

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores asociados al riesgo vascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico

MSc. Dra. Marta María Pérez de Alejo Rodríguez¹

MSc. Dr. Aldo J. Pérez de Alejo Rodríguez²

Dr. Lázaro Aurelio Vázquez Gómez³

Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Las enfermedades reumáticas sistémicas se han asociado, a menudo, a la aterosclerosis acelerada y a un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Con el objetivo de identificar los factores que se asocian al riesgo vascular en los pacientes con lupus eritematoso sistémico se realizó un estudio analítico longitudinal retrospectivo de tipo casos y controles en pacientes con este diagnóstico que asistieron a la Consulta de enfermedades del colágeno del Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro” de Santa Clara desde septiembre de 2011 a febrero de 2012. Las variables asociadas a la presencia de riesgo vascular en los pacientes fueron la dislipidemia, la hiperuricemia, la obesidad y el hábito de fumar; la proteinuria de 24 horas y la creatinina fueron los exámenes más útiles para determinar el riesgo vascular; el uso de 7.5mg o más de prednisona diarios, la actividad lúpica y la nefritis lúpica como factores independientes se relacionaron, de forma significativa, al riesgo vascular.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, enfermedades vasculares, factores de riesgo

ABSTRACT

Systemic rheumatic diseases are often associated with accelerated atherosclerosis and increased cardiovascular morbidity and mortality. In order to identify factors that are associated with vascular risk in patients with systemic lupus erythematosus, an analytical, longitudinal, retrospective case-control study was conducted in patients with this diagnosis who attended the consultation of Collagen Diseases at the Arnaldo Milián Castro University Hospital in Santa Clara, from September 2011 to February 2012. The variables associated with the presence of vascular risk in patients were: dyslipidemia, hyperuricemia, obesity and smoking. The 24-hour proteinuria and creatinine were the most helpful tests in determining vascular risk. The use of 7.5mg daily prednisone or more, lupus activity and lupus nephritis, as independent factors, were significantly associated with vascular risk.

Key words: systemic lupus erythematosus, vascular diseases, risk factors

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria multisistémica que se asocia a depósito de inmunocomplejos, a la producción de autoanticuerpos y a diversas anomalías de laboratorio.¹

Hasta el 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos. Su prevalencia en los Estados Unidos es de 15 a 50 por 100 000 habitantes y es mayor en las personas de ascendencia africana.² En un estudio comunitario llevado a cabo en Cuba sobre prevalencia de las enfermedades reumáticas y discapacidad asociada se encontró que, en el caso del LES, esta era de 60 casos por cada 100 000 habitantes.³

La evolución de esta enfermedad incluye una gran diversidad de formas y cuadros clínicos, así como diferentes respuestas al tratamiento, lo que no solo la hace heterogénea, sino que dificulta el poder predecir su curso.³

La principal causa de mortalidad en los pacientes con LES es la enfermedad cardiovascular (ECV). La aterosclerosis acelerada que ocurre en el LES se considera uno de los mecanismos fundamentales del aumento de la mortalidad por ECV,⁴ por lo que surge la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los principales factores asociados a la presencia de riesgo vascular en los pacientes atendidos en la Consulta de enfermedades del colágeno en el período de octubre de 2011 a febrero de 2012?

Este trabajo tiene el objetivo de identificar los factores que se asocian al riesgo vascular en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en la Consulta de enfermedades del colágeno del Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro".

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico longitudinal retrospectivo de tipo casos y controles en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y con riesgo vascular que asistieron a la Consulta de enfermedades del colágeno del Hospital "Arnaldo Milián Castro" durante el período de septiembre de 2011 a febrero de 2012. El universo se constituyó por la totalidad de los pacientes atendidos (60); no se realizó técnica muestral pues se trabajó con la totalidad del universo, la muestra es no probabilística. El grupo de estudio quedó conformado por los 30 pacientes con LES y riesgo vascular y el grupo control fueron aquellos 30 pacientes con diagnóstico de LES pero sin riesgo vascular. El hallazgo de riesgo vascular se basó en la propuesta de estratificación en función del nivel de riesgo cardiovascular que aparece en las Guías para enfermedades autoinmunes sistémicas como el LES que propone la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) de 2011. La escala SLEDAI fue puesta en práctica para determinar el grado de actividad lúpica en estos pacientes. Los datos fueron recopilados y procesados, se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows, la información se presentó en tablas estadísticas y se describió mediante el cálculo de frecuencias absolutas, por cientos, análisis de riesgo, media aritmética y

desviación estándar. En el análisis se aplicaron pruebas paramétricas como la prueba de hipótesis de diferencia de proporciones para grupos independientes, el coeficiente de correlación de Pearson y el análisis factorial de varianza Anova. En todos los casos se trabajó con un nivel de significación del 1% y el 5% y, para su interpretación, se consideró:

Si $|r| \geq 0.85$ la asociación entre las variables es fuerte

Si $0.40 \leq |r| < 0.85$ la asociación entre variables es moderada

Si $|r| < 0.40$ la asociación entre las variables es débil

El resultado de la asociación entre las variables es directo si el valor es positivo e inverso si el valor es negativo. La significación estadística de estas pruebas de acuerdo al valor de p para la relación o asociación < 0.05 .

RESULTADOS

Con respecto al grupo de estudio ocho pacientes presentaron alto riesgo vascular y al mismo tiempo grave actividad lúpica y 15 enfermos mostraron alto riesgo y algún grado de actividad lúpica. Existe una relación estadísticamente significativa ($p=0.027$) entre el índice de actividad lúpica y el riesgo vascular dado por el coeficiente de correlación de Spearman ($r=0.30$); tiene significación la presencia de riesgo vascular y de actividad lúpica en el grupo de estudio -tabla 1-.

Tabla 1. Distribución de los pacientes según el riesgo vascular y el índice de actividad lúpica

Riesgo vascular		Grado de actividad lúpica						Total	
		Ligero		Moderado		Grave			
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Grupo control	No presenta	5	31.25	7	50.0	18	66.7	30	53.3
	Bajo	1	6.25	4	28.6	-	-	5	8.3
Grupo estudio	Intermedio	5	31.25	1	7.1	4	6.6	10	13.4
	Alto	5	31.25	2	14.3	8	26.7	15	25
Total		16	100.0	14	100.0	30	100.0	60	100.0

Fuente: Formulario $p > 0.05$

La obesidad, el hábito de fumar, la hiperuricemia y la dislipidemia resultaron ser factores de riesgo con significación estadística ($p=0.041$, $p=0.042$, $p=0.039$ y $p=0.037$) y fueron más significativos para el grupo de estudio. Se consideraron obesos, en el grupo de estudio, nueve pacientes y seis en el grupo control; 12 pacientes del grupo de estudio y siete del grupo de control eran fumadores; en cuanto a la hiperuricemia 16 del grupo de estudio y siete del grupo de control la padecían y, en relación a la dislipidemia, 15 pacientes del grupo de estudio la presentaban y solamente 10 del grupo de control -tabla 2-.

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular asociados en el grupo de riesgo vascular y sin riesgo vascular

Factores de riesgo cardiovascular	Grupo estudio		Grupo control		C. de Pearsons	Probabilidad (p)	Región de rechazo
	Exp.	No exp.	Exp.	No exp.			
Obesidad	9	21	6	24	0.27	0.041	si
Fumador	12	18	7	23	0.26	0.042	si
Hipertensión arterial	17	13	19	11	0.80	0.1007	no
Diabetes mellitus	6	24	-	-	0.72	0.097	no
Hiperuricemia	16	14	7	23	0.29	0.039	si
Dislipidemia	15	15	10	20	0.28	0.037	si
Insuficiencia renal crónica	5	25	3	27	0.94	0.1001	no
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	5	25	7	23	1.78	0.089	no

Fuente: Formulario $p > 0.05$

Después de comprobar los requisitos del análisis de varianza para esta prueba se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de los grupos para las variables proteinuria de 24 horas ($p=0.016$) y creatinina ($p=0.048$); en el grupo de estudio fue significativa la predicción: se tuvieron en cuenta la proteinuria de 24 horas y la creatinina. La proteinuria de 24 horas en el grupo de estudio presentó una media de 2.27 y en el grupo de control de 1.74, en cuanto a la creatinina el grupo de estudio exhibió una media de 181 y el grupo de control de 156; fueron significativos, en ambos casos, para un intervalo de confianza del 95% -tabla 3-.

Tabla 3. Exámenes complementarios como factores asociados en el grupo de pacientes con LES con riesgo vascular y del grupo de LES sin riesgo vascular

Exámenes complementarios	Grupo estudio	Grupo control	Anova	Intervalo de confianza al 95%	Probabilidad	Significación
	Media	Media				
C3	0.97	1.06	0.201	9029-1.19	0.895	no
C4	1.04	0.56	1.092	3693-0.890	0.361	no
Colesterol	5.7	5.3	2.172	4.80-5.59	0.103	no
Triglicéridos	4.32	2.18	2.338	1.72-3.16	0.084	no
Ácido úrico	321.76	300.19	1.487	258-322	0.229	no
Glicemia	5.29	5.80	0.689	217-814	0.563	no
Proteinuria de 24 h	2.27	1.74	3.791	1.05-7.20	0.016	si
Creatinina	181	156	2.825	106-189	0.048	si

Fuente: Formulario $p > 0.05$

En cuanto al uso de prednisona de 7.5mg al día o más 22 pacientes del grupo de estudio la utilizaban, mientras que del grupo de control solo nueve la usaban. El uso de prednisona entre los dos grupos difiere de forma significativa según los resultados de la prueba de correlación de Pearson ($p=0.003$); siendo significativo su uso en el grupo de estudio -tabla 4-.

Tabla 4. *Uso de prednisona como factor asociado en el grupo de pacientes con LES con riesgo vascular y del grupo de LES sin riesgo vascular*

Uso de prednisona	Grupo estudio		Grupo control		C. de Pearsons	Probabilidad	Significación
	Exp.	No exp.	Exp.	No exp.			
7.5mg/día o más	22	8	9	21	10.1	0.003	si

Fuente: Formulario $p>0.05$

En cuanto a la actividad lúpica habitual se pudo clasificar, en el grupo de estudio, como alta en 12 pacientes, en 10 como intermedia y en ocho baja, mientras que en el grupo de control 16 enfermos la presentaron baja, 11 intermedia y solo tres presentaron alta actividad lúpica habitual. Según la prueba estadística la correlación de Pearson para un valor de 0.58 da una significación de $p=0.00$, muy significativo en relación a una actividad lúpica habitual mayor en el grupo de estudio, lo que es altamente significativo para la relación entre riesgo vascular y actividad lúpica habitual -tabla 5-.

Tabla 5. *Actividad lúpica habitual como factor asociado en el grupo de pacientes LES con riesgo vascular y del grupo de LES sin riesgo vascular*

Actividad lúpica habitual	Grupo estudio		Grupo control	
	No.	%	No.	%
Baja	8	26.6	16	53.3
Intermedia	10	33.3	11	36.6
Alta	12	40.1	3	10.1
Total	30	100.0	30	100.0

Fuente: Formulario $p>0.05$

DISCUSIÓN

Las enfermedades circulatorias son, hoy en día, una causa de mortalidad entre los pacientes con LES; no existe, por el momento, ningún modelo que permita estratificar adecuadamente el riesgo cardiovascular en los pacientes con LES. Las Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas de la Sociedad Española

de Medicina Interna tienen una propuesta de estratificación de riesgo y los objetivos de presión arterial y niveles de lípidos recomendados en función del nivel de riesgo cardiovascular.⁵

En este estudio existe una relación estadísticamente significativa entre el riesgo vascular según la propuesta de estratificación de riesgo de la SEMI y el índice de actividad lúpica dado por el coeficiente de correlación de Spearman. En Cuba este instrumento de medición de la actividad lúpica había sido aplicado anteriormente en un estudio realizado en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) que reflejó que en el mayor número de pacientes con pronóstico grave predominó la actividad musculoesquelética.⁶

Entre los factores de riesgo cardiovascular no tradicionales presentes en pacientes con lupus se encuentran la nefritis lúpica, la presencia de citoquinas pro inflamatorias, los anticuerpos antifosfolípidos y el uso de corticoides.⁷ En este estudio se pudo observar un predominio de significación de factores de riesgo tradicionales como la obesidad, el hábito de fumar, la hiperuricemia y la dislipidemia. Los factores de riesgos vasculares en el LES han sido estudiados previamente en dos trabajos similares al presente: uno de 112 casos y otro de 150 de la cohorte de lupus de Toronto. En el primero el uso de glucocorticoides y la duración de la enfermedad fueron encontrados como factores predictores de la hipertensión y en el segundo la hipercolesterolemia fue identificada como el factor más importante, lo que coincide con esta investigación, en la que el aumento del colesterol fue altamente significativo.^{8,9} María Navarro y colaboradores¹⁰ determinaron, en un estudio sobre factores de riesgo cardiovascular en pacientes con LES, que 60% presentaron sobrepeso u obesidad y 48% mostró índice de masa corporal en riesgo. Estos resultados sugieren que los pacientes con LES de esa muestra tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.

Las variables proteinuria de 24 horas y creatinina resultaron significativas y es de señalar que en los triglicéridos, aunque las diferencias no son significativas, se encuentran cercanas a los límites de significación. Se encontró, en el estudio realizado por Martínez Delgado y colaboradores,¹¹ un nivel elevado de creatinina en suero (por encima de 132mmol/l), el colesterol elevado (por encima de 6mmol/l), los anticuerpos antinucleares (con inmunofluorescencia, usando líneas de células HEp-2 como sustrato), el anti-DNA de doble cadena (por inmunofluorescencia), el anticoagulante lúpico y la proteína C reactiva por encima de 0.5mmol/l relacionados con el riesgo de hipertensión arterial en los pacientes con LES. Al respecto, Manzi y colaboradores¹² han mostrado la asociación entre la arteriosclerosis y los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y el fibrinógeno.

El uso de prednisona entre los dos grupos difiere de forma significativa, lo que está muy relacionado con lo referido en la bibliografía consultada. La duración prolongada del tratamiento esteroideo se ha descrito como un factor de riesgo de coronariopatía clínica o ateromatosis subclínica en pacientes con LES. Los corticoides no parece que actúen directamente y dañen la pared vascular, sino que se cree que aumentan los factores de riesgo clásicos como la hipertensión, la diabetes y la dislipidemia;¹³ sin embargo, en el estudio de Doria y colaboradores¹⁴ se halló significación estadística entre la dosis acumulada de corticoides y la placa

de aterosclerosis subclínica mediada por Eco-Doppler en modo B; esta significación se mantenía pese al ajuste por los factores de riesgo clásicos. En un estudio de Estévez del Toro y colaboradores¹⁵ la utilización de dosis de prednisona superiores a los 30mg diarios por más de cuatro semanas constituyó la variable que, de forma independiente, más se asoció con la aparición de daño (riesgo 54 veces superior).

Se puede constatar una relación altamente significativa entre el riesgo vascular y la actividad lúpica habitual. El rol de la inflamación en el desarrollo y la progresión de la lesión de aterosclerosis ha sido demostrado por muchos autores. Múltiples células del sistema inmunitario están presentes tempranamente en las lesiones ateroscleróticas, sus moléculas efectoras aceleran la progresión de las lesiones y la activación de mecanismos inflamatorios que vinculan fuertemente el desarrollo de eventos cardiovasculares.¹⁴

Teóricamente se han utilizado marcadores biológicos como los niveles de complemento C3 y C4 y los niveles de autoanticuerpos como el anti-DNA para determinar el grado de actividad lúpica y el riesgo de desarrollar brotes de nefropatías con el consiguiente aumento de la presión arterial y el riesgo vascular.¹⁶

La alta actividad lúpica habitual es reconocida como factor de riesgo independiente puesto que implica, casi siempre, enfermedad renal activa con niveles de complemento C3 y C4 disminuidos que puede relacionarse con niveles elevados de colesterol porque acarrea, en muchos casos, síndromes nefróticos con proteinurias muy elevadas con alto riesgo para la aterosclerosis y daño de otros órganos importantes como el cerebro, el corazón y la piel, todo lo que implica un tratamiento con altas dosis de esteroides por tiempos prolongados, con el consiguiente aumento de la presión arterial, el incremento del peso y el riesgo vascular.¹⁷

Existe una asociación entre el índice de actividad lúpica y el riesgo vascular. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (la obesidad, el hábito de fumar, la hiperuricemia y la dislipidemia) fueron los más importantes en los pacientes con riesgo vascular en el LES. La proteinuria de 24 horas y la creatinina elevadas fueron los exámenes complementarios de mayor utilidad en la determinación del riesgo vascular por ser marcadores de enfermedad renal en el LES. El uso de 7.5mg de prednisona al día para el control de la enfermedad autoinmune se destacó como factor predisponente indiscutible de aterosclerosis y, por ende, de riesgo vascular en estos pacientes.

En el presente artículo se hace indispensable resaltar la colaboración especial de los estudiantes **Carlos Llanes Álvarez, Mayvelin Pérez de Alejo González y Halbert Hernández Negrín**, pertenecientes a la carrera de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villa-Forte A, Mandell BF. Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2011 [citado 15 Nov 2012]; 64(9):[aprox. 28 p.]. Disponible

en: <http://www.revespcardiol.org/es/trastornos-cardiovasculares-enfermedad-reumatica/articulo/90025323/>

2. Hannahs Hahn B. Lupus eritematoso generalizado. En: Braunwalld E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martín JB, Fauci AS. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17a ed. vol II. México: McGraw-Hill Interamericana; 2008. p. 2075-83.
3. Guibert Toledano ZM. Actividad lúpica y daño acumulado en un cohorte de pacientes cubanos con Lupus eritematoso sistémico [tesis][Internet]. 2009 [citado 11 Dic 2012]. [aprox. 140 p.]. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/126/1/Zoila_Marlene_Guibertoledano.pdf
4. Magro Checa C, Salvatierra J, Rosales Alexander JL, Raya Álvarez E. Riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico: factores implicados y métodos para su valoración. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología [Internet]. 2012 [citado 10 Sept 2012];13(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1577356612000310>
5. Jiménez-Alonso J. Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) [Internet]. 2011 [actualizado Feb 2011; citado 20 Ene 2012]. [aprox. 70 p.]. Disponible en: http://www.chospab.es/biblioteca/libros/GUIA_LUPUS_ERITOMASO.pdf
6. Guibert Toledano M, Reyes Llerena GA, Torres Carballeira R. Medición de actividad lúpica en pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico (LES). Rev Cubana Reumatol [Internet]. 2000 [citado 12 Ene 2012];2(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.socream.sld.cu/bvrmig_revista_electronica/v2_n1_2000/les_act.pdf
7. Sinicato NA, Da Silva Cardoso PA, Appenzeller S. Risk Factors in cardiovascular disease in Systemic Lupus Erythematosus. Current Cardiology Reviews [Internet]. 2013 [citado 21 Ene 2013];9(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/ccr/2013/00000009/00000001/art00003?crawler=true>
8. Navarro M, Gerardo M, Scarlet S, Pérez Ybarra L, Ruíz A, López M. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. ODOUS Científica. 2011;12(1):14-20.
9. Pérez de Alejo Rodríguez M, Martínez Delgado JF, Silverio Martínez E. Factores predictores de riesgo de hipertensión arterial en el lupus eritematoso sistémico. Acta Méd Centro [Internet]. 2010 [citado 7 Oct 2012];4(4):[aprox. 8 p.].Disponible en: http://www.actamedica.sld.cu/r4_10/hipertension.htm
10. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2009;42:51-60.
11. Selzer F, Sutton-Tyrell K, Fytzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum [Internet]. 2004 [citado 7 Oct 2012];50(1):151-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730611>
12. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis a prospective cohort of patient with systemic lupus erithematosus. Ann Rheum Dis [Internet]. 2003 [citado 10 Ene 2013];6211:1071-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583570>
13. Estévez del Toro M, Chico Capote A, Hechevarría R, Jiménez Paneque R, Kokuina E. Daño en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico. Relación con características de la enfermedad. Reumatol Clin [Internet]. 2010 [citado 4 Oct

2012];6(1):11-15. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X09001569>

14. Silvariño R, Inoue Sato E. Factores de riesgo para aterosclerosis en enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Rev Méd Urug [Internet]. 2008 [citado 10 Feb 2013];24(2):118-132. Disponible en:

<http://www.rmu.org.uy/revista/24/2/2/es/7/resumen/>

15. Enghard P, Riemekasten G. Immunology and the diagnosis of lupus nephritis. Lupus [Internet]. 2009 [citado 10 Feb 2013];18(4):287-90. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276295>

Recibido: 27-3-13

Aprobado: 23-8-13

Marta María Pérez de Alejo Rodríguez. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)270000 martapa@hamc.vcl.sld.cu