistencia insulínica. Los resultados de un metanálisis reciente no revelaron diferencias significativas entre los pacientes y los controles (Huang et al. 2015). En el estudio de Chung et al. (2009) no se encontró relación de la resistina con la resistencia insulínica ni con la calcificación coronaria; resultados similares a los del estudio de Baker et al. (Baker et al. 2011).

Nosotros tampoco encontramos correlación entre la resistina y los parámetros de aterosclerosis subclínica, ni tampoco con los índices de resistencia (HOMA) o sensibilidad (QUICKI) insulínica.

### **Osteoprotegerina**

La osteoprotegerina (OPG) es una molécula perteneciente a la superfamilia del receptor del TNF. Actúa como receptor señuelo soluble del RANKL y por tanto inhibe la osteoclastogénesis. Además de en el hueso, se expresa en otros tejidos, incluyendo la pared arterial. Niveles altos de OPG se han asociado con disfunción endotelial, severidad de enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular periférica. Asimismo, se ha descrito que

---

los factores de riesgo CV clásicos se asocian con niveles más altos de OPG. Se cree que la OPG favorece la proliferación de células musculares lisas vasculares y aumenta la actividad proadhesiva del TNF para adherir monocitos, incrementando la expresión de ICAM, VCAM y E selectina.

Los niveles circulantes de OPG dependen de su producción en diferentes tejidos, pero se desconoce la contribución relativa de las diversas fuentes. No obstante, se ha establecido una relación entre OPG y aterosclerosis, tanto en la población general, como en pacientes con enfermedades reumatológicas tales como AR (Asanuma et al. 2007) y espondilitis anquilosante (Genre et al. 2014).

Asimismo, se han descrito niveles más altos de OPG en pacientes con LES que en controles (Kwok et al. 2009; Park et al. 2014) y se han relacionado con la presencia de anticuerpos antifosfolípido (Kwok et al. 2009). Sin embargo, en otros estudios se han encontrado resultados opuestos (Carmona-Fernandes et al. 2011). Se han publicado estudios que demuestran relación entre los niveles de OPG y los de otros marcadores de activación endotelial, tales como E-selectina y MCP-1. Confirmando esa idea, en nuestro estudio hemos encontrado correlación entre los valores de OPG y de las moléculas VCAM, E-selectina y P selectina.

En pacientes con AR de nuestra región de Cantabria hemos observado que la concentración de OPG se asocia de forma independiente con la severidad de la enfermedad y con una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares (Lopez-Mejias et al. 2015).

En población de Galicia con AR la concentración de OPG se asoció con los niveles de ICAM-1, con el espesor IMT y la presencia de placas en carótida, de forma independiente de las concentraciones de PCR, de los factores de riesgo CV convencionales y de la actividad de la AR (Dessein et al. 2014).

En cuanto a la presencia de aterosclerosis subclínica en LES, Park et al. (Park et al. 2014) demostraron que tanto las placas carotídeas como el incremento en el espesor IM se relacionaban con niveles más altos de OPG en mujeres premenopáusicas con

LES. Sin embargo estos resultados no fueron replicados en una cohorte de LES española, en quienes no se encontró relación entre los niveles de OPG y el espesor IM o el índice tobillo brazo (Lopez-Robles et al. 2016). En nuestra serie, existía una asociación entre los niveles de OPG y la presencia de placas carotídeas o el espesor IM en el análisis univariante, perdiéndose la significación estadística en el análisis multivariante.

Un estudio recientemente publicado por McMahon et al. (McMahon et al. 2014) planteó la posibilidad de crear un índice (“score”) combinado de biomarcadores y factores de riesgo CV que fuera predictor de la presencia y progresión de placas ateroscleróticas en LES. Se encontraron asociados a la presencia de placa carotídea los siguientes factores: edad  $\geq 48$  años, aumento de la función inflamatoria de HDL, niveles de TWEAK en plasma  $\geq 373$ pg/ml, homocisteína  $\geq 12$ micromoles/litro e historia de diabetes. Se definió un perfil de alto riesgo como  $\geq 3$  biomarcadores o  $\geq 1$  biomarcador e historia de diabetes. Este perfil de alto riesgo confería riesgo 28 veces superior de placa carotídea o de progresión del espesor íntima media. En todo caso, sería necesario replicar el análisis en un grupo de población independiente para confirmar su utilidad.

#### **4.FORTALEZAS Y DEBILIDADES**

Nuestro estudio tiene varios puntos de potencial interés. Incluye un cohorte homogénea de pacientes con LES de origen caucásico, en la que además excluimos los varones de los análisis principales para evitar la heterogeneidad. La población está bien caracterizada desde el punto de vista clínico. El tamaño muestral es razonable. No realizamos un cálculo formal de tamaño muestral porque incluimos todos los pacientes disponibles que cumplían los criterios especificados. Los datos han sido recogidos de forma homogénea por el mismo observador y todas las ecografías han sido realizadas por el mismo observador con el mismo equipo ecográfico. Por estos motivos los resultados obtenidos se consideran muy fiables. Además las poblaciones de comparación son pacientes y controles de la misma región, misma edad y distribución inicial de sexos, minimizando así la posibilidad de que otros factores no

---

relacionados con la enfermedad entren en juego a la hora de compararlos.

No obstante, el estudio presenta también algunas limitaciones evidentes.

El tamaño muestral ciertamente condiciona la potencia estadística, especialmente para los análisis de asociación multivariantes. Se trata de un estudio transversal en el que los pacientes fueron estudiados en un momento dado, por lo que no podemos evaluar la velocidad de progresión de la aterosclerosis subclínica o los eventos cardiovasculares incidentes, resultados que requerirán un seguimiento prospectivo de esta cohorte, lo cual planeamos como un objetivo futuro.

Por otro lado, al estudiarse los parámetros bioquímicos en un único momento, y estar muchos de estos influidos por factores como la actividad de la enfermedad, cabe la posibilidad de que esa determinación única no refleje bien la situación a lo largo del tiempo. Evidentemente, ello limitaría la posibilidad de encontrar asociaciones entre esos marcadores y la presencia de aterosclerosis. Una limitación similar es aplicable a los análisis de asociación entre los parámetros de actividad de la enfermedad y la presencia de aterosclerosis. Sólo la repetición de los análisis en el futuro nos permitirá aclarar estas cuestiones.

Otra característica del estudio que merece la pena destacar se refiere a la gravedad de la enfermedad. La cohorte de pacientes estudiada incluye mayoritariamente formas de enfermedad leve, en general con poco daño y con poca actividad, por lo que la implicación de los factores relacionados con la enfermedad en la aterosclerosis subclínica se verá poco representada. Asimismo, cabe pensar que el incremento de riesgo CV que hemos encontrado en esta población se vería incrementado en caso de estudiar pacientes con formas de LES más graves, como parecen apuntar los estudios en series americanas.

En los estudios de casos y controles como este, resulta crítica la elección de los controles. En ese sentido, no nos fue posible incluir controles seleccionados aleatoriamente entre la población general y utilizamos controles de oportunidad. Por tanto, cabría plantearse la posibilidad de que hubiera un cierto sesgo en la

comparación de la frecuencia de aterosclerosis subclínica entre los pacientes con LES y los controles. No obstante, intentamos que los controles fueran representativos de la población, y en general los de edad avanzada procedían de otras consultas del hospital, evitando incluir controles “supersanos”. De hecho, la frecuencia de placas carotídeas, síndrome metabólico y otros factores de riesgo CV de nuestros controles es similar o superior a la encontrada en diferentes estudios de población española (Sabio et al. 2008; Grau et al. 2012). Por otro lado, la comparación de nuestra cohorte de LES con otra de pacientes con AR nos ha permitido confirmar y “calibrar” los resultados. De hecho, la frecuencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con LES fue similar a la encontrada en pacientes con AR, en los cuales el aumento de prevalencia de aterosclerosis y riesgo CV están bien establecidos.

Por otro lado, hay que tener presente que nosotros analizamos el espesor íntima-media y la presencia de placas como reflejo de aterosclerosis subclínica. No hemos encontrado asociación de esos parámetros con los niveles de marcadores bioquímicos como citocinas y moléculas de adhesión. Hay que resaltar que no evaluamos la función endotelial mediante ecografía, por lo que hemos podido explorar una posible asociación de citocinas y moléculas de adhesión con las fases iniciales del proceso de aterosclerosis.

## **VI. CONCLUSIONES**



1. En nuestra población, las manifestaciones clínicas más frecuentes del LES son las cutáneo-articulares, seguidas por las manifestaciones hematológicas. La prevalencia de anticuerpos antifosfolípido es del 42%. La mayor parte de los pacientes presentan formas leves-moderadas de la enfermedad, con valores medios de 3 (rango de 0-24) en el índice SLEDAI y de 1 (rango 0-5) en la escala SLICC.
2. El factor de riesgo cardiovascular más frecuente en los pacientes con LES es la hipertensión arterial, seguida del tabaquismo y la dislipemia. No encontramos diferencias en la frecuencia de estos factores al comparar los pacientes con LES y la población control. Siendo la edad media de la población estudiada de 51 años, el 7 % de los pacientes tenían historia de eventos cardiovasculares previos, frecuencia significativamente mayor que la observada en población general (1%).
3. El síndrome metabólico es más frecuente en los pacientes con LES que en la población control (19% frente al 9%) y está relacionado con un acortamiento de los telómeros.
4. La prevalencia de aterosclerosis subclínica definida por la presencia de placas carotídeas en los pacientes con LES es del 45 %, similar a la encontrada en pacientes con artritis reumatoide y en general superior a la de la población control, en especial en el grupo de edad entre 40 y 65 años, en el cual la diferencia frente a controles fue estadísticamente significativa.
5. El desarrollo de aterosclerosis subclínica en los pacientes con LES se asocia con la edad, pero no parece haber una asociación significativa con otros factores de riesgo cardiovascular clásicos.
6. Globalmente, nuestros resultados indican una prevalencia aumentada de aterosclerosis subclínica en los pacientes con LES, relacionada con la enfermedad, independiente de otros factores de riesgo cardiovascular y sin clara asociación con biomarcadores metabólicos.



## **BIBLIOGRAFÍA**



## REFERENCIAS

2001. 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* 285: 2486-2497.

Ait-Oufella, H., O. Herbin, J. D. Bouaziz, C. J. Binder, C. Uyttenhove, L. Laurans, S. Taleb, E. Van Vre, B. Esposito, J. Vilar, J. Sirvent, J. Van Snick, A. Tedgui, T. F. Tedder, and Z. Mallat. 2010. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice. *J. Exp. Med.* 207: 1579-1587.

Alberti, K. G., R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet, J. I. Cleeman, K. A. Donato, J. C. Fruchart, W. P. James, C. M. Loria, and S. C. Smith, Jr. 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120: 1640-1645.

Alberti, K. G. and P. Z. Zimmet. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 15: 539-553.

Aletaha, D., T. Neogi, A. J. Silman, J. Funovits, D. T. Felson, C. O. Bingham, III, N. S. Birnbaum, G. R. Burmester, V. P. Bykerk, M. D. Cohen, B. Combe, K. H. Costenbader, M. Dougados, P. Emery, G. Ferraccioli, J. M. Hazes, K. Hobbs, T. W. Huizinga, A. Kavanaugh, J. Kay, T. K. Kvien, T. Laing, P. Mease, H. A. Menard, L. W. Moreland, R. L. Naden, T. Pincus, J. S. Smolen, E. Stanislawski-Biernat, D. Symmons, P. P. Tak, K. S. Upchurch, J. Vencovsky, F. Wolfe, and G. Hawker. 2010. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 69: 1580-1588.

Alonso, M. D., J. Llorca, F. Martinez-Vazquez, J. A. Miranda-Fillooy, d. T. Diaz, T. Dierssen, T. R. Vazquez-Rodriguez, I. Gomez-Acebo, R. Blanco, and M. A. Gonzalez-Gay. 2011. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 90: 350-358.

Alonso, M. D., F. Martinez-Vazquez, T. D. de Teran, J. A. Miranda-Fillooy, T. Dierssen, R. Blanco, C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, and M. A. Gonzalez-Gay. 2012. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus* 21: 1135-1148.

Ames, P. R., A. Margarita, and J. D. Alves. 2009. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 37: 29-35.

Ames, P. R., A. Margarita, K. B. Sokoll, M. Weston, and V. Brancaccio. 2005. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann. Rheum. Dis.* 64: 315-317.

Appel, G. B., C. B. Blum, S. Chien, C. L. Kunis, and A. S. Appel. 1985. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity. *N. Engl. J. Med.* 312: 1544-1548.

Asanuma, Y., C. P. Chung, A. Oeser, A. Shintani, E. Stanley, P. Raggi, and C. M. Stein. 2006. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. *J. Rheumatol.* 33: 539-545.

Asanuma, Y., C. P. Chung, A. Oeser, J. F. Solus, I. Avalos, T. Gebretsadik, A. Shintani, P. Raggi, T. Sokka, T. Pincus, and C. M. Stein. 2007. Serum osteoprotegerin is increased and independently associated with coronary-artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 195: e135-e141.

Asanuma, Y., A. Oeser, A. K. Shintani, E. Turner, N. Olsen, S. Fazio, M. F. Linton, P. Raggi, and C. M. Stein. 2003. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 349: 2407-2415.

Aslanian, A. M., H. A. Chapman, and I. F. Charo. 2005. Transient role for CD1d-restricted natural killer T cells in the formation of atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25: 628-632.

Avalos, I., C. P. Chung, A. Oeser, G. L. Milne, J. D. Morrow, T. Gebretsadik, A. Shintani, C. Yu, and C. M. Stein. 2007. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity and symptoms. *Lupus* 16: 195-200.

Baker, J. F., M. Morales, M. Qatanani, A. Cucchiara, E. Nackos, M. A. Lazar, K. Teff, and J. M. Von Feldt. 2011. Resistin levels in lupus and associations with disease-specific measures, insulin resistance, and coronary calcification. *J. Rheumatol.* 38: 2369-2375.

Ballestar, E., M. Esteller, and B. C. Richardson. 2006. The epigenetic face of systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 176: 7143-7147.

Barbosa, V. S., P. L. Francescantonio, and N. A. Silva. 2015. Leptin and adiponectin in patients with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. *Rev. Bras. Reumatol.* 55: 140-145.

Beier, F., S. Balabanov, C. C. Amberger, U. Hartmann, K. Manger, K. Dietz, I. Kotter, and T. H. Brummendorf. 2007. Telomere length analysis in monocytes and lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus using multi-color flow-FISH. *Lupus* 16: 955-962.

Bellomio, V., A. Spindler, E. Lucero, A. Berman, R. Sueldo, H. Berman, M. Santana, M. J. Molina, V. Gongora, G. Cassano, S. Paira, V. Saurit, G. Retamozo, A. Alvarellos, F. Caerio, P. Alba, M. Gotero, E. J. Velozo, F. Ceballos, E. Soriano, L. Catoggio, M. A. Garcia, A. Eimon, and S. Aguero. 2009. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 18: 1019-1025.

Benagiano, M., A. Azzurri, A. Ciervo, A. Amedei, C. Tamburini, M. Ferrari, J. L. Telford, C. T. Baldari, S. Romagnani, A. Cassone, M. M. D'Elis, and G. Del Prete. 2003. T helper type 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 100: 6658-6663.

Bengtsson, C., M. L. Ohman, O. Nived, and D. S. Rantapaa. 2012. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus* 21: 452-459.

Boger, R. H., S. M. Bode-Boger, A. Szuba, P. S. Tsao, J. R. Chan, O. Tangphao, T. F. Blaschke, and J. P. Cooke. 1998. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 98: 1842-1847.

Boisvert, W. A., R. Santiago, L. K. Curtiss, and R. A. Terkeltaub. 1998. A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. *J. Clin. Invest* 101: 353-363.

Bombardier, C., D. D. Gladman, M. B. Urowitz, D. Caron, and C. H. Chang. 1992. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 35: 630-640.

Borba, E. F. and E. Bonfa. 1997. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 6: 533-539.

Boring, L., J. Gosling, M. Cleary, and I. F. Charo. 1998. Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 394: 894-897.

Bots, M. L., G. W. Evans, W. A. Riley, and D. E. Grobbee. 2003. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke* 34: 2985-2994.

Bravo, Y., Y. Quiroz, A. Ferrebuz, N. D. Vaziri, and B. Rodriguez-Iturbe. 2007. Mycophenolate mofetil administration reduces renal inflammation, oxidative stress, and arterial pressure in rats with lead-induced hypertension. *Am. J. Physiol Renal Physiol* 293: F616-F623.

Bruce, I. N. 2005. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology. (Oxford)* 44: 1492-1502.

Bruce, I. N., R. J. Burns, D. D. Gladman, and M. B. Urowitz. 2000. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities. *J. Rheumatol.* 27: 2372-2377.

Bruce, I. N., M. B. Urowitz, D. D. Gladman, D. Ibanez, and G. Steiner. 2003. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum.* 48: 3159-3167.

Bucala, R., K. J. Tracey, and A. Cerami. 1991. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J. Clin. Invest* 87: 432-438.

Calvo-Alen, J., L. Silva-Fernandez, E. Ucar-Angulo, J. M. Pego-Reigosa, A. Olive, C. Martinez-Fernandez, V. Martinez-Taboada, M. J. Luis, E. Loza, J. Lopez-Longo, J. J. Gomez-Reino, M. Galindo-Izquierdo, A. Fernandez-Nebro, M. J. Cuadrado, M. A. Aguirre-Zamorano, A. Zea-Mendoza, and I. Rua-Figueroa. 2013. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol. Clin.* 9: 281-296.

Carmona-Fernandes, D., M. J. Santos, I. P. Perpetuo, J. E. Fonseca, and H. Canhao. 2011. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio is increased in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Res. Ther.* 13: R175.

Carrelli, A. L., M. D. Walker, H. Lowe, D. J. McMahon, T. Rundek, R. L. Sacco, and S. J. Silverberg. 2011. Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan study. *Stroke* 42: 2240-2245.

Cawthon, R. M. 2002. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res.* 30: e47.

Chen, H., D. Li, T. Saldeen, and J. L. Mehta. 2001. Transforming growth factor-beta(1) modulates oxidatively modified LDL-induced expression of adhesion molecules: role of LOX-1. *Circ. Res.* 89: 1155-1160.

Choi, J., S. T. Kim, and J. Craft. 2012. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update. *Curr. Opin. Immunol.* 24: 651-657.

Chung, C. P., I. Avalos, A. Oeser, T. Gebretsadik, A. Shintani, P. Raggi, and S. C. Michael. 2007. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann. Rheum. Dis.* 66: 208-214.

Chung, C. P., A. G. Long, J. F. Solus, Y. H. Rho, A. Oeser, P. Raggi, and C. M. Stein. 2009. Adipocytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to inflammation, insulin resistance and coronary atherosclerosis. *Lupus* 18: 799-806.

Chung, C. P., A. Oeser, J. F. Solus, T. Gebretsadik, A. Shintani, I. Avalos, T. Sokka, P. Raggi, T. Pincus, and C. M. Stein. 2008. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 58: 2105-2112.

---

Collins, T. and M. I. Cybulsky. 2001. NF-kappaB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J. Clin. Invest* 107: 255-264.

Corrales, A., P. H. Dessen, L. Tsang, T. Pina, R. Blanco, C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, and M. A. Gonzalez-Gay. 2015. Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study. *Arthritis Res. Ther.* 17: 55.

Corrales, A., C. Gonzalez-Juanatey, M. E. Peiro, R. Blanco, J. Llorca, and M. A. Gonzalez-Gay. 2014. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 73: 722-727.

Cybulsky, M. I. and M. A. Gimbrone, Jr. 1991. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 251: 788-791.

Dai, G., M. R. Kaazempur-Mofrad, S. Natarajan, Y. Zhang, S. Vaughn, B. R. Blackman, R. D. Kamm, G. Garcia-Cardena, and M. A. Gimbrone, Jr. 2004. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 101: 14871-14876.

de Boer, O. J., A. C. van der Wal, P. Teeling, and A. E. Becker. 1999. Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: a prominent role for neovascularization? *Cardiovasc. Res.* 41: 443-449.

De Caterina, R., P. Libby, H. B. Peng, V. J. Thannickal, T. B. Rajavashisth, M. A. Gimbrone, Jr., W. S. Shin, and J. K. Liao. 1995. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J. Clin. Invest* 96: 60-68.

De Meyer, T., E. R. Rietzschel, M. L. De Buyzere, M. R. Langlois, D. De Bacquer, P. Segers, P. Van Damme, G. G. De Backer, P. Van Oostveldt, W. Van Criekinge, T. C. Gillebert, and S. Bekaert. 2009. Systemic telomere length and preclinical atherosclerosis: the Asklepios Study. *Eur. Heart J.* 30: 3074-3081.

Demir, S., B. Artim-Esen, Y. Sahinkaya, O. Pehlivan, N. Alpay-Kanitez, A. Omma, B. Erer, S. Kamali, A. Gul, O. Aral, L. Ocal, and M. Inanc. 2016. 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* 25: 177-184.

Denny, M. F., S. Thacker, H. Mehta, E. C. Somers, T. Dodick, F. J. Barrat, W. J. McCune, and M. J. Kaplan. 2007. Interferon-alpha promotes abnormal vasculogenesis in lupus: a potential pathway for premature atherosclerosis. *Blood* 110: 2907-2915.

Denny, M. F., S. Yalavarthi, W. Zhao, S. G. Thacker, M. Anderson, A. R. Sandy, W. J. McCune, and M. J. Kaplan. 2010. A distinct subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs. *J. Immunol.* 184: 3284-3297.

Dessein, P. H., R. Lopez-Mejias, C. Gonzalez-Juanatey, F. Genre, J. A. Miranda-Filloy, J. Llorca, and M. A. Gonzalez-Gay. 2014. Independent relationship of osteoprotegerin concentrations with endothelial activation and carotid atherosclerosis in patients with severe rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 41: 429-436.

Dobnig, H., S. Pilz, H. Scharnagl, W. Renner, U. Seelhorst, B. Wellnitz, J. Kinkeldei, B. O. Boehm, G. Weihrauch, and W. Maerz. 2008. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.* 168: 1340-1349.

Doherty, T. M., W. Tang, S. Dascalos, K. E. Watson, L. L. Demer, R. M. Shavelle, and R. C. Detrano. 1997. Ethnic origin and serum levels of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 are independent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 96: 1477-1481.

Eberhardt, W., T. Beeg, K. F. Beck, S. Walpen, S. Gauer, H. Bohles, and J. Pfeilschifter. 2000. Nitric oxide modulates expression of matrix metalloproteinase-9 in rat mesangial cells. *Kidney Int.* 57: 59-69.

El Magadmi, M., H. Bodill, Y. Ahmad, P. N. Durrington, M. Mackness, M. Walker, R. M. Bernstein, and I. N. Bruce. 2004. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 110: 399-404.

Endemann, D. H. and E. L. Schiffrin. 2004. Endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15: 1983-1992.

Escarcega, R. O., M. Garcia-Carrasco, S. Fuentes-Alexandro, L. J. Jara, J. Rojas-Rodriguez, L. E. Escobar-Linares, and R. Cervera. 2006. Insulin resistance, chronic inflammatory state and the link with systemic lupus erythematosus-related coronary disease. *Autoimmun. Rev.* 6: 48-53.

Esdaille, J. M., M. Abrahamowicz, T. Grodzicky, Y. Li, C. Panaritis, B. R. du, R. Cote, S. A. Grover, P. R. Fortin, A. E. Clarke, and J. L. Senecal. 2001. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 44: 2331-2337.

Faggiotto, A., R. Ross, and L. Harker. 1984. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 4: 323-340.

Fernandez-Nebro, A., I. Rua-Figueroa, F. J. Lopez-Longo, M. Galindo-Izquierdo, J. Calvo-Alen, A. Olive-Marques, C. Ordonez-Canizares, M. A. Martin-Martinez, R. Blanco, R. Melero-Gonzalez, J. Ibanez-Ruan, J. A. Bernal-Vidal, E. Tomero-Muriel, E. Uriarte-Isacelaya, L. Horcada-Rubio, M. Freire-Gonzalez, J. Narvaez, A. L. Boteanu, G. Santos-Soler, J. L. Andreu, and J. M. Pego-Reigosa. 2015. Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)* 94: e1183.

Ford, E. S., U. A. Ajani, L. C. McGuire, and S. Liu. 2005. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 28: 1228-1230.

---

Freemer, M. M., T. E. King, Jr., and L. A. Criswell. 2006. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 65: 581-584.

Garcia-Gonzalez, A., L. Gonzalez-Lopez, I. C. Valera-Gonzalez, E. G. Cardona-Munoz, M. Salazar-Paramo, M. Gonzalez-Ortiz, E. Martinez-Abundis, and J. I. Gamez-Nava. 2002. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 22: 138-141.

Genre, F., R. Lopez-Mejias, J. A. Miranda-Filloo, B. Ubilla, B. Carnero-Lopez, N. Palmou-Fontana, I. Gomez-Acebo, R. Blanco, J. Rueda-Gotor, T. Pina, C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, and M. A. Gonzalez-Gay. 2014. Osteoprotegerin correlates with disease activity and endothelial activation in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF-alpha antagonist therapy. *Clin. Exp. Rheumatol.* 32: 640-646.

Gheita, T. A., H. A. Raafat, S. Sayed, H. El Fishawy, M. M. Nasrallah, and E. Abdel-Rasheed. 2013. Metabolic syndrome and insulin resistance comorbidity in systemic lupus erythematosus. Effect on carotid intima-media thickness. *Z. Rheumatol.* 72: 172-177.

Giugliano, G., G. Nicoletti, E. Grella, F. Giugliano, K. Esposito, N. Scuderi, and F. D'Andrea. 2004. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women. *Br. J. Plast. Surg.* 57: 190-194.

Gladman, D. D., C. H. Goldsmith, M. B. Urowitz, P. Bacon, C. Bombardier, D. Isenberg, K. Kalunian, M. H. Liang, P. Maddison, O. Nived, and . 1992. Crosscultural validation and reliability of 3 disease activity indices in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 19: 608-611.

Gladman, D. D., D. Ibanez, and M. B. Urowitz. 2002. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J. Rheumatol.* 29: 288-291.

Gladman, D. D., M. B. Urowitz, C. H. Goldsmith, P. Fortin, E. Ginzler, C. Gordon, J. G. Hanly, D. A. Isenberg, K. Kalunian, O. Nived, M. Petri, J. Sanchez-Guerrero, M. Snaith, and G. Sturfelt. 1997. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 40: 809-813.

Gonzalez-Gay, M. A., C. Gonzalez-Juanatey, M. J. Lopez-Diaz, A. Pineiro, C. Garcia-Porrúa, J. A. Miranda-Filloo, W. E. Ollier, J. Martin, and J. Llorca. 2007. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 57: 125-132.

Gonzalez-Gay, M. A., C. Gonzalez-Juanatey, A. Pineiro, C. Garcia-Porrúa, A. Testa, and J. Llorca. 2005. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 32: 1219-1223.

Gonzalez-Juanatey, C., J. Llorca, E. Amigo-Diaz, T. Dierssen, J. Martin, and M. A. Gonzalez-Gay. 2007. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 57: 1074-1080.

Gonzalez-Juanatey, C., J. Llorca, J. Martin, and M. A. Gonzalez-Gay. 2009. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 38: 366-371.

Gonzalez-Juanatey, C., J. Llorca, A. Testa, J. Revuelta, C. Garcia-Porrúa, and M. A. Gonzalez-Gay. 2003. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 82: 407-413.

Gorenne, I., M. Kavurma, S. Scott, and M. Bennett. 2006. Vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 72: 9-17.

Grau, M., I. Subirana, D. Agis, R. Ramos, X. Basagana, R. Martí, E. de Groot, R. J. Arnold, J. Marrugat, N. Kunzli, and R. Elosua. 2012. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed)* 65: 1086-1093.

Griendling, K. K. and G. A. FitzGerald. 2003. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 108: 1912-1916.

Griffiths, B., M. Mosca, and C. Gordon. 2005. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 19: 685-708.

Gu, L., Y. Okada, S. K. Clinton, C. Gerard, G. K. Sukhova, P. Libby, and B. J. Rollins. 1998. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol. Cell* 2: 275-281.

Gustafsson, J., I. Gunnarsson, O. Borjesson, S. Pettersson, S. Moller, G. Z. Fei, K. Elvin, J. F. Simard, L. O. Hansson, I. E. Lundberg, A. Larsson, and E. Svenungsson. 2009. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 11: R186.

Gustafsson, J. T., J. F. Simard, I. Gunnarsson, K. Elvin, I. E. Lundberg, L. O. Hansson, A. Larsson, and E. Svenungsson. 2012. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 14: R46.

Gustafsson, J. T. and E. Svenungsson. 2013. Definitions of and contributions to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*.

Hakkim, A., B. G. Furnrohr, K. Amann, B. Laube, U. A. Abed, V. Brinkmann, M. Herrmann, R. E. Voll, and A. Zychlinsky. 2010. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 107: 9813-9818.

Haley, K. J., C. M. Lilly, J. H. Yang, Y. Feng, S. P. Kennedy, T. G. Turi, J. F. Thompson, G. H. Sukhova, P. Libby, and R. T. Lee. 2000. Overexpression of eotaxin and

the CCR3 receptor in human atherosclerosis: using genomic technology to identify a potential novel pathway of vascular inflammation. *Circulation* 102: 2185-2189.

Hansson, G. K. 2001. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21: 1876-1890.

Hansson, G. K. and A. Hermansson. 2011. The immune system in atherosclerosis. *Nat. Immunol.* 12: 204-212.

Hansson, G. K., J. Holm, and L. Jonasson. 1989. Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am. J. Pathol.* 135: 169-175.

Hansson, G. K., L. Jonasson, J. Holm, M. M. Clowes, and A. W. Clowes. 1988. Gamma-interferon regulates vascular smooth muscle proliferation and Ia antigen expression in vivo and in vitro. *Circ. Res.* 63: 712-719.

Hansson, G. K., P. Libby, U. Schonbeck, and Z. Q. Yan. 2002. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ. Res.* 91: 281-291.

Hansson, G. K., A. K. Robertson, and C. Soderberg-Naucler. 2006. Inflammation and atherosclerosis. *Annu. Rev. Pathol.* 1: 297-329.

Haq, I. and D. A. Isenberg. 2002. How does one assess and monitor patients with systemic lupus erythematosus in daily clinical practice? *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 16: 181-194.

Haque, S., C. Rakieh, F. Marriage, P. Ho, R. Gorodkin, L. S. Teh, N. Snowden, P. J. Day, and I. N. Bruce. 2013. Shortened telomere length in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 65: 1319-1323.

Harley, J. B., K. L. Moser, P. M. Gaffney, and T. W. Behrens. 1998. The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Immunol.* 10: 690-696.

Haycock, P. C., E. E. Heydon, S. Kaptoge, A. S. Butterworth, A. Thompson, and P. Willeit. 2014. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 349: g4227.

HB, G., V. S. Rao, and V. V. Kakkar. 2011. Friend Turns Foe: Transformation of Anti-Inflammatory HDL to Proinflammatory HDL during Acute-Phase Response. *Cholesterol.* 2011: 274629.

Heitzer, T., T. Schlinzig, K. Krohn, T. Meinertz, and T. Munzel. 2001. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104: 2673-2678.

Hochberg, M. C. 1997. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 40: 1725.

Hoffecker, B. M., L. M. Raffield, D. L. Kamen, and T. K. Nowling. 2013. Systemic lupus erythematosus and vitamin D deficiency are associated with shorter telomere length among African Americans: a case-control study. *PLoS. One.* 8: e63725.

Holick, M. F. 2004. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 1678S-1688S.

Holick, M. F. 2007. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357: 266-281.

Holohan, B., W. E. Wright, and J. W. Shay. 2014. Cell biology of disease: Telomeropathies: an emerging spectrum disorder. *J. Cell Biol.* 205: 289-299.

Honda, M., E. Mengesha, S. Albano, W. S. Nichols, D. J. Wallace, A. Metzger, J. R. Klinenberg, and M. Linker-Israeli. 2001. Telomere shortening and decreased replicative potential, contrasted by continued proliferation of telomerase-positive CD8+CD28(lo) T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol.* 99: 211-221.

Huang, Q. and R. M. Pope. 2010. Toll-like receptor signaling: a potential link among rheumatoid arthritis, systemic lupus, and atherosclerosis. *J. Leukoc. Biol.* 88: 253-262.

Huang, Q., S. S. Tao, Y. J. Zhang, C. Zhang, L. J. Li, W. Zhao, M. Q. Zhao, P. Li, H. F. Pan, C. Mao, and D. Q. Ye. 2015. Serum resistin levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 34: 1713-1720.

Ines, L., C. Silva, M. Galindo, F. J. Lopez-Longo, G. Terroso, V. C. Romao, I. Rua-Figueroa, M. J. Santos, J. M. Pego-Reigosa, P. Nero, M. Cerqueira, C. Duarte, L. C. Miranda, M. Bernardes, M. J. Goncalves, C. Mourino-Rodriguez, F. Araujo, A. Raposo, A. Barcelos, M. Couto, P. Abreu, T. Oton-Sanchez, C. Macieira, F. Ramos, J. C. Branco, J. A. Silva, H. Canhao, and J. Calvo-Alen. 2015. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res. (Hoboken.)* 67: 1180-1185.

Jablonski, K. L., M. Chonchol, G. L. Pierce, A. E. Walker, and D. R. Seals. 2011. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 57: 63-69.

Jackson, M., Y. Ahmad, I. N. Bruce, B. Coupes, and P. E. Brenchley. 2006. Activation of transforming growth factor-beta1 and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* 8: R81.

Jenks, S. A., E. M. Palmer, E. Y. Marin, L. Hartson, A. S. Chida, C. Richardson, and I. Sanz. 2013. 9G4+ autoantibodies are an important source of apoptotic cell reactivity associated with high levels of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 65: 3165-3175.

- Jones, C. B., D. C. Sane, and D. M. Herrington. 2003. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc. Res.* 59: 812-823.
- Jordan, N. and D. P. D'Cruz. 2015. Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 11: 195-204.
- Jung, J. Y., B. R. Koh, C. B. Bae, H. A. Kim, and C. H. Suh. 2014. Carotid subclinical atherosclerosis is associated with disease activity but not vitamin D in Korean systemic lupus erythematosus. *Lupus* 23: 1517-1522.
- Kaartinen, M., A. Penttila, and P. T. Kovanen. 1994. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation* 90: 1669-1678.
- Kamen, D. L., G. S. Cooper, H. Bouali, S. R. Shaftman, B. W. Hollis, and G. S. Gilkeson. 2006. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 5: 114-117.
- Kao, A. H., A. Lertratanakul, J. R. Elliott, A. Sattar, L. Santelices, P. Shaw, M. Birru, Z. Avram, T. Thompson, K. Sutton-Tyrrell, R. Ramsey-Goldman, and S. Manzi. 2013. Relation of carotid intima-media thickness and plaque with incident cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Cardiol.* 112: 1025-1032.
- Kaplan, M. J. 2009. Premature vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 42: 580-586.
- Kay, S. D., M. K. Poulsen, A. C. Diederichsen, and A. Voss. 2016. Coronary, Carotid, and Lower-extremity Atherosclerosis and Their Interrelationship in Danish Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol.* 43: 315-322.
- Kern, P. A., S. Ranganathan, C. Li, L. Wood, and G. Ranganathan. 2001. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab* 280: E745-E751.
- Khan, B. V., D. G. Harrison, M. T. Olbrych, R. W. Alexander, and R. M. Medford. 1996. Nitric oxide regulates vascular cell adhesion molecule 1 gene expression and redox-sensitive transcriptional events in human vascular endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 93: 9114-9119.
- Kiani, A. N., L. S. Magder, and M. Petri. 2012. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. *Rheumatol. Int.* 32: 2701-2705.
- Knight, J. S. and M. J. Kaplan. 2013. Cardiovascular disease in lupus: insights and updates. *Curr. Opin. Rheumatol.* 25: 597-605.
- Kobayashi, H., J. T. Giles, J. F. Polak, R. S. Blumenthal, M. S. Leffell, M. Szklo, M. Petri, A. C. Gelber, W. Post, and J. M. Bathon. 2010. Increased prevalence of carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis is artery-specific. *J. Rheumatol.* 37: 730-739.

Koppenol, W. H., J. J. Moreno, W. A. Pryor, H. Ischiropoulos, and J. S. Beckman. 1992. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem. Res. Toxicol.* 5: 834-842.

Kubes, P., M. Suzuki, and D. N. Granger. 1991. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 88: 4651-4655.

Kume, N., M. I. Cybulsky, and M. A. Gimbrone, Jr. 1992. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J. Clin. Invest* 90: 1138-1144.

Kuo, C. C., A. M. Gown, E. P. Benditt, and J. T. Grayston. 1993. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. *Arterioscler. Thromb.* 13: 1501-1504.

Kwok, S. K., Y. J. Shin, H. J. Kim, H. S. Kim, J. Y. Kim, S. A. Yoo, J. J. Choi, W. U. Kim, and C. S. Cho. 2009. Circulating osteoprotegerin levels are elevated and correlated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 18: 133-138.

Leffler, J., M. Martin, B. Gullstrand, H. Tyden, C. Lood, L. Truedsson, A. A. Bengtsson, and A. M. Blom. 2012. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J. Immunol.* 188: 3522-3531.

Lertnawapan, R., A. Bian, Y. H. Rho, P. Raggi, A. Oeser, J. F. Solus, T. Gebretsadik, A. Shintani, and C. M. Stein. 2012. Cystatin C is associated with inflammation but not atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 21: 279-287.

Lewis, M. J., S. Vyse, A. M. Shields, L. Zou, M. Khamashta, P. A. Gordon, C. Pitzalis, T. J. Vyse, and D. P. D'Cruz. 2016. Improved monitoring of clinical response in Systemic Lupus Erythematosus by longitudinal trend in soluble vascular cell adhesion molecule-1. *Arthritis Res. Ther.* 18: 5.

Libby, P. 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420: 868-874.

Lindstedt, K. A. and P. T. Kovanen. 2004. Mast cells in vulnerable coronary plaques: potential mechanisms linking mast cell activation to plaque erosion and rupture. *Curr. Opin. Lipidol.* 15: 567-573.

Liu, J., G. K. Sukhova, J. S. Sun, W. H. Xu, P. Libby, and G. P. Shi. 2004. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24: 1359-1366.

Lopez, P., L. Mozo, C. Gutierrez, and A. Suarez. 2003. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 12: 860-865.

---

Lopez-Mejias, R., B. Ubilla, F. Genre, A. Corrales, J. L. Hernandez, I. Ferraz-Amaro, L. Tsang, J. Llorca, R. Blanco, C. Gonzalez-Juanatey, M. A. Gonzalez-Gay, and P. H. Dessein. 2015. Osteoprotegerin concentrations relate independently to established cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 42: 39-45.

Lopez-Robles, C., R. Rios-Fernandez, J. L. Callejas-Rubio, E. Moreno-Escobar, and N. Ortego-Centeno. 2016. Low bone mass and carotid atherosclerosis in lupus erythematosus patients from Granada, a city in the south of Spain. *Lupus* 25: 223-224.

Lundstrom, E., J. T. Gustafsson, A. Jonsen, D. Leonard, A. Zickert, K. Elvin, G. Sturfelt, G. Nordmark, A. A. Bengtsson, U. Sundin, H. Kallberg, J. K. Sandling, A. C. Syvanen, L. Klareskog, I. Gunnarsson, L. Ronnblom, L. Padyukov, and E. Svenungsson. 2013. HLA-DRB1\*04/\*13 alleles are associated with vascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 72: 1018-1025.

MacGregor, A. J., V. B. Dhillon, A. Binder, C. A. Forte, B. C. Knight, D. J. Betteridge, and D. A. Isenberg. 1992. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 51: 152-155.

Manger, K., M. Kusus, C. Forster, D. Ropers, W. G. Daniel, J. R. Kalden, S. Achenbach, and B. Manger. 2003. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann. Rheum. Dis.* 62: 846-850.

Mannami, T., M. Konishi, S. Baba, N. Nishi, and A. Terao. 1997. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* 28: 518-525.

Manzi, S., E. N. Meilahn, J. E. Rairie, C. G. Conte, T. A. Medsger, Jr., L. Jansen-McWilliams, R. B. D'Agostino, and L. H. Kuller. 1997d. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 145: 408-415.

Manzi, S., E. N. Meilahn, J. E. Rairie, C. G. Conte, T. A. Medsger, Jr., L. Jansen-McWilliams, R. B. D'Agostino, and L. H. Kuller. 1997a. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 145: 408-415.

Manzi, S., E. N. Meilahn, J. E. Rairie, C. G. Conte, T. A. Medsger, Jr., L. Jansen-McWilliams, R. B. D'Agostino, and L. H. Kuller. 1997b. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 145: 408-415.

Manzi, S., E. N. Meilahn, J. E. Rairie, C. G. Conte, T. A. Medsger, Jr., L. Jansen-McWilliams, R. B. D'Agostino, and L. H. Kuller. 1997c. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 145: 408-415.

Manzi, S., F. Selzer, K. Sutton-Tyrrell, S. G. Fitzgerald, J. E. Rairie, R. P. Tracy, and L. H. Kuller. 1999. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 42: 51-60.

Marder, W., S. Khalatbari, J. D. Myles, R. Hench, S. Yalavarthi, S. Lustig, R. Brook, and M. J. Kaplan. 2011. Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 70: 1550-1555.

Martins, D., M. Wolf, D. Pan, A. Zadshir, N. Tareen, R. Thadhani, A. Felsenfeld, B. Levine, R. Mehrotra, and K. Norris. 2007. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 167: 1159-1165.

Matthews, D. R., J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, and R. C. Turner. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.

McMahon, M., J. Grossman, J. Fitzgerald, E. Dahlin-Lee, D. J. Wallace, B. Y. Thong, H. Badsha, K. Kalunian, C. Charles, M. Navab, A. M. Fogelman, and B. H. Hahn. 2006. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 54: 2541-2549.

McMahon, M., B. J. Skaggs, J. M. Grossman, L. Sahakian, J. Fitzgerald, W. K. Wong, E. V. Lourenco, N. Ragavendra, C. Charles-Schoeman, A. Gorn, G. A. Karpouzas, M. B. Taylor, K. E. Watson, M. H. Weisman, D. J. Wallace, and B. H. Hahn. 2014. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 66: 130-139.

McMahon, M., B. J. Skaggs, L. Sahakian, J. Grossman, J. Fitzgerald, N. Ragavendra, C. Charles-Schoeman, M. Chernishof, A. Gorn, J. L. Witztum, W. K. Wong, M. Weisman, D. J. Wallace, A. La Cava, and B. H. Hahn. 2011. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Ann. Rheum. Dis.* 70: 1619-1624.

Mehta, J. L., D. Y. Li, H. J. Chen, J. Joseph, and F. Romeo. 2001. Inhibition of LOX-1 by statins may relate to upregulation of eNOS. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 289: 857-861.

Meroni, P. L., E. Raschi, C. Testoni, and M. O. Borghi. 2004. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies. *Clin. Immunol.* 112: 169-174.

Merrill, J., J. Buyon, R. Furie, K. Latinis, C. Gordon, H. J. Hsieh, and P. Brunetta. 2011. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus* 20: 709-716.

Minamino, T., H. Miyauchi, T. Yoshida, Y. Ishida, H. Yoshida, and I. Komuro. 2002. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation* 105: 1541-1544.

---

Mok, C. C., D. J. Birmingham, L. Y. Ho, L. A. Hebert, and B. H. Rovin. 2013. High-sensitivity C-reactive protein, disease activity, and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken. )* 65: 441-447.

Moser, K. L., J. A. Kelly, C. J. Lessard, and J. B. Harley. 2009. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 10: 373-379.

Moss, K. E., Y. Ioannou, S. M. Sultan, I. Haq, and D. A. Isenberg. 2002. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann. Rheum. Dis.* 61: 409-413.

Muangchan, C., R. F. van Vollenhoven, S. R. Bernatsky, C. D. Smith, M. Hudson, M. Inanc, N. F. Rothfield, P. T. Nash, R. A. Furie, J. L. Senecal, V. Chandran, R. Burgos-Vargas, R. Ramsey-Goldman, and J. E. Pope. 2015. Treatment algorithms in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken. )*.

Munoz-Ortego, J., V. Torrente-Segarra, D. Prieto-Alhambra, T. C. Salman-Monte, and J. Carbonell-Abello. 2012. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in non-supplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region: a cohort study. *Scand. J. Rheumatol.* 41: 472-475.

Nakashima, Y., E. W. Raines, A. S. Plump, J. L. Breslow, and R. Ross. 1998. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18: 842-851.

Navab, M., S. Y. Hama, G. P. Hough, C. C. Hedrick, R. Sorenson, B. N. La Du, J. A. Kobashigawa, G. C. Fonarow, J. A. Berliner, H. Laks, and A. M. Fogelman. 1998. High density associated enzymes: their role in vascular biology. *Curr. Opin. Lipidol.* 9: 449-456.

Navarra, S. V., R. M. Guzman, A. E. Gallacher, S. Hall, R. A. Levy, R. E. Jimenez, E. K. Li, M. Thomas, H. Y. Kim, M. G. Leon, C. Tanasescu, E. Nasonov, J. L. Lan, L. Pineda, Z. J. Zhong, W. Freimuth, and M. A. Petri. 2011. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 377: 721-731.

Negron, A. M., M. J. Molina, A. M. Mayor, V. E. Rodriguez, and L. M. Vila. 2008. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus* 17: 348-354.

Nicoletti, A., S. Kaveri, G. Caligiuri, J. Bariety, and G. K. Hansson. 1998. Immunoglobulin treatment reduces atherosclerosis in apo E knockout mice. *J. Clin. Invest* 102: 910-918.

Nicoletti, G., G. Giugliano, A. Pontillo, M. Cioffi, F. D'Andrea, D. Giugliano, and K. Esposito. 2003. Effect of a multidisciplinary program of weight reduction on endothelial functions in obese women. *J. Endocrinol. Invest* 26: RC5-RC8.

Nikpour, M., P. J. Harvey, D. Ibanez, D. D. Gladman, and M. B. Urowitz. 2012. High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 64: 3052-3053.

Ohlenschlaeger, T., P. Garred, H. O. Madsen, and S. Jacobsen. 2004. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 351: 260-267.

Orozco, G., E. Sanchez, M. A. Gonzalez-Gay, M. A. Lopez-Nevot, B. Torres, R. Caliz, N. Ortego-Centeno, J. Jimenez-Alonso, D. Pascual-Salcedo, A. Balsa, R. de Pablo, A. Nunez-Roldan, M. F. Gonzalez-Escribano, and J. Martin. 2005. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 52: 219-224.

Park, Y. J., Y. J. Shin, W. U. Kim, and C. S. Cho. 2014. Prediction of subclinical atherosclerosis by serum osteoprotegerin in premenopausal women with systemic lupus erythematosus: correlation of osteoprotegerin with monocyte chemoattractant protein-1. *Lupus* 23: 236-244.

Parker, B., Y. Ahmad, J. Shelmerdine, H. Edlin, A. P. Yates, L. S. Teh, and I. N. Bruce. 2011. An analysis of the metabolic syndrome phenotype in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 20: 1459-1465.

Parker, B. and I. Bruce. 2013. SLE and metabolic syndrome. *Lupus* 22: 1259-1266.

Parker, B., M. B. Urowitz, D. D. Gladman, M. Lunt, S. C. Bae, J. Sanchez-Guerrero, J. Romero-Diaz, C. Gordon, D. J. Wallace, A. E. Clarke, S. Bernatsky, E. M. Ginzler, D. A. Isenberg, A. Rahman, J. T. Merrill, G. S. Alarcon, B. J. Fessler, P. R. Fortin, J. G. Hanly, M. Petri, K. Steinsson, M. A. Dooley, S. Manzi, M. A. Khamashta, R. Ramsey-Goldman, A. A. Zoma, G. K. Sturfelt, O. Nived, C. Aranow, M. Mackay, M. Ramos-Casals, R. F. van Vollenhoven, K. C. Kalunian, G. Ruiz-Irastorza, S. Lim, D. L. Kamen, C. A. Peschken, M. Inanc, and I. N. Bruce. 2013. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 72: 1308-1314.

Pego-Reigosa, J. M., T. Y. Lu, M. F. Fontanillo, V. Campo-Perez, A. Rahman, and D. A. Isenberg. 2010. Long-term improvement of lipid profile in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with B-cell depletion therapy: a retrospective observational study. *Rheumatology. (Oxford)* 49: 691-696.

Perschinka, H., M. Mayr, G. Millonig, C. Mayerl, Z. R. van der, S. G. Morrison, R. P. Morrison, Q. Xu, and G. Wick. 2003. Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23: 1060-1065.

Petri, M. 2002. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 16: 847-858.

Petri, M., M. Y. Kim, K. C. Kalunian, J. Grossman, B. H. Hahn, L. R. Sammaritano, M. Lockshin, J. T. Merrill, H. M. Belmont, A. D. Askanase, W. J. McCune, M. Heath-Holmes, M. A. Dooley, J. Von Feldt, A. Friedman, M. Tan, J. Davis, M. Cronin, B. Diamond, M. Mackay, L. Sigler, M. Fillius, A. Rupel, F. Licciardi, and J. P. Buyon. 2005. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 353: 2550-2558.

Petri, M., A. M. Orbai, G. S. Alarcon, C. Gordon, J. T. Merrill, P. R. Fortin, I. N. Bruce, D. Isenberg, D. J. Wallace, O. Nived, G. Sturfelt, R. Ramsey-Goldman, S. C. Bae, J. G. Hanly, J. Sanchez-Guerrero, A. Clarke, C. Aranow, S. Manzi, M. Urowitz, D. Gladman, K. Kalunian, M. Costner, V. P. Werth, A. Zoma, S. Bernatsky, G. Ruiz-Irastorza, M. A. Khamashta, S. Jacobsen, J. P. Buyon, P. Maddison, M. A. Dooley, R. F. van Vollenhoven, E. Ginzler, T. Stoll, C. Peschken, J. L. Jorizzo, J. P. Callen, S. S. Lim, B. J. Fessler, M. Inanc, D. L. Kamen, A. Rahman, K. Steinsson, A. G. Franks, Jr., L. Sigler, S. Hameed, H. Fang, N. Pham, R. Brey, M. H. Weisman, G. McGwin, Jr., and L. S. Magder. 2012. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 64: 2677-2686.

Petri, M., S. Perez-Gutthann, D. Spence, and M. C. Hochberg. 1992. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 93: 513-519.

Pilz, S., M. Gaksch, K. Kienreich, M. Grubler, N. Verheyen, A. Fahrleitner-Pammer, G. Treiber, C. Drechsler, O. Hartaigh, B. Obermayer-Pietsch, V. Schwetz, F. Aberer, J. Mader, H. Scharnagl, A. Meinitzer, E. Lerchbaum, J. M. Dekker, A. Zittermann, W. Marz, and A. Tomaschitz. 2015. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension* 65: 1195-1201.

Pilz, S., R. M. Henry, M. B. Snijder, R. M. van Dam, G. Nijpels, C. D. Stehouwer, A. Tomaschitz, T. R. Pieber, and J. M. Dekker. 2009. 25-hydroxyvitamin D is not associated with carotid intima-media thickness in older men and women. *Calcif. Tissue Int.* 84: 423-424.

Poole, B. D., R. H. Scofield, J. B. Harley, and J. A. James. 2006. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 39: 63-70.

Radomski, M. W., R. M. Palmer, and S. Moncada. 1987. The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 148: 1482-1489.

Rajagopalan, S., E. C. Somers, R. D. Brook, C. Kehler, D. Pfenninger, E. Lewis, A. Chakrabarti, B. C. Richardson, E. Shelden, W. J. McCune, and M. J. Kaplan. 2004. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood* 103: 3677-3683.

Ravenell, R. L., D. L. Kamen, J. D. Spence, B. W. Hollis, T. J. Fleury, M. G. Janech, J. S. Almeida, S. R. Shaftman, and J. C. Oates. 2012. Premature atherosclerosis is associated with hypovitaminosis D and angiotensin-converting enzyme inhibitor non-use in lupus patients. *Am. J. Med. Sci.* 344: 268-273.

Reilly, M. P., M. Lehrke, M. L. Wolfe, A. Rohatgi, M. A. Lazar, and D. J. Rader. 2005. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 111: 932-939.

Reis, J. P., D. von Muhlen, E. D. Michos, E. R. Miller, III, L. J. Appel, M. R. Araneta, and E. Barrett-Connor. 2009. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 207: 585-590.

Reynolds, H. R., J. Buyon, M. Kim, T. L. Rivera, P. Izmirly, P. Tunick, and R. M. Clancy. 2010. Association of plasma soluble E-selectin and adiponectin with carotid plaque in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis* 210: 569-574.

Reynolds, J. A., S. Haque, J. L. Berry, P. Pemberton, L. S. Teh, P. Ho, R. Gorodkin, and I. N. Bruce. 2012. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology. (Oxford)* 51: 544-551.

Rho, Y. H., C. P. Chung, A. Oeser, J. Solus, P. Raggi, T. Gebretsadik, A. Shintani, and C. M. Stein. 2008. Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 35: 1789-1794.

Ridker, P. M., S. S. Bassuk, and P. P. Toth. 2003. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease: evidence and clinical application. *Curr. Atheroscler. Rep.* 5: 341-349.

Ridker, P. M., C. P. Cannon, D. Morrow, N. Rifai, L. M. Rose, C. H. McCabe, M. A. Pfeffer, and E. Braunwald. 2005. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 352: 20-28.

Ridker, P. M., C. H. Hennekens, J. E. Buring, and N. Rifai. 2000. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 342: 836-843.

Roman, M. J., M. K. Crow, M. D. Lockshin, R. B. Devereux, S. A. Paget, L. Sammaritano, D. M. Levine, A. Davis, and J. E. Salmon. 2007. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 56: 3412-3419.

Roman, M. J., B. A. Shanker, A. Davis, M. D. Lockshin, L. Sammaritano, R. Simantov, M. K. Crow, J. E. Schwartz, S. A. Paget, R. B. Devereux, and J. E. Salmon. 2003. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 349: 2399-2406.

Ronblom, L., G. V. Alm, and M. L. Eloranta. 2011. The type I interferon system in the development of lupus. *Semin. Immunol.* 23: 113-121.

Rovin, B. H., R. Furie, K. Latinis, R. J. Looney, F. C. Fervenza, J. Sanchez-Guerrero, R. Maciuga, D. Zhang, J. P. Garg, P. Brunetta, and G. Appel. 2012. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 64: 1215-1226.

Rovin, B. H., H. Song, L. A. Hebert, T. Nadasdy, G. Nadasdy, D. J. Birmingham, Y. C. Yung, and H. N. Nagaraja. 2005. Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus. *Kidney Int.* 68: 1825-1833.

Rua-Figueroa, I., O. Arencibia-Mireles, M. Elvira, C. Erausquin, S. Ojeda, F. Francisco, A. Naranjo, C. Rodriguez-Gallego, I. Garcia-Laorden, J. Rodriguez-Perez, and C. Rodriguez-Lozano. 2010. Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis

associated with systemic lupus erythematosus: a 2-year longitudinal study. *Ann. Rheum. Dis.* 69: 1136-1139.

Ruiz-Irastorza, G., M. Crowther, W. Branch, and M. A. Khamashta. 2010a. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 376: 1498-1509.

Ruiz-Irastorza, G., S. Gordo, N. Olivares, M. V. Egurbide, and C. Aguirre. 2010b. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res. (Hoboken.)* 62: 1160-1165.

Sabio, J. M., J. Vargas-Hitos, M. Zamora-Pasadas, J. D. Mediavilla, N. Navarrete, A. Ramirez, C. Hidalgo-Tenorio, L. Jaimez, J. Martin, and J. Jimenez-Alonso. 2009. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 36: 2204-2211.

Sabio, J. M., M. Zamora-Pasadas, J. Jimenez-Jaimez, F. Albadalejo, J. Vargas-Hitos, d. A. Rodriguez, C. Hidalgo-Tenorio, M. A. Gonzalez-Gay, and J. Jimenez-Alonso. 2008. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 17: 849-859.

Sada, K. E., Y. Yamasaki, M. Maruyama, H. Sugiyama, M. Yamamura, Y. Maeshima, and H. Makino. 2006. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 33: 1545-1552.

Sakthiswary, R. and A. A. Raymond. 2013. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *PLoS. One.* 8: e55275.

Salmon, J. E. and M. J. Roman. 2008. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 121: S3-S8.

Sanders, J. L. and A. B. Newman. 2013. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiol. Rev.* 35: 112-131.

Santos, M. J., F. Vinagre, J. J. Silva, V. Gil, and J. E. Fonseca. 2010. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatol. Port.* 35: 325-332.

Sanz, I. 2014. Rationale for B cell targeting in SLE. *Semin. Immunopathol.* 36: 365-375.

Schanberg, L. E., C. Sandborg, H. X. Barnhart, S. P. Ardoin, E. Yow, G. W. Evans, K. L. Mieszkalski, N. T. Ilowite, A. Eberhard, D. M. Levy, Y. Kimura, E. von Scheven, E. Silverman, S. L. Bowyer, L. Punaro, N. G. Singer, D. D. Sherry, D. McCurdy, M. Klein-Gitelman, C. Wallace, R. Silver, L. Wagner-Weiner, G. C. Higgins, H. I. Brunner, L. Jung, J. B. Soep, and A. Reed. 2009. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum.* 60: 1496-1507.

Schmidt, A. M., S. D. Yan, J. L. Wautier, and D. Stern. 1999. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ. Res.* 84: 489-497.

Sella, E. M., E. I. Sato, W. A. Leite, J. A. Oliveira Filho, and A. Barbieri. 2003. Myocardial perfusion scintigraphy and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 62: 1066-1070.

Semb, A. G., S. Rollefstad, S. A. Provan, T. K. Kvien, E. Strandén, I. C. Olsen, and J. Hisdal. 2013. Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 40: 359-368.

Shah, P. K., J. Yano, O. Reyes, K. Y. Chyu, S. Kaul, C. L. Bisgaier, S. Drake, and B. Cercek. 2001. High-dose recombinant apolipoprotein A-I(milano) mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein e-deficient mice. Potential implications for acute plaque stabilization. *Circulation* 103: 3047-3050.

Shulman, G. I. 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest* 106: 171-176.

Simard, J. F., K. H. Costenbader, M. H. Liang, E. W. Karlson, and M. A. Mittleman. 2009. Exposure to maternal smoking and incident SLE in a prospective cohort study. *Lupus* 18: 431-435.

Skaggs, B. J., B. H. Hahn, and M. McMahon. 2012. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE--mechanisms and management. *Nat. Rev. Rheumatol.* 8: 214-223.

Skalen, K., M. Gustafsson, E. K. Rydberg, L. M. Hultén, O. Wiklund, T. L. Innerarity, and J. Boren. 2002. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 417: 750-754.

Skamra, C., J. Romero-Diaz, A. Sandhu, Q. Huang, J. Lee, W. Pearce, D. D. McPherson, K. Sutton-Tyrrell, R. Pope, and R. Ramsey-Goldman. 2013. Telomere length in patients with systemic lupus erythematosus and its associations with carotid plaque. *Rheumatology. (Oxford)* 52: 1101-1108.

Skeoch, S., S. Haque, P. Pemberton, and I. N. Bruce. 2014. Cell adhesion molecules as potential biomarkers of nephritis, damage and accelerated atherosclerosis in patients with SLE. *Lupus* 23: 819-824.

Smith-Bouvier, D. L., A. A. Divekar, M. Sasidhar, S. Du, S. K. Tiwari-Woodruff, J. K. King, A. P. Arnold, R. R. Singh, and R. R. Voskuhl. 2008. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *J. Exp. Med.* 205: 1099-1108.

Stahl-Hallengren, C., A. Jonsén, O. Nived, and G. Sturfelt. 2000. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J. Rheumatol.* 27: 685-691.

---

Steer, S. E., F. M. Williams, B. Kato, J. P. Gardner, P. J. Norman, M. A. Hall, M. Kimura, R. Vaughan, A. Aviv, and T. D. Spector. 2007. Reduced telomere length in rheumatoid arthritis is independent of disease activity and duration. *Ann. Rheum. Dis.* 66: 476-480.

Stuhlinger, M. C., P. S. Tsao, J. H. Her, M. Kimoto, R. F. Balint, and J. P. Cooke. 2001. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 104: 2569-2575.

Su, J. B. 2015. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J. Cardiol.* 7: 719-741.

Sugiyama, S., Y. Okada, G. K. Sukhova, R. Virmani, J. W. Heinecke, and P. Libby. 2001. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am. J. Pathol.* 158: 879-891.

Svenungsson, E., G. Z. Fei, K. Jensen-Urstad, U. de Faire, A. Hamsten, and J. Frostegard. 2003. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus* 12: 454-461.

Svenungsson, E., J. Gustafsson, D. Leonard, J. Sandling, I. Gunnarsson, G. Nordmark, A. Jonsen, A. A. Bengtsson, G. Sturfelt, S. Rantapaa-Dahlqvist, K. Elvin, U. Sundin, S. Garnier, J. F. Simard, S. Sigurdsson, L. Padyukov, A. C. Syvanen, and L. Ronnblom. 2010. A STAT4 risk allele is associated with ischaemic cerebrovascular events and anti-phospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 69: 834-840.

Symmons, D. P. and S. E. Gabriel. 2011. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7: 399-408.

Szalai, A. J., G. S. Alarcon, J. Calvo-Alen, S. M. Toloza, M. A. McCrory, J. C. Edberg, G. McGwin, Jr., H. M. Bastian, B. J. Fessler, L. M. Vila, R. P. Kimberly, and J. D. Reveille. 2005. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort (LUMINA). XXX: association between C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms and vascular events. *Rheumatology. (Oxford)* 44: 864-868.

Tipton, C. M., C. F. Fucile, J. Darce, A. Chida, T. Ichikawa, I. Gregoretti, S. Schieferl, J. Hom, S. Jenks, R. J. Feldman, R. Mehr, C. Wei, F. E. Lee, W. C. Cheung, A. F. Rosenberg, and I. Sanz. 2015. Diversity, cellular origin and autoreactivity of antibody-secreting cell population expansions in acute systemic lupus erythematosus. *Nat. Immunol.* 16: 755-765.

Toloza, S. M., A. G. Uribe, G. McGwin, Jr., G. S. Alarcon, B. J. Fessler, H. M. Bastian, L. M. Vila, R. Wu, Y. Shoenfeld, J. M. Roseman, and J. D. Reveille. 2004. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.* 50: 3947-3957.

Topper, J. N. and M. A. Gimbrone, Jr. 1999. Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol. Med. Today* 5: 40-46.

Toussiro, E., B. Gaugler, M. Bouhaddi, N. U. Nguyen, P. Saas, and G. Dumoulin. 2010. Elevated adiponectin serum levels in women with systemic autoimmune diseases. *Mediators. Inflamm.* 2010: 938408.

Troelsen, L. N., P. Garred, B. Christiansen, C. Torp-Pedersen, and S. Jacobsen. 2010. Genetically determined serum levels of mannose-binding lectin correlate negatively with common carotid intima-media thickness in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 37: 1815-1821.

Tsokos, G. C. 2011. Systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 365: 2110-2121.

Tsokos, G. C. and G. M. Kammer. 2000. Molecular aberrations in human systemic lupus erythematosus. *Mol. Med. Today* 6: 418-424.

Tucci, M., L. Lombardi, H. B. Richards, F. Dammacco, and F. Silvestris. 2008. Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis. *Clin. Exp. Immunol.* 154: 247-254.

Urowitz, M. B., D. Gladman, D. Ibanez, S. C. Bae, J. Sanchez-Guerrero, C. Gordon, A. Clarke, S. Bernatsky, P. R. Fortin, J. G. Hanly, D. J. Wallace, D. Isenberg, A. Rahman, G. S. Alarcon, J. T. Merrill, E. Ginzler, M. Khamashta, O. Nived, G. Sturfelt, I. N. Bruce, K. Steinsson, S. Manzi, R. Ramsey-Goldman, M. A. Dooley, A. Zoma, K. Kalunian, M. Ramos, R. F. van Vollenhoven, C. Aranow, T. Stoll, M. Petri, and P. Maddison. 2010. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken.)* 62: 881-887.

Urowitz, M. B., D. Ibanez, and D. D. Gladman. 2007. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J. Rheumatol.* 34: 70-75.

Uyemura, K., L. L. Demer, S. C. Castle, D. Jullien, J. A. Berliner, M. K. Gately, R. R. Warrier, N. Pham, A. M. Fogelman, and R. L. Modlin. 1996. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J. Clin. Invest* 97: 2130-2138.

Vadacca, M., D. Margiotta, A. Rigon, F. Cacciapaglia, G. Coppolino, A. Amoroso, and A. Afeltra. 2009. Adipokines and systemic lupus erythematosus: relationship with metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *J. Rheumatol.* 36: 295-297.

Vadacca, M., E. M. Zardi, D. Margiotta, A. Rigon, F. Cacciapaglia, L. Arcarese, F. Buzzulini, A. Amoroso, and A. Afeltra. 2013. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus. *Intern. Emerg. Med.* 8: 705-712.

van Sijl, A. M., M. J. Peters, D. K. Knol, H. C. de Vet, M. A. Gonzalez-Gay, Y. M. Smulders, B. A. Dijkmans, and M. T. Nurmohamed. 2011. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 40: 389-397.

Verma, S., C. H. Wang, S. H. Li, A. S. Dumont, P. W. Fedak, M. V. Badiwala, B. Dhillon, R. D. Weisel, R. K. Li, D. A. Mickle, and D. J. Stewart. 2002. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 106: 913-919.

Villanueva, E., S. Yalavarthi, C. C. Berthier, J. B. Hodgins, R. Khandpur, A. M. Lin, C. J. Rubin, W. Zhao, S. H. Olsen, M. Klinker, D. Shealy, M. F. Denny, J. Plumas, L. Chaperot, M. Kretzler, A. T. Bruce, and M. J. Kaplan. 2011. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 187: 538-552.

Von Feldt, J. M., L. V. Scalzi, A. J. Cucchiara, S. Morthala, C. Kealey, S. D. Flagg, A. Genin, A. L. Van Dyke, E. Nackos, A. Chander, E. Gehrie, R. Q. Cron, and A. S. Whitehead. 2006. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 54: 2220-2227.

Wang, T. J. 2016. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annu. Rev. Med.* 67: 261-272.

Weber, C. and H. Noels. 2011. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat. Med.* 17: 1410-1422.

Wentzensen, I. M., L. Mirabello, R. M. Pfeiffer, and S. A. Savage. 2011. The association of telomere length and cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 20: 1238-1250.

Wilhelmsen, L., K. Svardsudd, K. Korsan-Bengtson, B. Larsson, L. Welin, and G. Tibblin. 1984. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 311: 501-505.

Williams, S. B., A. B. Goldfine, F. K. Timimi, H. H. Ting, M. A. Roddy, D. C. Simonson, and M. A. Creager. 1998. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 97: 1695-1701.

Wislowska, M., M. Rok, K. Stepień, and A. Kuklo-Kowalska. 2008. Serum leptin in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 28: 467-473.

Wolkowitz, O. M., S. H. Mellon, E. S. Epel, J. Lin, F. S. Dhabhar, Y. Su, V. I. Reus, R. Rosser, H. M. Burke, E. Kupferman, M. Compagnone, J. C. Nelson, and E. H. Blackburn. 2011. Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress--preliminary findings. *PLoS. One.* 6: e17837.

Wu, C. H., S. C. Hsieh, K. J. Li, M. C. Lu, and C. L. Yu. 2007. Premature telomere shortening in polymorphonuclear neutrophils from patients with systemic lupus erythematosus is related to the lupus disease activity. *Lupus* 16: 265-272.

Wu, G. C., H. R. Liu, R. X. Leng, X. P. Li, X. M. Li, H. F. Pan, and D. Q. Ye. 2016. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.* 15: 22-37.

Wu, P. W., E. Y. Rhew, A. R. Dyer, D. D. Dunlop, C. B. Langman, H. Price, K. Sutton-Tyrrell, D. D. McPherson, D. Edmundowicz, G. T. Kondos, and R. Ramsey-Goldman. 2009. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 61: 1387-1395.

Yee, C. S., V. Farewell, D. A. Isenberg, A. Rahman, L. S. Teh, B. Griffiths, I. N. Bruce, Y. Ahmad, A. Prabu, M. Akil, N. McHugh, D. D'Cruz, M. A. Khamashta, P. Maddison, and C. Gordon. 2007. British Isles Lupus Assessment Group 2004 index is valid for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 56: 4113-4119.

Yee, C. S., K. McElhone, L. S. Teh, and C. Gordon. 2009. Assessment of disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus - New aspects. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 23: 457-467.

Yildirim-Toruner, C. and B. Diamond. 2011. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127: 303-312.

Yu, B., Y. Shao, X. Yue, J. Zhang, M. Guan, J. Wan, and W. Zhang. 2011. Copy number variations of Interleukin-12B and T-bet are associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology. (Oxford)* 50: 1201-1205.

Yu, C., M. E. Gershwin, and C. Chang. 2014. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J. Autoimmun.* 48-49: 10-13.

Zeiber, A. M., B. Fisslthaler, B. Schray-Utz, and R. Busse. 1995. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ. Res.* 76: 980-986.

Zhang, M., C. Qi, L. Cao, J. Qian, and Z. Ni. 2014. Metabolic syndrome is correlated with carotid atherosclerosis in patients with lupus nephritis. *Am. J. Med. Sci.* 348: 486-491.

Zhao, J., K. Miao, H. Wang, H. Ding, and D. W. Wang. 2013. Association between telomere length and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS. One.* 8: e79993.

Zoccali, C., S. Bode-Boger, F. Mallamaci, F. Benedetto, G. Tripepi, L. Malatino, A. Cataliotti, I. Bellanuova, I. Fermo, J. Frolich, and R. Boger. 2001. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 358: 2113-2117.

**ANEXOS**



## **ANEXO 1. SOLICITUD AL COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**Título: Detección de factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica subclínica y eventos cardiovasculares en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.**

### **1. OBJETIVO Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que puede afectar a múltiples sistemas del organismo. Su causa no está aclarada, si bien se conoce la influencia de factores genéticos, ambientales, hormonales e inmunológicos. Se conoce que esta enfermedad supone un incremento del riesgo cardiovascular en quienes la padecen. Sin embargo, no se conoce aún si existen ciertos marcadores sanguíneos o de imagen que permitan estimar el riesgo que presenta un paciente concreto de sufrir un evento cardiovascular.

Por ello le invitamos a participar en este estudio, donde se prevé que participen 100 pacientes con lupus eritematoso sistémico que están siendo tratados para su enfermedad en el Hospital Marqués de Valdecilla.

Este estudio pretende evaluar varios factores que influyen en el riesgo cardiovascular tales como factores propios de la enfermedad y biomarcadores sanguíneos.

Antes de tomar una decisión, debe saber qué se espera de usted durante el estudio. Lea con atención esta Hoja de Información al Paciente y pregunte a su médico cualquier cosa que le preocupe o no entienda. Tómese el tiempo que necesite para decidir si le gustaría o no participar en este estudio.

Nadie puede obligarle a tomar parte en este estudio. Si desea participar, guarde esta Hoja de Información al Paciente por si la necesitase para hacer una consulta en el futuro. Además, tal como requiere la ley, debe firmar y fechar el formulario de consentimiento informado adjunto. La participación en este estudio es voluntaria. Aun cuando acceda a participar ahora, usted es libre de cambiar de opinión y abandonarlo en cualquier momento sin ninguna penalización ni pérdida de los beneficios a los que, en cualquier caso, tiene derecho. Por otra parte, su médico puede decidir retirarle del estudio en cualquier momento si, de acuerdo con su experiencia y criterio médico, lo considera oportuno.

## **2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

Para poder participar en el estudio, su médico verificará todos los criterios de inclusión/exclusión y le comunicará si puede o no participar de acuerdo con el punto de vista clínico. Después, usted decidirá libremente si desea participar una vez facilitada toda la información referente al estudio.

## **3. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Si acepta tomar parte en el estudio y da su consentimiento por escrito, el investigador principal recogerá información sobre su enfermedad en una visita que se programará de forma adicional al resto de visitas regulares. Esta visita no representa un cambio en la frecuencia del seguimiento que normalmente lleva a cabo su médico.

En dicha visita, se realizarán algunas preguntas referentes a su historia clínica se realizará una exploración física, y se recogerán datos de los resultados de los análisis de sangre, que Ud. realice en esta visita o haya realizado en un período que su médico considere apto. También se recogerá información sobre el estado de su sistema cardiovascular, como la tensión arterial e imágenes ecográficas de sus arterias carótidas.

## **4. ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio se ha aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica. Además, las autoridades sanitarias competentes han sido informadas de la puesta en marcha de este estudio.

## **5. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

Su participación en el estudio será confidencial y nadie conocerá su nombre, con la excepción de la persona responsable del estudio en su centro.

Los datos publicados harán referencia a la globalidad de los sujetos participantes en el estudio, en ningún caso se harán públicos los datos de sujetos, de forma individual.

El promotor garantizará la confidencialidad de los datos de los sujetos y velará por que se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y con el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de dicha ley.

## **6. BASES PARA LA PARTICIPACIÓN**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted es libre de cambiar de opinión y abandonarlo en un momento posterior sin ninguna penalización ni pérdida de los beneficios a los que, en cualquier caso, tiene derecho.

## **7. INFORMACIÓN ADICIONAL**

Este estudio se lleva a cabo bajo la dirección del Dr .....

Puede consultar con él/ella cuando lo desee. Si siente cualquier efecto secundario con la medicación que está recibiendo, si tiene dudas acerca de cualquier aspecto del estudio o de sus derechos como paciente, no dude en llamar a este número de teléfono ..... o al número .....

**Título: Detección de factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica subclínica y eventos cardiovasculares en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico**

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO**

Yo (escriba su nombre completo), \_\_\_\_\_

- He leído la hoja de información que me han facilitado.
- He podido formular preguntas acerca del estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con (nombre del investigador) \_\_\_\_\_

Entiendo que mi participación es voluntaria.

Entiendo que podría retirarme del estudio:

1. Cuando lo desee.
2. Sin explicar el motivo.
3. Sin que afecte a mi atención médica.

Por la presente, doy libremente mi consentimiento para tomar parte en el estudio.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Título: Detección de factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica subclínica y eventos cardiovasculares en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico**

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL REPRESENTANTE LEGAL**

Yo, (escriba el nombre completo) ..... en mi condición de..... (relación con el participante) ..... de ..... ( nombre completo del participante)

- He leído la hoja de información que me han facilitado.
- He podido formular preguntas acerca del estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a todas mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el Dr. .... (nombre del investigador)
- He entendido que la participación del paciente es voluntaria.
- He entendido que puede retirarse del estudio:
  1. Cuando lo desee.
  2. Sin explicar el motivo.
  3. Sin que afecte a su atención médica.

En mi presencia ..... (nombre del participante) ..... se ha facilitado toda la información pertinente adaptada a su nivel de comprensión y accede a tomar parte.

Y por la presente, doy mi aprobación para que..... (nombre completo del participante) tome parte de este estudio..

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

## ANEXO 2. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

**Fecha realización estudio** .....

(se pondrá la fecha de extracción de la analítica)

### Datos del paciente

Sexo                      Varón                      Mujer  
                                                      

Nombre ..... Apellidos.....

NHC .....

**Fecha nacimiento** ...../...../.....

**Edad**.....años

**Edad al diagnóstico** de lupus..... años

**Antecedentes familiares** de enfermedades autoinmunes.....

### Manifestaciones clínicas

previas.....  
.....  
.....  
.....

**Fecha del último brote**.....

**SLEDAI**..... puntos

**SLICC** .....puntos

**Talla** ..... **Peso**..... **IMC**..... **perímetro abdominal**.....

TAS/TAD ..... /.....

Frecuencia cardiaca.....

	SI	NO	EX
Tabaco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dieta (baja en grasas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Actividad física regular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
AF enfermedad cardiovascular prematura*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

\* varones < 55 años; mujeres < 65 años

Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dislipemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Historia personal de eventos cardiovasculares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tipo de evento cardiovascular (IAM, angor, ictus etc.).....

Fármacos actuales

Dosis

.....	.....
.....	.....
.....	.....
.....	.....
.....	.....
.....	.....

Farmacos previos

**Perfil lipídico**

colesterol total .....

LDL-colesterol .....

VDL-colesterol.....

HDL-colesterol .....

Triglicéridos .....

Apo A1.....

Apo B.....

Lpa.....

**Niveles homocisteína**.....

**Metabolismo óseo**

niveles 25 OH vitamina D.....

**Acido urico**.....

**Perfil glucémico**

Glucemia.....

Insulinemia.....

Resistencia a la insulina (índice HOMA-IR).....

Sensibilidad a la insulina (QUICKI).....

**Estudio del hierro**

Hemoglobina.....

Hematocrito.....

Hierro sérico.....

**Tasa de filtrado Glomerular MDRD**.....

**VSG**.....

**PCR**.....

**Inmunología**

positivo

negativo

ANA

Anti DNA nativo:

C3.....

C4.....

CH50.....

**ECOGRAFÍA CAROTÍDEA**

Ecografía carotídea (carótida común  $\geq$  1 cm prebifurcación)

GIM derecha (media de 3) .....

GIM izquierda (media de 3) .....

Placas de ateroma: SI : (UNILATERAL/BILATERAL) // NO