

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO**



**RIESGO CARDIOVASCULAR EN
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

YOLANDA MARISOL CALDERON GRAMAJO

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Post Grado de Reumatología
Para obtener el grado de
Maestra en ciencias con Especialidad en Reumatología
Julio 2014**

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Yolanda Marisol Calderón Gramajo

Carné Universitario No.: 100014965

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias en Reumatología, el trabajo de tesis "**Riesgo cardiovascular en lupus eritematoso sistémico.**"

Que fue asesorado: Dr. Maynor Alberto Herrera Méndez

Y revisado por: Dr. Karina Linares Leal

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para julio 2014.

Guatemala, 23 de junio de 2014


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz-Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/lamo

Fecha 8 de mayo del 2014.

Dr. Edgar Rolando Berganza
Coordinador Específico
Escuela de Estudios de Postgrado
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LUPUS

Realizado por la doctora Yolanda Marisol Calderon Gramajo, de la Maestría en Ciencias con Especialidad en Reumatología, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Maynor Alberto Herrera Mendez
Docente Encargado de la Maestría en Ciencias con Especialidad en Reumatología
Departamento de Medicina Interna,
Hospital Roosevelt
ASESOR



Guatemala 8 de mayo del 2014.

Dr. Maynor Alberto Herrera Mendez
Docente Encargado de la Maestría en Ciencias con Especialidad en Reumatología
Departamento de Medicina Interna,
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Herrera:


Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR del trabajo de tesis titulado:

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LUPUS

Realizado por la doctora Yolanda Marisol Calderon Gramajo, de la Maestría en Ciencias con Especialidad en Reumatología, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted.

Atentamente,


Dra. Karina Linders
Docente encargada de Investigación
Programa de post grados,
Departamento de Medicina Interna, Hospital Roosevelt
REVISOR



**Agradecimiento profundo a:
DIOS
Unidad de Reumatología, Hospital Roosevelt
Dr. Juan Luis Arango, UNICAR**

INDICE DE CONTENIDOS

	PÁGINA
RESUMEN	I
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	12
IV. MATERIALES Y METODOS	13
V. RESULTADOS	20
VI. DISCUSION Y ANALISIS	24
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	28
VIII. ANEXOS	32

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	página	20
Tabla 2	página	21
Tabla 3	página	21
Tabla 4	página	22
Tabla 5	página	22
Tabla 6	página	23

RESUMEN

La esperanza de vida de los pacientes con enfermedades reumáticas específicamente Lupus Eritematoso Sistémico ha cambiado en las últimas décadas de 5 años en los años cincuenta a una media de 15 años en la actualidad, esto es secundario a nuevas dianas terapéuticas. Sin embargo ahora tenemos que combatir con el riesgo cardiovascular que se adquiere en el tiempo y por la misma enfermedad de base. Hoy la mortalidad en Lupus es secundaria a enfermedades coronarias y eventos cerebro vasculares. El objetivo principal del estudio fue determinar el Riesgo Cardiovascular por medio de la medición del grosor íntima media de la carótida común en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, Diabetes Mellitus tipo 2, y controles sanos y dos años después evaluar las complicaciones clínicas en los tres grupos como Insuficiencia Cardíaca, Evento Cerebrovascular o Infarto al Miocardio. Es un estudio de Cohorte Analítico realizado durante dos fases en 50 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, 50 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, y 50 controles sanos a quienes se les realizó una medición del grosor íntima media por medio de ultrasonografía carotídea y dos años más tarde se buscó manifestaciones clínicas de riesgo cardiovascular como ICC, AIM, ECV. Resultados: El porcentaje de lesión que se encontró fue mayor en el grupo de diabéticos con un 52% comparado con el grupo de lupus 24% y 18% para el grupo control alcanzando significancia estadística $p= 0.005$. Conclusiones: El grosor íntima media como medida de evaluación de Riesgo Cardiovascular fue más alto en los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 0.312 ± 0.33 mm comparado con el grupo de Lupus Eritematoso Sistémico 0.123 ± 0.38 mm y el grupo control sano 0.118 ± 0.18 mm y el apareamiento de eventos cardiovasculares fue más común en el grupo de diabetes mellitus tipo 2 comparado con el grupo de Lupus Eritematoso sistémico y el grupo control sano con una $p= 0.0001$

I. INTRODUCCION

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LUPUS

La aterosclerosis carotídea, detectable por ultrasonografía de alta resolución, hoy en día se reconoce como un marcador de aterosclerosis generalizada y de la presencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular.

Aún antes de que se logre visualizar las placas de ateroma, la ultrasonografía carotídea permite medir el grosor de las capas íntima - media de la pared arterial, cuyo aumento es un fenómeno temprano que precede a la formación de placas de ateroma.

Esto le confiere a la ultrasonografía la capacidad para revelar la presencia y progresión de la aterosclerosis. (15,24)

Los pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, tienen alto riesgo de aterosclerosis por factores que no pueden ser explicados solamente por los factores de riesgo cardiovascular encontrados en la población general o con enfermedades del endotelio como Diabetes e Hipertensión, lo que se ha encontrado es que vías inflamatorias como las citosinas están implicadas. (21,32)

Los mecanismos que dan lugar al proceso de aterosclerosis en lupus se han explicado por la inflamación crónica que tienen los pacientes, los anticuerpos en lupus se han implicado por causar daño en el endotelio y alterar el metabolismo de las lipoproteínas involucradas en la aterogénesis. (6,25)

Complejos inmunes circulantes, y anticuerpos contra células endoteliales pueden inducir la expresión de un estado endotelial pro inflamatorio. De igual forma los anticuerpos antifosfolípidos pueden directamente activar el endotelio. Elevados niveles de anticuerpos contra lipoproteínas de alta densidad (HDL) y apolipoproteína A1 (la principal fracción de proteína de HDL) son encontradas en pacientes con isquemia coronaria. Títulos de estos anticuerpos son significativamente más altos en pacientes con Lupus con enfermedad persistentemente inflamatoria.

Hay múltiples estudios que han demostrado cambios en el grosor íntima-media de pacientes con Lupus, aunque no ha habido estandarización la mayoría los han comparado con un grupo sano, o con hipertensos, a los cuales se les ha realizado ultrasonografía carotídea, encontrando importantes cambios en las arterias de los pacientes con lupus. (2,3,11)

Mientras que en otros países la causa de muerte de los pacientes con lupus es principalmente cardiovascular (IAM, ECV) en poblaciones en desarrollo la causa prevalente son las infecciones.

En los últimos años se han identificado diferentes marcadores de arterosclerosis, entre ellos encontramos el grosor intima media carotideo, el cual es de bajo costo, no invasivo y nos ayuda a evaluar poblaciones en riesgo. Ya se ha relacionado el grosor íntima media con perfusión miocárdica, con fases iniciales de arterosclerosis, con enfermedad cerebrovascular, incluso en hipertensos en estadios de pre hipertensión arterial sistémica , en donde se ha encontrado un grosor intima media (GIM) mayor que los controles.

Lupus eritematoso sistémico, en una enfermedad inflamatoria caracterizada por la producción de anticuerpos, complejos inmunes, activación del complemento, daño a órganos por los mecanismos mencionados anteriormente, incluyendo el endotelio.

Recientemente se ha relacionado el estado inflamatorio el cual podría estar asociado a un incremento del riesgo cardiovascular. El estudio de la cohorte de Taiwán en donde se reclutaron 11,637 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, 258 (2,22%) pacientes desarrollaron ECV, comparado con 1.5% (873 individuos) del grupo control. (49)

Lupus sistémico está asociado con incremento del riesgo cardiovascular y con el desarrollo de placas arteroscleróticas, en las últimas décadas en países europeos por ejemplo los tratamientos se han enfocado en limitar la enfermedad disminuyendo la mortalidad por enfermedad, sin embargo al mismo tiempo que la expectativa de vida se ha incrementado también se ha incrementado el riesgo cardiovascular, pudiera ser que este riesgo siempre hubiera estado, pero la enfermedad agresiva y las pocas terapias conocidas no nos dejaban ver ese hecho, ahora que contamos con nuevas drogas y mayor expectativa de vida, es posible que la nueva amenaza sea el incremento del riesgo cardiovascular.

Por esa razón es importante estudiar a nuestra población ya que no existen datos sobre el riesgo cardiovascular en los pacientes con Lupus en Guatemala , evaluar el grosor intima- media carotideo, como predictor de arterosclerosis y riesgo cardiovascular en pacientes con Lupus, y comparar si el riesgo es más alto que el grupo de diabéticos (grupo de alto riesgo cardiovascular) y un grupo control sano; por medio de ultrasonografía carotídea y midiendo el grosor intima- media, el cual se toma como normal un valor <0.9 mm de grosor. Valores por encima o igual a 0.90 mm son tomados como anormales, y como lesión endotelial.

II. ANTECEDENTES

RIESGO CARDIOVASCULAR y LUPUS

Desde que se descubrieron nuevas drogas, y hay más opciones de diagnóstico y tratamiento oportuno para pacientes con lupus la sobrevivencia ha incrementado, dejando otras causas como mortalidad que no sean infecciosas o por actividad, esto es por incremento en su riesgo cardiovascular.

Aunque no es lo que vemos en nuestra población, quizá no hemos superado esta etapa a pesar de que contamos con todas las herramientas diagnósticas y las posibilidades terapéuticas, pero no están al alcance de todos los pacientes, dejando todavía en nuestro medio las infecciones como la primera causa de mortalidad.

Sin embargo esto no es lo que sucede en otras poblaciones. La difícil tarea es demostrar si es solo por el lupus, o son los otros factores de comorbilidad como dislipidemia, trastornos en el metabolismo de la glucosa, hipertensión, lo que aumenta el riesgo cardiovascular.

Existe una teoría de la mortalidad bimodal por Urowitz y colaboradores quien mencionaba que cuando se diagnostica la enfermedad la posibilidad que de fallezca está relacionada a actividad de la enfermedad o infección, sin embargo si se prolonga su esperanza de vida, la probabilidad se invierte a que sea por riesgo cardiovascular incrementado en estos pacientes. (43)

Nos enfrentamos ante un paciente que no solo tiene una enfermedad de base que se caracteriza por un estado inflamatorio crónico, y que además tiene obesidad, hipertensión trastornos de la glucosa, uso crónico de esteroides, vida sedentaria.

En estudios americanos la prevalencia de enfermedad cardiovascular (IAM, angina, ECV) en diferentes cohortes es de 8%, con un riesgo superior en mujeres con les que la población general. En donde han observado que la edad de aparición del evento es alrededor de los 48-50 años, aunque esto no solo está cambiando para el lupus, ya que ahora se observa con mayor frecuencia que antes enfermedad cardiovascular en pacientes con edades tempranas y no están asociadas a lupus. Sin embargo las autopsias de estos pacientes revelan como causa enfermedad aterosclerótica. No obstante el mecanismo por el cual se desarrolla aterosclerosis puede ser complejo ya que está implicado el sistema inmune pero también lo está en pacientes que no tienen lupus. (3, 32)

Por esta razón se ha planteado si los pacientes con lupus tienen los mismos factores de riesgo para aterosclerosis que la población general, o si están incrementados por la enfermedad subyacente.

El uso de esteroides es un factor de riesgo que se ha asociado con niveles altos de colesterol total, triglicéridos, niveles altos de LDL y bajos de HDL, sin embargo hay estudios que no han encontrado esta asociación en pacientes con lupus, dejando nuevamente en duda el papel del lupus como enfermedad en incrementar el riesgo cardiovascular. Otros estudios han hablado del beneficio de usar plaquinol en las terapias de los pacientes con lupus debido a su mecanismo de disminuir los niveles de glucemia, y que en pacientes con uso crónico de esteroides pero asociados con plaquinol su riesgo disminuye.

La mayoría de lo que se habla hoy en día de riesgo cardiovascular en lupus proviene de estudios americanos donde tienen diferente dieta, cultura, raza, estilo de vida, lo cual podría tener cierta implicación epidemiológica en la enfermedad, y eso podría explicar porque no vemos tanta enfermedad cardiovascular en nuestra población con lupus, sin embargo faltarían estudios comparando poblaciones de latinos y americanos, y poder profundizar más sobre la dieta, cultura, raza y estilo de vida; y evaluar la inferencia de estos en la incidencia de riesgo cardiovascular en lupus.

Hay estudios en ratones deficientes de citosinas inflamatorias como interferón gamma que tienen menor incidencia de aterosclerosis, y que cuando se les induce esta citosina aumentan sus niveles de colesterol e incrementa su riesgo de lesión endotelial. Al igual que han demostrado daño endotelial por la medición del grosor intima-media de las carótidas en pacientes con lupus incrementado comparado con hipertensos o controles sanos, pero siempre ha quedado la duda a quien podemos adjudicar este riesgo. A la enfermedad misma con su incremento de moléculas inflamatorias, la falta de regulación del sistema inmune, o a los factores de riesgo asociados.

CELULAS DEL SISTEMA INMUNE Y ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico, que puede tener importantes implicaciones como infarto al miocardio, y evento cerebro vascular. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) presente en la circulación, entran en la pared del vaso dañado y se modifican resultando en LDL oxidado, lo cual despierta la respuesta inmune y atrae monocitos en primera instancia, estos a su vez se pueden convertir en macrófagos y células dendríticas de lo que hablaremos más adelante, y porque la aterosclerosis es un estado inflamatorio crónico.

La placa de aterosclerosis no se forma de la noche a la mañana, el riesgo cardiovascular inicia con cambios en la íntima. Aunque lo que más podemos describir histológicamente es aterosclerosis.

Ciento cincuenta años más tarde que Rudolf Virchow describió la triada clásica de la inflamación; lesión endotelial, estasis y estado de hipercoagulabilidad; y la afección ateromatosa de las arterias las cuales inician con un metamorfosis grasa, un estado de inflamación y ateromatosis degenerativa la cual se creía que se acumulaba con el paso del tiempo. Sin embargo Virchow no estaba del todo mal, ya que la aterosclerosis es un estado inflamatorio crónico, y está relacionado con importantes células del sistema inmune.

Como veremos las principales células del sistema inmune relacionadas con la formación de aterosclerosis son los monocitos, macrófagos y células dendríticas, las cuales orquestan la cascada inflamatoria de Interleucinas, linfocitos B y T los cuales también están implicados en el estado inflamatorio crónico.

Antes de la formación de un ateroma, lo primero que debe de ocurrir es la lesión endotelial la cual inicia con aumento del grosor- intima media, el estrés oxidativo hace una disrupción en el endotelio con la consecuente activación de las células endoteliales, lo que atrae primero a los monocitos los cuales se adhieren y penetran la íntima diferenciándose en macrófagos, los cuales fagocitan lípidos y se convierten en células espumosas las cuales empiezan la placa ateromatosa.

Monocitos y aterosclerosis.

Los Monocitos son parte importante del sistema inmune innato ya que se diferencian a macrófagos y células dendríticas. Representan 6% del total de leucocitos en sangre. Su membrana está recubierta por receptores como integrinas, receptores para proteína G, y receptores Toll-Like . Cuando no se están diferenciando tienen el rol de "limpieza" de ciertos compuestos tóxicos de células que se encuentren en apoptosis dentro de la circulación. Además hay recientes estudios que no solo están implicados en transformarse a macrófagos y células dendríticas y su papel en eliminar restos de células, sino también en la angiogénesis y la remodelación de tejidos después de un daño. (4)

Una forma simple de dividir a los monocitos es por sus marcadores, especialmente si son CD16 (FcγRIII) positivo o negativo. Entonces tenemos a los monocitos clásicos CD14+CD16- , los intermedios CD14++ CD16+, y los no clásicos CD14+ CD16++. Cerca del 85% de los monocitos son clásicos, 10% no clásicos y 5% intermedios.

En cuanto actividad podríamos decir que los monocitos clásicos se diferencian de los no clásicos en que los clásicos son fagocitos profesionales de lipoproteínas de baja densidad (LDL), generan especies de oxígeno reactivo, secretan citosinas en respuesta a lipopolisacáridos. A diferencia de los anteriores los no clásicos son fagocitos débiles, preferentemente de moléculas de LDL- oxidado, generan citosinas como TNF alfa, IL 1-B, y son activados principalmente por receptores Toll-Like .

Como hemos visto hasta el momento los monocitos están implicados en fagocitar LDL, y pueden generar citosinas en respuesta inflamatoria que veremos más adelante su implicación y porque la aterosclerosis es un estado inflamatorio crónico.

Macrófago y Aterosclerosis

El macrófago es la célula que probablemente más implicación tenga en el proceso de la aterosclerosis. Están implicados desde el inicio del daño endotelial, la progresión hacia placa ateromatosa, y la vulnerabilidad de la placa. Muestran enorme plasticidad y heterogeneidad. Como todas las células responden a estímulos del micro ambiente.

Una forma simple de dividirlos es clasificándolos en pro- inflamatorios (M1) y anti- inflamatorios (M2). Como parte del equilibrio de nuestro sistema inmune los macrófagos M1 están implicados en la inflamación, mientras que los M2 en procesos de reparación de los tejidos, estimulación de angiogénesis, limpieza de restos de células en apoptosis, y la amortiguación de la respuesta inmune. (4, 12, 23)

También los podemos dividir por los factores que les inducen a diferenciarse, por ejemplo a los macrófagos M1 en su mayoría son estimulados a diferenciarse por el Factor estimulador de colonia de granulocitos y monocitos (GM-CSF); sus factores de transcripción son preferentemente dependientes de receptores tipo Toll (Toll – Like) y MyD88, las citosinas que lo activan son IL-10, TNF, IL-23, y en cuanto a los lípidos prefieren a las Apolipoproteínas E.

Mientras que los macrófagos M2, son estimulados principalmente a diferenciarse por factor estimulante de colonia de macrófagos (M-CSF), no son dependientes de receptores tipo toll y Myd88, sus factores de transcripción preferentes son STAT1 y STAT2, las citocinas que inducen su activación son IL-10 y INF β , por lo que están implicados en la reparación y la estabilidad de la respuesta inmune.

Como se ha mencionado una de las características de los macrófagos es su plasticidad, por el hecho de que se ha demostrado la capacidad que tienen de cambiar de un fenotipo a otro por estimulación del microambiente. Por ejemplo en modelos de isquemia y reperfusión en el riñón se ha observado a macrófagos M1 en el estado de inflamación y a macrófagos M2 en la fase de resolución.

Anteriormente mencionamos la clasificación para monocitos, CD16 – (clásicos) y CD16+ (no clásicos) y se ha comprobado en modelos murinos, los monocitos no clásicos son similares a las células Ly6C+, las cuales se han encontrado en placas ateroscleróticas, en donde se diferencian a macrófagos, los cuales digieren o fagocitan lípidos modificados y se convierten en células espumosas.

Al formarse este fenómeno, los macrófagos inician una producción de citosinas y quimiocinas las cuales atraen a más monocitos y otras células como Linfocito T a la lesión.

Inmunidad Celular

La lesión aterosclerótica es un complejo compuesto por lípidos oxidados y lipoproteínas, y un infiltrado de células inflamatorias, áreas de células muertas y fibrosis. La célula del sistema inmune que probablemente orqueste el proceso inflamatorio es el macrófago, y al final el linfocito T.

El descubrimiento de HLA e la placa aterosclerótica sugiere que hay una respuesta inmune en la pared del vaso, esto fue apoyado por el hecho que haber encontrado también linfocitos T en la placa, en su mayoría TCD4, los cuales en su mayoría expresan HLA-DR y IL-2R (receptor de interleucina 2) indicando un estado activo de estas células.

Los diferentes tipos de células T tienen un papel en la aterosclerosis. En estudios con ratones los cuales muestran ausencia de linfocitos TCD4 muestran bajos niveles de aterosclerosis, y cuando les transfieren estos CD4 a ratones con inmunodeficientes inician con lesiones endoteliales iniciales, y niveles altos de interferón gamma. Lo mismo se ha demostrado en ratones deficientes de Th1 y de interferón gamma, muestran reducción en placas y niveles de hipercolesterolemia.

Por el contrario los linfocitos T treg que se caracterizan por secreción de factor de crecimiento B y de interleucina 10 y IL 35. Las cuales se han relacionado con disminución de la aterosclerosis.

TH 17 e Interleucina 17

Los linfocitos TH1 juegan un papel pro- aterogenico al producir niveles elevados de interferón gamma, IL-6, y mayores expresión de HLA clase II y por quimiocinas que reclutan más moléculas dentro de las aortas. Los linfocitos T treg se han reconocido por su capacidad para mantener la tolerancia al suprimir leucocitos autoreactivos. Los linfocitos treg reducen la aterosclerosis al aumentar niveles de IL-10.

La familia de IL-17 consiste en 6 miembros conocidos como IL-17 A- F. los TH17 responden rápidamente en la inflamación al incrementar la respuesta inflamatoria. Se han encontrado niveles altos de IL-17 correlacionados con enfermedad de arterias coronaria. Estudios con bloqueo de interleucina 17A (IL-17A) han demostrado en ratones conferir protección contra aterosclerosis. Se han documentado en estudios en humanos niveles altos de IL 17, IL-6, IL- 23; asociados a enfermedad coronaria, a pacientes con placas ateroscleróticas en carótidas los cuales son sujetos a endarterectomía, al igual que infarto agudo del miocardio y angina.

No está bien definido el modelo por el cual estén implicados en la aterosclerosis pero probablemente sea por aumento de IL-6 , IL-23 la cual es también parte de la producción de citosinas por parte del linfocito TH17. (21)

Riesgo Cardiovascular en Lupus, Lesión endotelial y aterosclerosis

Lupus eritematoso sistémico no es una enfermedad solo limitada a daño renal, vasculitis, anemia hemolítica, etc. Sino también ha sido relacionada a enfermedad endotelial sobre todo aterosclerosis acelerada. No sabemos cuánto exactamente sea causado por la enfermedad misma, ya que hay otros factores involucrados en la aterosclerosis como lo son obesidad, hipercolesterolemia, sin embargo en estudios donde han comparado el riesgo cardiovascular midiendo el grosor íntima – media de arterias principales como carótidas entre pacientes con lupus versus sanos, documentando más lesión endotelial en lupus.

De igual forma cuando han comparado lupus con pacientes hipertensos o diabéticos, hay más riesgo en pacientes con lupus que en diabéticos o hipertensos, aunque esto tiene controversia, ya que no sabemos que porcentaje absoluto se deba solo al lupus y el estado inflamatorio crónico, la pérdida de la tolerancia inmunológica o si son los otros factores agregados lo que aumenta el riesgo cardiovascular. (2, 25,)

El evento resultante de la actividad del lupus es la expresión de citosinas proinflamatorias como interferón los cuales han sido relacionados entre otros con aterosclerosis, niveles altos de colesterol. Como hemos hablado hasta el momento el sistema inmune juega un papel importante en la disrupción endotelial.

Urowitz y colaboradores han hablado de un modelo bi modal de mortalidad en lupus. Es decir que las muertes tempranas en lupus puedan deberse a actividad de la enfermedad como por ejemplo falla renal, las muertes tardías si podríamos llamarle así, se deban a eventos cardiovasculares. Aunque eso no es lo que se ve en nuestra población. Nuestros pacientes independientemente la evolución de la enfermedad la principal causa de mortalidad es infecciosa pero aquí hay otros temas como lo son el nivel de educación, la atención médica oportuna, el recurso médico, etc.

Sin embargo es posible que aún no se observe procesos cardiovasculares, pues por alguna razón la esperanza de vida en esta población de pacientes no sea alta como en países en desarrollo.

Estudios han demostrado que tener lupus incrementa el riesgo de infarto del miocardio 50 veces más comparado con pacientes sin lupus sin menopausia. Sin embargo los mecanismos de aterosclerosis en lupus no son del todo claros aun, ya que sabemos que células están implicadas, pero no sabemos si en lupus están incrementadas por la enfermedad en sí.

El síndrome anti fosfolípido también ha sido relacionado con depósito de inmunocomplejos. La B2GP1 (B 2 glicoproteína) ha sido encontrada en la placa aterosclerótica asociada a linfocito TCD4. También se han encontrado inmunocomplejos de B2GP1/oxLDL (lípidos oxidados) los cuales son reconocidos por macrófagos y son parte de las células espumosas. Los fosfolípidos juegan un papel integral en la enfermedad cardiovascular. (5)

La dislipedemia juega un papel importante en la aterosclerosis acelerada. HDL (lipoproteínas de alta densidad) es bien conocido por su participación en el flujo de salida del colesterol. HDL puede regular la oxidación de LDL e inhibir las moléculas de adhesión, esto como una función anti aterogénica. Sin embargo en condiciones como lupus un estado inflamatorio crónico, HDL puede perder su capacidad antioxidante. Se han estudiado pacientes con lupus bajos niveles de HDL y de apolipoproteína A lo cual se ha correlacionado con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los modelos de estudio de aterosclerosis acelerada en ratones con lupus, han demostrado que hay susceptibilidad para la aterosclerosis. Por ejemplo mutaciones en el ligando fas fue encontrado más susceptible para aterosclerosis, sin embargo esto no se ha correlacionado del todo en humanos.

El linfocito B también ha sido implicado. La producción de anticuerpos es la marca del lupus. El linfocito B tiene funciones de célula presentadora de antígeno, produce citosinas, anticuerpos, ayuda a la respuesta del linfocito T y modula la respuesta inmune. El papel de la célula B en la aterosclerosis se ha estudiado recientemente, mientras que antes se creía que tenía un papel anti aterogénico, recientes datos sugieren que el linfocito B podría tener un papel en la misma dependiendo del subtipo y la clase de anticuerpo que produzca

Esta investigación generó conocimientos para la unidad de reumatología del hospital Roosevelt, y marcó un precedente ya que se puede correlacionar con un estudio previo realizado en la unidad sobre mortalidad en enfermedad reumática en el hospital Roosevelt en donde se demostró que la principal causa de mortalidad es debido a infecciones. Estos datos son contrarios a los presentados en países desarrollados, probablemente sea debido a que son poblaciones diferentes en cuanto a cultura, educación, índice de desarrollo.

Por lo anterior este estudio puede generar o servir como base para otros estudios epidemiológicos como el estado socioeconómico de las enfermedades reumáticas.

El estudio aportó diferencias en los tres grupos, y además marcó un precedente sobre el seguimiento de un grupo de personas en busca de información en el tiempo sobre el desenlace de eventos cardiovasculares.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

1. Determinar el Riesgo Cardiovascular por medio de la medición del grosor Intima media de la carótida común en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, Diabetes Mellitus tipo 2, y controles sanos

3.2 OBJETIVO ESPECIFICO:

2. Evaluar las complicaciones dos años después de la medición del grosor Intima media en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, Diabetes Mellitus tipo 2, y controles sanos

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de Estudio: Cohorte analítico

Realizado en una serie de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico a quienes se les midió grosor íntima media por medio de ultrasonografía carotídea en el 2011, en quienes se buscó el apareamiento de insuficiencia cardíaca, infarto al miocardio y eventos cerebro vasculares **dos años después (2013)**; comparado con un grupo de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, y un grupo de pacientes sanos.

Título: RIESGO CARDIOVASCULAR EN LUPUS

Subtítulo:

Estudio de Cohorte analítico, realizado en dos fases en la unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, acerca de la valoración de la evolución en los pacientes con aumento del grosor íntima media de la carótida común, durante junio 2011 a junio 2013.

4.2 Universo de la muestra: Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que asistieron a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.

Muestra: $n0 = (z/E)^2 * p * q$

$$n = n0 / 1 + n0/N = 50 \text{ individuos}$$

n: cantidad real de elementos de la muestra a partir de la población de estudio

N: número total de elementos que conforman la población

Z: valor de confiabilidad (95%) de la muestra seleccionada

p: probabilidad de error

q: diversidad posible

4.3 Población a Estudio:

- 50 pacientes con diagnóstico de Lupus tratados en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.
- 50 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 tratados en la consulta externa del Hospital Roosevelt. (grupo control de alto riesgo)
- 50 individuos controles sanos. (grupo control sano)

4.4 Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que cumplan criterios del Colegio Americano de Reumatología ACR 87.
- Activos o inactivos

- Entre 30 y 70 años
- Pacientes con diagnóstico Diabetes Mellitus tipo 2, entre 30 y 70 años
- Individuos sanos
- Pacientes que aceptaron participar con consentimiento informado durante fase I 2011.

4.5 Criterios de Exclusión:

- Pacientes con antecedente de evento cerebro vascular, infarto al miocardio o insuficiencia cardíaca que se haya presentado antes de iniciar la FASE I del estudio en el 2011.

4.6 Proceso de Investigación:

FASE 1 (2011)

- A los sujetos que llenaron los criterios de inclusión se les solicitó consentimiento informado para participar en el estudio previa explicación.

A los tres grupos: pacientes con lupus eritematoso sistémico, diabéticos y controles sanos:

- Se les evaluó edad, duración de la enfermedad, dosis de esteroides, índice de masa corporal (IMC) Presión arterial, colesterol total, colesterol HDL, glucemia, velocidad de eritrosedimentación, PCR.
- La actividad de la enfermedad en lupus se evaluó por la escala SLEDAI
- Se les realizó a todos los sujetos del estudio ultrasonografía carotídea en ambas carótidas comunes para evaluar el grosor íntima – media, no se evaluaron otras arterias, ni ecocardiograma.
- Se tabularon y analizaron los resultados, y se realizó revisión de expedientes.

FASE 2 (2013) Se evaluó 2 años después de la realización de ultrasonografía carotídea, el número de eventos cardiovasculares (ECV, IAM, ECC, Muerte) en cada grupo a partir de junio 2013.

4.7 Método de Análisis Estadístico:

Medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y porcentaje para cualitativas, se realizó la diferencia de medias entre los grupos con ANOVA, la influencia de los factores de riesgo con el grosor de la íntima con el análisis de regresión lineal univariable. Chi Cuadrado para diferencias entre frecuencias .

4.8 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Edad	Tiempo de vida de un individuo desde el nacimiento	Edad al momento de la evaluación escrita en el expediente	Cuantitativa Discreta De razón	en años
Sexo	División del género humano en 2 grupos	Hombre o mujer	Cualitativa Nominal	hombre mujer
Tiempo de evolución de la enfermedad	Acontecimientos biológicos secuenciales desde las posibles causas, desarrollo de la enfermedad y presentación clínica.	Tiempo desde que se hizo el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento de la evaluación	Cuantitativa Discreta De Razón	meses
Dosis de esteroides	Hormonas lipófilicas que atraviesan la membrana celular se unen a su receptor y este complejo tiene acciones a nivel del ADN en el núcleo activando genes o modulando la transcripción de proteínas.	Cantidad o dosis del medicamento que usa	Cuantitativa Discreta De Razón	dosis en miligramos
Lesión endotelial	Es la parte que recubre la parte interna de todos los vasos sanguíneos y donde se lleva a cabo múltiples funciones metabólicas.	Grosor Intima-media medida en milímetros mm	Cuantitativa Continua De Razón	Grosor intima media medido en mm > 0.9 mm
Lesión endotelial	Es la parte que recubre la parte interna de todos los vasos sanguíneos y donde se lleva a cabo múltiples funciones metabólicas.	Grosor Intima-media > 0.9 mm	Cualitativa Nominal	Si No
Índice de masa corporal	Relación entre el peso corporal en kilos y la altura del individuo al cuadrado	Valor obtenido en %	Cualitativa Ordinal	Normal: 19 < 24.9% Obesidad G I 25- 29% O GII 30 a 34.99 O GIII 35 a 39.9% O mórbida > 40%

Hipercolesterolemia	Nivel de la medición del colesterol total	Valor obtenido en química sanguínea con 8 - 12 horas de ayuno	Cuantitativa Discreta De Razón	Hipercolesterolemia > 200 mg/dl Si No
Colesterol HDL	Fracción del colesterol no unido a proteínas	Valor obtenido en química sanguínea con 8 - 12 horas de ayuno	Cuantitativa Discreta De Razón	< 50 mg/ dl en hombres < 40 mg/dl en mujeres Si No
Hipertensión arterial	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias	Valor obtenido de la medición en mm/hg con esfigmomanómetro de mercurio.	Cuantitativa Discreta De Razón	mm/hg
Velocidad de eritrosedimentación	Precipitación de los eritrocitos en un tiempo determinado (1 hora)	Valor obtenido de la hematología	Cuantitativa Discreta De Razón	mm/ hora alta > 20 mm/hg
PCR Proteína Reactiva	Proteína producida en el hígado en respuesta a inflamación o infección	Valor obtenido por el método ELISA.	Cuantitativa Continua De Razón	mg/dl normal < 1mg/dl
Glucemia	Concentración de glucosa en plasma	Valor obtenido en química sanguínea	Cuantitativa Discreta De Razón	mg/dl
Riesgo cardiovascular	Riesgo de sufrir una enfermedad coronaria o cerebral	Presencia o ausencia de infarto miocárdico, o evento cerebrovascular	Cualitativa Nominal	Si No
SLEDAI	Escala para valorar actividad del Lupus	Puntaje obtenido de la sumatoria de la positividad de los parámetros en la escala. >2 puntos activo	Cualitativa Nominal	activo inactivo

4.9 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el riesgo de desarrollar una complicación cardiovascular como insuficiencia cardíaca, infarto al miocardio, o enfermedad cerebrovascular a partir de una medición preliminar del grosor íntima mediar?

4.10 HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA

No existe diferencia estadísticamente significativa en riesgo cardiovascular entre Lupus Eritematoso Sistémico, Diabetes Mellitus tipo 2 y controles sanos, establecido por métodos estadísticos con una confiabilidad del 95%.

HIPOTESIS ALTERNA

Existe diferencia estadísticamente significativa en riesgo cardiovascular entre Lupus Eritematoso Sistémico, Diabetes Mellitus tipo 2 y controles sanos, establecido por métodos estadísticos con una confiabilidad del 95%.

V. RESULTADOS

Tabla 1. Características Demográficas

Variable	Grupo 1 LES n= 50 Media/ D. estándar	Grupo 2 DM n=50 Media/ D. estándar	Grupo 3 Control n=50 Media/ D. Estándar	P <0.05 95% IC
Edad	44.86 +- 9.51	49.72 +- 12.50	46.68 +- 11.22	0,09
GIM derecho	0.123 +- 0.38	0.312 +- 0.33	0.118 +- 0.185	0.27
GIM izquierdo	0.110 +- 0.30	0.191 +- 0.26	0.107 +- 154	0.078
IMC	28.24 +-3.52	29.46 +- 3.67	26.42 +- 4.49	0.00002
CT	186.5 +- 32.66	213 +- 29.70	183.44+- 37.69	0.00001
HDL	42.96 +- 9.55	38+- 5.60	41.56 +- 8.69	0.02
PCR	0.210 +- 0.51	0.33 +- 0.22	0.22 +- 0.19	0.00000001
VS	27.62 +- 16.37	27.18 +- 9.07	19.86+-9.08	0.0641
Glucemia	100.72 +- 24.96	170.46 +- 73.61	92.2 +- 15.71	0.00000008
Evolución	9.38 +- 6.71	6.5 +- 5.11		
Dosis esteroides mg	13.33 +- 14.14			
DNA	35.31 +-46.19			
C3	94.58 +- 25.42			
C4	16.41 +- 10.84			
SLEDAI	2.64 +- 2.47			
Lesión en Endotelio	12 (24%)	26 (52%)	9 (18%)	0.005

GIM: Grosor Intima – Media, IMC: índice de masa corporal, CT: colesterol total, HDL: proteínas de alta densidad, SLEDAI : índice de actividad en lupus, PCR: proteína C Reactiva, VS: velocidad de eritrocimentación.

Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio y expedientes clínicos

Tabla 2. Análisis de Varianza de un factor en los tres grupos, y diferencias entre grupos

variable	F	P<0.05	Valor F	Diferencias entre	P <0.05 95% IC
Edad	2.41	0,09	3,05	LES -DM	0.03
GIM derecho	1.31	0.27	3.05	DM-Control	0.0005
GIM Izquierdo	2.59	0.078	3.05	DM-control	0.005
IMC	11,54	0.00002	3.05	LES-Control DM-control	0.002 0.00005
C. Total	11.8	0.00001	3.05	LES- DM DM-Control	0.00004 0.00003
HDL	3.94	0.02	3.05	LES-DM DM- Control	0.0078 0.0168
PCR	25.29	0.00000001	3.08	LES-DM LES-Control DM- Control	0.0000004 0.0000004 0.011
VS	2.79	0.0641	3.05	DM- Control	0.013
Glucemia	40.71	0.00000008	3.06	LES- DM DM- Control	0.00000006 0.00000005

Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio y expedientes clínicos

Tabla 3. Análisis de Regresión Univariable. Grosor Intima Media

Variable	Grupo 1 LES n= 50 P <0.05	Grupo 2 DM n=50 P <0.05	Grupo 3 Control n=50 P <0.05
Edad	0.71	0.54	0.90
IMC	0.98	0.77	0.94
CT	0.36	0.28	0.50
HDL	0.98	0.5	0.02
PCR	0.02	0.004	0.0028
VS	0.69	0.98	0.91
Glucemia	0.47	0.35	0.79
Evolución	0.53	0.78	
DNA	0.43		
C3	0.96		
C4	0.46		
Dosis de esteroides	0.73		
SLEDAI	0.42		

Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio y expedientes clínicos

Tabla . 4 Actividad de los pacientes con lupus

Inactivos 32 pacientes (64%)		
Activos 18 pacientes (36%)		
Órgano afectado	Numero	Porcentaje
Piel	1	5.5%
Riñón	5	27.77%
AHA	3	16.66%
Vasculitis	3	16.66%
Artritis	5	27.77%
Serológico	2	11%

Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio y expedientes clínicos

Tabla 5. Medicamentos de los pacientes con lupus

Medicamento	No. Pacientes	%
Prednisona	28	56
Plaquinol	21	42
Azatriopina	17	34
Ciclofosfamida	8	16
Metotrexate	3	6

Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio y expedientes clínicos

Tabla 6. Presencia de Eventos Cardiovasculares dos años después del seguimiento

Evento cardiovascular	Grupo 1 LES n=50	Grupo 2 DM2 n=50	Grupo 3 Control N=50	P <0.05 95% IC
Evento cerebrovascular documentado por TAC, RSM n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
Insuficiencia Cardíaca Congestiva documentada por Radiografía, Ecocardiograma más clínica n (%)	0 (0)	5 (10)	0 (0)	0.0001
Infarto Agudo al Miocardio documentado por enzimas cardíacas, electrocardiograma más clínica n (%)	0 (0)	2(4)	0 (0)	0.13
Muerte secundaria a alguno de los padecimientos anteriores n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0

Fuente: Boleta de recolección de datos del estudio y expedientes clínicos

VI. DISCUSION Y ANALISIS

FASE I

Se calculó la media de edad de los pacientes en los tres grupo siendo el grupo de diabéticos el que mayor edad presenta (49.72 años) seguido del grupo control (46.68 años) y el grupo de lupus sistémico (44.86 años).

A la media de edad se le aplicó un análisis de varianza (ANOVA) con un índice de confiabilidad del 95% , encontrando diferencia entre el grupo de lupus eritematoso sistémico y diabéticos tipo 2 con una $p = 0.03$ (Tabla 2).

La media del grosor intima-media derecho (GIM) en los pacientes con lupus es de 0.123 mm con una desviación estándar de 0.38 milímetros. Tuvo mayor GIM los pacientes diabéticos con una media de 0.312 mm con desviación estándar de 0.33 mm, mientras que el grupo control tiene un valor mucho más bajo 0.118 +- 0.185 mm. Encontrando diferencia significativa entre diabéticos y controles ($p = 0.0005$) Tabla 1 y 2.

Encontramos diferencias entre las medias de los tres grupos del IMC ($p = 0.00002$), Colesterol total ($p = 0.00001$) HDL ($p = 0.02$), PCR ($p = 0.00000001$), y glucemia ($p = 0.00000008$) (tabla 2)

Al realizar el análisis de regresión univariable encontramos significancia estadística al relacionar las variables versus GIM en los tres grupos encontrándose significancia en los pacientes con lupus solamente relacionado por valores de PCR $p = 0.02$. Mientras que en el grupo de diabéticos únicamente se encontró significancia al igual que en lupus con los valores de PCR 0.004. En el grupo de controles se encontró relación con el grosor intima media con las variables HDL ($p = 0.02$) y PCR ($p = 0.0028$) (Tabla 3).

El porcentaje de lesión que se encontró fue mayor en el grupo de diabéticos con un 52% comparado con el grupo de lupus 24% y 18% para el grupo control. De los pacientes con lupus 18/50 (32%) se encontraban activos, de los cuales riñón y articular con 27.77% para ambos; mientras que vasculitis y anemia hemolítica autoinmune 16.66% para ambos. (Tabla 4).

Los medicamentos que usaban los pacientes con lupus el 56 % prednisona, el 42% plaquinol, 34% azatriopina, 16% recibían pulsos de ciclofosfamida por actividad, y 6% usaba metotrexate. (Tabla 5).

FASE II

Dos años después de la primera fase, a partir de junio 2013 se revisó en los expedientes de los pacientes incluidos en el estudio el apareamiento documentado de un evento cardiovascular (ICC, ECV, IAM o Muerte secundaria a un evento cardiovascular) encontrando que únicamente había diferencia estadística en la presencia de insuficiencia Cardíaca Congestiva 10% para el grupo de Diabetes Mellitus tipo 2 comparado con 0% en el grupo de Lupus Eritematoso Sistémico y 0% en el grupo control sano, ($p=0.0001$) (Tabla 6).

No se documentó el apareamiento del resto de variables como evento cerebrovascular, infarto al miocardio o muerte súbita en ninguno de los tres grupos en frecuencias altas, y sin diferencia estadística.

6.1 CONCLUSIONES

1. El grosor intima media como medida de evaluación de Riesgo Cardiovascular fue más alto en los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 0.312 ± 0.33 mm comparado con el grupo de Lupus Eritematoso Sistémico 0.123 ± 0.38 mm y el grupo control sano 0.118 ± 0.18 mm.
2. El aparecimiento de eventos cardiovasculares como insuficiencia cardíaca fue mayor en el grupo de Diabetes Mellitus tipo 2 comparado con el grupo de Lupus Eritematoso Sistémico y el grupo control sano alcanzando significancia estadística $p= 0.0001$

6.2 RECOMENDACIONES

1. El estudio podría brindar datos mas interesantes si se incluyera mas grupos de riesgo en Lupus Eritematoso Sistemico como Nefropatia por Lupus, o Lupus mas Sindrome Anti Fosfolipido.
2. Darle seguimiento a este grupo de pacientes a largo plazo como cinco y diez años puede brindar una mejor evaluación del riesgo cardiovascular.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Azam Ansari, Disease in systemic lupus erythematosus: Diagnosis and management. Texas Heart Institute. Vol. 1985 12 No. 1
2. Barbara Maria Colombo, Guisepe Murdaca, Matteo Caiti. Intima-Media Thickness A Marker of accelerated atherosclerosis in woman with systemic lupus erythematosus. *Annals of the New York Academy* 1108: 121-126 2007
3. Chun Chih Chiu, Increased Risk of Ischemic Stroke in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Population-based Study *Internal Medicine* 2012; (51) 17-21'
4. Daniel F. Cellular immunity, low density lipoprotein and atherosclerosis: Break of tolerance in the artery wall. *Thrombosis and haemostasis*. 2011; 106 (5) 779- 786.
5. David P. D Cruz. Syndrome X (angina pectoris with normal coronary arteries and myocardial infarction in patients with anti -phospholipid syndrome. *Lupus* . 2008; 17: 83-85
6. Elena Bartolini, Yehuda Shoenfeld, Roberto Gerli. Inflammatory and Autoimmune mechanisms in the induction of atherosclerotic damage in systemic rheumatic diseases: two faces of the same coin. *Arthritis Care and Research* Vol 63 Febrero 2011 pag. 178-183
7. Elena Myasoedov. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69: 1310-1314
8. Escalante. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Archives of Internal Medicine*. 2005; 165 1624- 1629
9. Gonzales - Gay. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008; 2: 67-70
10. George D. Kitas. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives . *Annals of the Rheumatic diseases*. 2011 (70) 8-14
11. Hans LA Niehuis, Karina de Leeuw, Johan Bijzet, Jasper J Van Doormaal, Small Artery elasticity is decreased in patients with systemic lupus erythematosus without increased intima media thickness. *Arthritis Research and Therapy* 2010 12 (5) 181-189
12. Helga D. Dendritic Cells in atherosclerosis: functions in immune regulation and beyond. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 106 (5) 772- 778
13. Ine M. Differentiation factors and cytokines in the atherosclerotic plaque micro-environment as a trigger for macrophage polarization. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 106 (5) 763- 771
14. J. Antonio Aviña- Zubieta. Risk of cerebrovascular disease associated with the use of glucocorticoids in patients with incident rheumatoid arthritis: a population-based study *Annals of the Rheumatic Disease*. 2011; 70: 990-995.

15. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, et al. Ecografía carotídea en la evaluación de aterosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(20):770-4.
16. Leonel Daza. Common Carotid intima – media thickness and von willebrand factor serum levels in rheumatoid arthritis female patients without cardiovascular risk factors. *Clinical Rheumatology* 2007; 26: 533-537
17. Lina M. Yassin . Atherosclerosis development in SLE patients is not determined by monocytes ability to bind/endocytose Ox- LDL. *Autoimmunity* 2011; 44 (3) 201-210
18. Listing J. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis and Rheumatism* 2008 ; 58 : 667 – 77 .
19. McCarey DW. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 2015 – 2021 .
20. Marjaneh Karime . The frequency of metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis and in controls. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2011; 14: 248–254
21. Matthew Butcher. Current views on the functions of interleukin – 17A producing cells in atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis*. 2011; 106 (5) 787- 795
22. Michael E. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis* 106 (5) 858- 867
23. Mihail Hristov. Differential role of monocyte subsets in atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis*. 2011; 106 (5) 757- 762.
24. Monica Acevedo, Pilar Anais, Modificación del grosor íntima- media carotideo según factores de riesgo clásicos y síndrome metabólico con o sin inflamación. *Revista Chilena de Cardiología* 2009; 28: 337-348
25. N. S. Wade. The problem of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Insights into a complex co-morbidity. *Thrombosis and haemostasis*. 2011; 106 (5) 849- 857.
26. Peters MJ. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis and rheumatism*. 2009 ; 61 : 1571 – 9 .
27. Puente Torres. Assessment of nutritional status in a Mexican population of adult patients with rheumatoid arthritis. *Nutrición hospitalaria* 2009 ; 24 (2) 233-238
28. R W. Telles Carotid atherosclerotic alterations in systemic lupus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting. *Lupus* 2008; (17) 105- 113

29. Roldan CA. Premature aortic atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a controlled transesophageal echocardiographic study. *Lupus* ; 2010 (19) 1599-1605
30. Romero Diaz, Vargas Vorackova. Systemic lupus erythematosus risk factors for coronary artery calcifications. *Rheumatology*. 2012; 51 (1) 110-119
31. S. Wade. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2007; (46) 1487- 1491.
32. Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, Gil V, Fonseca JE. Cardiovascular Risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatologica Portuguesa*. Julio 2010, 35 (3) 325-32
33. Sara C. Croca. Imaging Assessment of Cardiovascular Disease in systemic Lupus Erythematosus 2012 ; 694143
34. Schamber LE. Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents . *Arthritis and Rheumatism*. 2012; 64: 285
35. Shaharir Sazliyana. Thickened Carotid Intima media thickness and carotid atherosclerosis among lupus nephritis patients: the role of traditional and lupus – specific factors. *International Journal of Rheumatic diseases*. 2011 ; 14 (3) 267-275
36. Sharon Van Doornum. Rheumatoid arthritis patients receive less frequent acute reperfusion and secondary prevention therapy after myocardial infarction compared with the general population. *Arthritis Research therapy*. 2010; 12: 183
37. Stamatiou Pouos KS. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology*. 2009; 10: 1702- 1708
38. Stephen J. Evaluación de la progresión y la regresión de la aterosclerosis coronaria mediante ecografía intravascular. ¿Un nuevo cambio de paradigma?. *Revista española de cardiología*. 2006; 59: 57- 60
39. Sylvain Mathieu, Cardiovascular Profile in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care and Research*. 2011; vol. 63 (4) 557 - 563
40. Symmons DP. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nature Reviews in Rheumatology*. 2011; 31 (7) 299-408
41. Tracey E Tom. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial under treatment of lipid-associated cardiovascular risk? . *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69: 683-688
42. Tracey E Toms. Rheumatoid arthritis susceptibility genes associate with lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011; 70: 1025- 1032.

43. Urowitz. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *The American Journal of Medicine*. 1976; (2) 221. 225
44. V. Vellomio. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2009) 18, 1019–1025
45. Viviane Roseli. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2011; 51: (3) 260- 268
46. WL. Chang, Chiu CC. Increased risk of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. A nation wide population based study. *Internal Medicine*. 2012 51 (1) 17-21
47. Westlake SL. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2010 ; 49 : 295 – 307 .
48. Xiao-Yang Wang. Frequency of established cardiovascular disease and its risk factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*. 2011; 12 1910-1917
49. Youg YJ, Lee NS, Kim JY, Sung Jk, Ahn SG, You BS. Normative Values and Correlates of Mean Common Carotid Intima Media Thickness in the Korean Rural Middle aged population: The Atherosclerosis Risk of Rural Area in Korean General population. (ARIRAG study) *Journal of Korean Medical Science*. 2011 26 (3) 365-71
50. Zonana Nacach. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2008; 14 (2) 74- 77

VIII. ANEXOS

Anexos 1

HOSPITAL ROOSEVELT

UNIDAD DE REUMATOLOGIA

ESTUDIO: RIESGO CARDIOVASCULAR EN LUPUS

Nombre: _____ edad _____
RM _____

DX: LES Inactivo _____

LES activo _____

DM2 _____

SANO _____

HALLAZGOS EN DOPPLER DE ARTERIA CAROTIDA COMUN:

Diámetro de la arteria: derecha _____ izquierda _____

grosor Intima- adventicia derecha _____ izquierda _____

Observaciones:

placas ateromatosas _____ calcificaciones _____

tiempo de evolución de la enfermedad _____

uso de esteroides _____ mg _____

Actividad en
organos _____

PA _____ IMC _____ CT _____ HDL _____ PCR _____
VS _____

Glucemia _____

SLEDAI _____ DNA _____ C3 _____ C4 _____

Anexo 2

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO
RIESGO CARDIOVASCULAR EN LUPUS**

Investigadora: **Dra. Yolanda Calderón Gramajo**
Residente de primer año,
post grado de Reumatología

Sede donde se realizará el estudio:
Roosevelt

Unidad de REUMATOLOGIA, Hospital

UNICAR (Unidad Nacional de Cardiocirugía)

Nombre del Paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento,

1. **JUSTIFICACION DEL ESTUDIO:** Por medio del doppler carotídeo podemos medir el grosor de la pared de las principales arterias que salen del corazón, y conocer si estos cambios están relacionados a la enfermedad que usted padece, y conocer más de su enfermedad, y de ser un participante sano, lo compararemos con los resultados de los otros pacientes.
2. **OBJETIVOS DEL ESTUDIO:** Medir el grosor de la pared de la arteria carótida por medio de un ultrasonido en el cuello.
3. **BENEFICIOS DEL ESTUDIO;** conoceremos si hay cambios en la pared de sus arterias. Ya se han realizado otros estudios similares en otros países, pero en Guatemala aún no tenemos datos de nuestra población, han encontrado que hay cambios en las paredes de las arterias relacionadas a múltiples factores de riesgo. Este estudio permitirá que en el futuro otros pacientes puedan beneficiarse de este conocimiento.
4. **PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO:** si usted acepta participar, el estudio incluye la toma de muestra de sangre con 12 horas de ayuno, para control de colesterol, glucemia, hematología, pesarlo, medirlo, toma de presión, y la realización del ULTRASONIDO en el cuello, el cual se realizara en UNICAR.
5. **RIESGOS ASOCIADOS AL ESTUDIO:** Existe un riesgo mínimo que al realizarse el estudio del ultrasonido en el cuello (doppler carotídeo) pueda cursar con un efecto de estimulación del nervio simpático el cual se manifiesta con presión baja, frecuencia cardiaca baja, y la extracción de sangre puede causarle moretones, dolor, o infección en el sitio de punción.
6. **ACLARACIONES**
7. Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
8. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

9. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

10. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

11. No recibirá pago por su participación.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,

_____h
 e leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Firma del participante

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Dra. Yolanda Calderón Gramajo
Unidad de Reumatología
Hospital Roosevelt

Fecha

Anexos 3
HOSPITAL ROOSEVELT
UNIDAD DE REUMATOLOGIA

ESTUDIO: RIESGO CARDIOVASCULAR EN LUPUS
BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS FASE III

Nombre: _____
 RM _____

edad _____

Presencia de cualquiera de los siguientes eventos cardiovasculares documentados en el expediente después de la realización del estudio.

Evento cardiovascular	SI	NO
Evento cerebrovascular documentado por TAC, RSM		
Insuficiencia Cardíaca Congestiva documentada por Radiografía, Ecocardiograma más clínica		
Infarto Agudo al Miocardio documentado por enzimas cardíacas, electrocardiograma más clínica		
Muerte secundaria a alguno de los padecimientos anteriores		

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada "Riesgo Cardiovascular en Lupus Eritematoso Sistémico" para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.