

## **Factores asociados a la aparición de aterosclerosis subclínica en lupus eritematoso sistémico**

Factors associated with the appearance of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus

Yanileydys Hernández Muñiz<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5553-3371>

Diosmary Dedieu Montero<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1429-2791>

Silvia María Pozo Abreu<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

Carlos Carrillo Reyes<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4726-1948>

Ailyn Mederos Castellanos<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0531-0476>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Centro de Referencias para las Enfermedades reumáticas. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [yanileydys@infomed.sld.cu](mailto:yanileydys@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria, crónica, multisistémica, que se define por sus múltiples rasgos clínicos y por la casi invariable presencia de autoanticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular.

**Objetivo:** Caracterizar a los pacientes con lupus eritematoso sistémico e identificar su posible relación con la aterosclerosis subclínica.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal, descriptivo, de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, atendidos en el Centro de Reumatología en La Habana, durante el periodo comprendido entre octubre del 2015 a octubre del 2017. La muestra fue no probabilística y estuvo formada por 50 pacientes. Se empleó estadística descriptiva e inferencial.

**Resultados:** Del total de pacientes el 54,0 % (n = 27) presentaba aterosclerosis subclínica. Los factores de riesgo tradicionales que mostraron asociación con la presencia de placa en pacientes con LES fueron la hipercolesterolemia, 70,4 % (n = 19) e hipertrigliceridemia 55,6 % (n = 15). Se observó relación entre el tiempo de evolución, presencia de daño acumulado, compromiso renal, cifras de PCR y dosis acumulada de esteroides, con la presencia de aterosclerosis subclínica.

**Conclusiones:** Se constató en pacientes con LES y presencia de placa un promedio de edad mayor. Los factores de riesgo tradicionales que mostraron asociación con la presencia de placa aterosclerótica fueron hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Se comprobó asociación entre el tiempo de evolución, daño acumulado, compromiso renal, cifras de PCR y dosis acumulada de esteroides, con la presencia de placa. En los pacientes del estudio el uso de cloroquina estuvo asociado a la no aparición de aterosclerosis subclínica.

**Palabras clave:** aterosclerosis subclínica; lupus eritematoso sistémico; factor de riesgo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Systemic lupus erythematosus is an inflammatory, chronic, multisystemic disease, which is defined by its multiple clinical features and by the almost invariable presence of autoantibodies directed against one or more components of the cell nucleus.

**Objective:** To characterize patients with Systemic Lupus Erythematosus and to identify its possible relationship with subclinical atherosclerosis.

**Methods:** A descriptive cross-sectional study of patients diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus, treated at the Rheumatology Center in Havana, was carried out during the period from October 2015 to October 2017. The sample was non-probabilistic and consisted of 50 patients. Descriptive and inferential statistics were used.

**Results:** Of the total number of patients, 54.0% (n=27) had subclinical atherosclerosis. The traditional risk factors that showed association with the presence of plaque in patients with SLE were hypercholesterolemia, 70.4% (n=19) and hypertriglyceridemia 55.6% (n=15). A relationship was observed between the time of evolution, the presence of accumulated damage, renal compromise, CRP figures and accumulated dose of steroids, with the presence of subclinical atherosclerosis.

**Conclusions:** A higher average age was found in patients with SLE and presence of plaque. The traditional risk factors that showed association with the presence of atherosclerotic plaque were hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. An

association was found between the time of evolution, the presence of accumulated damage, renal compromise, CRP figures and the accumulated dose of steroids, with the presence of plaque. In the study patients, the use of chloroquine was associated with the absence of subclinical atherosclerosis.

**Keywords:** subclinical atherosclerosis; systemic lupus erythematosus; risk factor.

Recibido: 09/12/2021

Aprobado: 27/01/2022

## **Introducción**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, crónica, multisistémica, que se define por sus múltiples rasgos clínicos y por la casi invariable presencia de autoanticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular.<sup>(1,2,3)</sup>

La enfermedad cardiovascular es la mayor causa de mortalidad prematura entre pacientes con LES, en proporciones que varían desde un 18 % hasta un 45 % de mortalidad en dichos pacientes.<sup>(4)</sup>

Por años se ha considerado que los pacientes con LES tienen mayor tasa de enfermedad aterosclerótica (ATE) por concentrar mayor número de factores de riesgo tradicionales. En general presentan un perfil lipídico proaterogénico secundario al uso de corticoides y muchas veces síndrome nefrótico de forma concomitante, al sedentarismo por el compromiso articular y mayor frecuencia de hipertensión arterial (HTA) por el compromiso renal. Un análisis multivariado, sin embargo, ha observado que este aumento de factores no era capaz por sí solo de explicar la aterosclerosis acelerada en este grupo de pacientes.<sup>(5,6)</sup>

Recientemente, la identificación de factores inflamatorios/inmunológicos en pacientes con aterosclerosis acelerada sugiere un mecanismo patogénico común en el LES y la aterosclerosis.<sup>(7,8)</sup>

Hoy en día se reconoce a la enfermedad aterosclerótica como una enfermedad autoinmune inflamatoria en donde el evento primario o inicial es la disfunción endotelial.<sup>(7)</sup>

Numerosos marcadores séricos se han propuesto en los últimos años como predictores de aterosclerosis y de su complicación trombótica. Estos incluyen marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR).<sup>(7,9)</sup>

En cuanto a la relación de los valores de PCR y engrosamiento del complejo íntima-media, se pudo apreciar en estudio realizado por *Hernández* y otros, que, en pacientes con mayores valores de PCR se apreciaba mayor engrosamiento por ecografía carotídea del complejo íntima-media. Los factores de riesgo tradicionales HTA e hipercolesterolemia, en dicho estudio, fueron significativos en los pacientes con LES.<sup>(10)</sup>

El objetivo del presente estudio fue caracterizar a los pacientes con lupus eritematoso sistémico e identificar su posible relación con la aterosclerosis subclínica.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, de pacientes con diagnóstico de LES atendidos en el Centro de Reumatología (CR) del Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre, de La Habana, durante el periodo de dos años, comprendido entre octubre del 2015 a octubre del 2017.

El total de 493 pacientes atendidos en el Centro de Reumatología del HDCQ 10 de Octubre procedentes de todo el país, cumplieron, para el diagnóstico, con los criterios de clasificación para LES del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982.<sup>(11)</sup>

La muestra no probabilística quedó constituida por 50 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio.

Se tuvieron en cuenta las siguientes variables: edad, grupo étnico, sexo, índice de masa corporal (considerándose sobrepeso un IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>), hipertensión arterial (por APP o detección de cifras de presión arterial superiores a 140/90 mmHg), diabetes mellitus (por APP o cifras superiores a 6,3 mmol en ayunas), hábito de fumar, hipercolesterolemia (por valores en sangre > 6,2 mmol/L) e hipertrigliceridemia (niveles en sangre > 1,7 mmol).

Se tuvo en cuenta además variables relacionadas con el LES como: tiempo de evolución de la enfermedad, índice de actividad medido por MEX-SLEDAI, daño acumulado medido por SLICC/ACR, dosis acumulada de esteroides, uso de medicamentos, compromiso renal.

Se tomó en consideración el pesquisaje, mediante entrevista, de las manifestaciones clínicas por órganos y sistemas, el examen físico, los estudios complementarios, incluidos los inmunológicos, así como la terapéutica de los pacientes.

*Técnica de realización de la Ecografía Doppler carotídea:* Se realizó ultrasonografía Doppler carotídea en modo B, en el servicio de radiología del CIMEQ. Esta técnica fue llevada a cabo por el mismo ecografista quien desconocía el diagnóstico de cada paciente. Esta se desarrolló con el paciente en posición de decúbito supino, colocándose el transductor lineal de 7,5 MHz en el cuello del paciente y evitando la compresión de la vena yugular. Se realizó la valoración de la arteria carótida común, en corte longitudinal y en tres sitios diferentes: 1.º Bulbo, 2.º 1 cm en sentido descendente y 3.º entre las dos mediciones anteriores. El equipo imagenológico empleado fue ATORA.

De acuerdo con datos previamente publicados, el complejo íntima-media se consideró patológico cuando era mayor de 1,0 mm; se determinó la presencia de placa cuando dicha medición era mayor de 1,3 mm.<sup>(12)</sup>

En el método estadístico, se empleó la frecuencia absoluta y el porcentaje para las variables cualitativas. Se utilizó la prueba Chi cuadrado de independencia para identificar la asociación entre las variables cualitativas. En el caso de las tablas de contingencia 2 x 2 se empleó la corrección por continuidad de Yates y en caso de existir frecuencias esperadas menores que 5 se empleó la prueba exacta de Fisher. Para la variable dosis acumulada de esteroides se realizó la prueba Tendencia lineal para identificar posible tendencia lineal entre los niveles de esa variable y la presencia o no de placa.

Para las variables cuantitativas se empleó la media y la desviación estándar cuando se distribuyeron normal. Se empleó la prueba T de Student para muestras independientes (con placa y sin placa), para ver si existieron diferencias en las medias de las variables cuantitativas. En caso de no tener distribución normal se calculó la mediana y el rango intercuartílico. Para las pruebas de hipótesis se empleó un nivel de significación del 5 %.

El análisis de los resultados se efectuó con la utilización del paquete estadístico: SPSS versión 13.0 para Windows y EPIDAT 3.1.

A todos los pacientes que participaron en este estudio se les explicó las características de esta investigación, así conocieron los objetivos y la información se utilizó de forma anónima.

## Resultados

Del total de pacientes con LES hubo presencia de aterosclerosis subclínica por ecografía Doppler carotídea en el 54,0 % (n = 27).

Las características generales de los pacientes del estudio se aprecian en la tabla 1, donde la edad media de los que tuvieron presencia de placa fue de 48,1 años (DE = 9,653 años) mientras que las de los que no tenían presencia de placa fue de 35,6 años (DE = 9,283 años). Hubo suficiente evidencia desde el punto de vista estadístico para afirmar que existe diferencia de la media de la edad entre los pacientes con y sin presencia de placa ( $t = 4,661$ , 48° de libertad y  $p = 0,000$ ).

Con respecto a la variable sexo, predominó el femenino (88,0 %, n = 44) sobre el masculino (12,0 %, n = 6) en pacientes diagnosticados con LES. Hubo mayor predominio de placas en pacientes del sexo femenino, que en pacientes masculinos con igual diagnóstico. El sexo fue independiente de la presencia de placa (prueba exacta de Fisher,  $p = 0,082$ ).

Acerca del IMC los porcentajes fueron muy similares entre los pacientes normopeso (52,0 %, n = 26) y los no normopeso (48,0 %, n = 24); los normopeso predominaron en pacientes con placa (65,4 %, n = 17) mientras que los no normopeso en los que no presentaban placa (58,3 %, n = 14). No hubo suficiente evidencia para afirmar, desde el punto de vista estadístico que el IMC y la presencia o no de placa están asociados (corrección por continuidad de Yates = 1,592, 1 grado de libertad,  $p = 0,162$ ).

La HTA fue la enfermedad asociada más frecuente, con un 30 % (n = 15); de ese total el 73,3 % (n = 11) se observó en los pacientes con placa, pero no hubo suficiente evidencia estadística para afirmar que está asociada a la presencia de placa ( $p = 0,068$ ). Otras enfermedades asociadas fueron el asma bronquial (n = 5), la diabetes mellitus y el hipotiroidismo, estas últimas con cuatro pacientes respectivamente; tampoco en estas enfermedades se encontró evidencia suficiente para plantear que están asociadas a la presencia de placa ( $p > 0,05$ ).

El hábito de fumar estuvo presente en un 22,0 % (n = 11); no existió asociación estadística entre ambas variables (Corrección por continuidad de Yates = 0,147, 1° de libertad,  $p = 0,701$ ), por lo que se puede afirmar que fueron independientes.

La hipercolesterolemia se presentó en el 44,0 % (n = 22) de los pacientes; de ellos hubo 19 que tuvieron placa (86,4 %) y tres que no la tuvieron. Puede afirmarse con un 5 % de significación que existió evidencia suficiente para decir que ambas variables están

asociadas (corrección por continuidad de Yates = 14,320, 1° de libertad,  $p = 0,000$ ). La hipertrigliceridemia se observó en el 38,0 % ( $n = 19$ ) de los pacientes; de ellos la mayor frecuencia correspondió a los que tuvieron placa (15 casos, 78,9 %) en tanto solo cuatro pacientes no presentaron placa (21,1 %). Existió asociación estadísticamente significativa entre la hipertrigliceridemia y la presencia de placa (corrección por continuidad de Yates = 6,144, 1° de libertad,  $p = 0,013$ ).

El síndrome metabólico se presentó en el 54,0 % de los casos ( $n = 27$ ); de ellos la mayor frecuencia tuvo placa (63,0 %,  $n = 17$ ) y 10 no tuvieron placa. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre este síndrome y la presencia de placa (corrección por continuidad de Yates = 1,194, 1° de libertad,  $p = 0,274$ ).

**Tabla 1** - Características generales de los pacientes con lupus eritematoso sistémico según presentaron o no placa aterosclerótica

Características	Con placa (n = 27)	Sin placa(n = 23)	Valor de p
Edad <sup>1</sup>	48,11 (9,653)	35,57 (9,283)	0,000* <sup>3</sup>
Sexo <sup>2</sup>			
Femenino	26 (59,1)	18 (40,9)	0,082 <sup>4</sup>
Masculino	1 (16,7)	5 (83,3)	
IMC <sup>2</sup>			
No normopeso ( $\geq 25$ )	10 (41,7)	14 (58,3)	0,162 <sup>5</sup>
Normopeso(< 25)	17 (65,4)	9 (36,4)	
Comorbilidades <sup>2</sup>			
Diabetes mellitus	4 (100,0)	0 (0,0)	0,115 <sup>4</sup>
Hipertensión arterial	11 (73,3)	4 (26,7)	0,068 <sup>5</sup>
Asma bronquial	1 (20,0)	4 (80,0)	0,167 <sup>4</sup>
Hipotiroidismo	2 (50,0)	2 (50,0)	1,000 <sup>4</sup>
Tabaquismo <sup>2</sup>			
Sí	7 (63,6)	4 (36,4)	0,701 <sup>5</sup>
No	20 (51,3)	19 (48,7)	
Hipercolesterolemia <sup>2</sup>			
Sí	19 (86,4)	3 (13,6)	0,000* <sup>5</sup>
No	8 (28,6)	20 (71,4)	
Hipertrigliceridemia <sup>2</sup>			
Sí	15 (78,9)	4 (21,1)	0,013* <sup>5</sup>
No	12 (38,7)	19 (61,3)	
Síndrome metabólico <sup>2</sup>			
Sí	17 (63,0)	10 (37,0)	0,274 <sup>5</sup>
No	10 (43,5)	13 (56,5)	

Nota: 1: media y desviación estándar, 2: porcentaje calculado con base en el total por fila, 3: Prueba T para muestras independientes, 4: prueba exacta de Fisher, 5: corrección por continuidad, \* $p < 0,05$ .

Las características de la enfermedad pueden apreciarse en la tabla 2. El tiempo medio de evolución de la enfermedad (LES) en los pacientes con placa fue mayor (15,22 años, con una desviación estándar de 7,423 años) que en los que no tenían placa (6,43 años, con una desviación estándar de 4,897 años). Existió diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo medio de evolución en pacientes con y sin placa ( $t = 5,004$ , 45,362 grados de libertad,  $p = 0,000$ , IC 95 %: 5,251 y 12,323).

Hubo un 30,0 % de pacientes con daño ( $n = 15$ ) con respecto al total de los estudiados; de esos 15, el porcentaje mayor correspondió a los pacientes con placa 86,7 % ( $n = 13$ ). Se obtuvo asociación estadística entre estas la existencia de daño y la presencia de placa (corrección por continuidad de Yates = 7,422, 1° de libertad,  $p = 0,006$ ).

En lo que respecta al compromiso renal, hubo 12 pacientes (24,0 %) y el porcentaje mayor se obtuvo en los que presentaron placa (83,3 %,  $n = 10$ ). De los 38 pacientes (76,0 %) que no tuvieron compromiso renal hubo 21 sin placa (55,3 %) y 17 con placa (44,7 %). Se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables (corrección por continuidad de Yates = 4,026, 1° de libertad,  $p = 0,045$ ).

Se observó en un 78,0 % ( $n = 39$ ) el PCR con valores mayores de 6 y de ellos 26 presentaron placa (66,7 %); de los 11 (22,0 %) que tuvieron la PCR con valores  $\leq 6$  hubo 10 sin placa y solo un caso tuvo placa. Ambas variables resultaron asociadas desde el punto de vista estadístico (corrección por continuidad de Yates = 9,250, 1° de libertad,  $p = 0,002$ ).

El uso de cloroquina se encontró en un 62,0 % ( $n = 31$ ); de los pacientes que la usaron el 61,3 % ( $n = 19$ ) no presentó placas en tanto 12 (38,7 %) sí; mientras que de los 19 que no la usaron el mayor porcentaje correspondió a aquellos que tuvieron placa (15 casos, 79,0 %) y solo cuatro casos no. Resultó estadísticamente significativa (corrección por continuidad de Yates = 6,114, 1° de libertad,  $p = 0,013$ ) la asociación entre el uso de cloroquina y la presencia de placa.

Con el empleo de otro inductor no se evidenció asociación estadísticamente significativa con la presencia de placa (corrección de Yates = 1,542, 1° de libertad,  $p = 0,214$ ).

Se observó un 78,0 % ( $n = 39$ ) de pacientes con actividad leve del LES; de ellos el 48,7 % ( $n = 19$ ) presentó placa y el 51,3 % ( $n = 20$ ) no. No se encontró asociación lineal desde el punto de vista estadístico ( $X^2_{\text{Tendencia lineal}} = 0,350$ , 1° de libertad,  $p = 0,554$ ).

Con la dosis acumulada de esteroides se tuvo que, del total de pacientes, el 50,0 % ( $n = 25$ ) estaba con  $< 10$  g, el 38,0 % ( $n = 19$ ) con 10 a 20 g y 6 con dosis  $> 20$  g. De los



que estaban con < 10 g el mayor porcentaje correspondió a los sin placa (72,2 %, 18 casos); sin embargo, en los que consumían dosis de entre 10 a 20 g el 73,7 % (14 casos) tuvo placa. Los seis que tuvieron dosis mayores de 20 g presentaron placa. Existió tendencia lineal entre los diferentes niveles ( $X^2_{\text{Tendencia lineal}} = 14,226$ , un grado de libertad,  $p = 0,000$ ). Puede afirmarse que a mayor dosis acumulada de esteroides aumentó el riesgo de presentar placa.

**Tabla 2** - Características de la enfermedad presentes en los pacientes con lupus eritematoso sistémico según presentaron o no placa aterosclerótica

Características	Con placa (n = 27)	Sin placa (n = 23)	Valor de p
Tiempo de evolución <sup>1</sup>	15,22 (7,423)	6,43 (4,897)	0,000* <sup>3</sup>
SLICC/ACR <sup>2</sup>			
Con daño	13 (86,7)	2 (13,3)	0,006* <sup>4</sup>
Sin daño	14 (40,0)	21 (60,0)	
Compromiso renal <sup>2</sup>			
Sí	10 (83,3)	2 (16,7)	0,045* <sup>4</sup>
No	17 (44,7)	21 (55,3)	
PCR			
> 6 mg/dL	26 (66,7)	13 (33,3)	0,002* <sup>4</sup>
≤ 6 mg/dL	1 (9,1)	10 (90,9)	
Uso de cloroquina			
No	15 (79,0)	4 (21,0)	0,013* <sup>4</sup>
Sí	12 (38,7)	19 (61,3)	
Otro inductor			
Alguno	14 (66,7)	7 (33,3)	0,214 <sup>4</sup>
Ninguno	13 (44,8)	16 (55,2)	
MEXSLEDAI			
Leve	19 (48,7)	20 (51,3)	0,554 <sup>6</sup>
Moderada	6 (100,0)	0 (0,0)	
Grave	2 (40,0)	3 (60,0)	
Dosis acumulada de esteroides			
< 10 g			0,000* <sup>6*</sup>
10-20 g	7 (28,0)	18 (72,0)	
> 20 g	14 (73,7)	5 (26,3)	
	6 (100,0)	0 (0,0)	

Nota: 1: media (desviación estándar); 2: porcentaje calculado con base en el total por fila; 3: prueba T para muestras independientes, 4: corrección por continuidad, 5: prueba exacta de Fisher, 6: prueba Tendencia lineal. \*  $p < 0,05$ .

## Discusión

En el presente estudio, se constató aterosclerosis subclínica por ecografía Doppler carotídea en más de la mitad de los pacientes con LES. Existen diversas proporciones de aterosclerosis subclínica en estudios reportados que varían desde 35 % hasta 70 %.<sup>(10,13,14,15,16)</sup>

En cuanto la edad media fue mayor en los pacientes en que se constató presencia de placa, que en aquellos que no presentaron placa. En un estudio realizado en el Hospital Hermanos Ameijeiras, de casos y controles, la media de edad de pacientes fue de 37,88 años. Se observó una media de edad aproximadamente semejante a la del presente estudio (41,9 años vs. 32,3 años).<sup>(17)</sup> Estudio realizado en el Centro de Reumatología de casos y controles, en el año 2013, reportó una media de edad en pacientes con LES de 40,9 años.<sup>(10)</sup>

En estudios realizados, la edad constituyó en pacientes con LES e HTA un factor de riesgo cardiovascular significativo; es decir, a mayor edad, mayor es el riesgo, lo que se debe al proceso de envejecimiento que favorece la aterosclerosis, la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial. Esto pudiese explicar, al menos, parte del papel de la edad de debut del LES como factor de riesgo significativamente asociado a la HTA.<sup>(14)</sup>

Por otra parte, el LES por su carácter sistémico y crónico afecta las paredes arteriales y promueve la aterosclerosis. Además, los medicamentos administrados como los esteroides retienen agua y electrolitos a nivel renal, lo que favorece el retorno venoso y el gasto cardiaco, factores que influyen en la elevación de la presión arterial.<sup>(14,15)</sup>

Respecto al sexo, *Hernández* y otros en un estudio que incluyó a 62 pacientes con diagnóstico de LES observó un franco predominio del femenino (91,9 %),<sup>(10)</sup> parecido al resultado obtenido en el presente estudio que no evidenció asociación con la presencia de placa, lo cual pudiese estar relacionado con que, en la muestra del estudio, predominó el sexo femenino de forma general.

Los resultados obtenidos en este trabajo acerca del IMC no coinciden con dos estudios realizados<sup>(10,18)</sup>, en los que se observó que el exceso de peso, en el primer estudio, es de 41,1 % y en el segundo, de 37,1 %.

La HTA es uno de los grandes factores de riesgo, con independencia de la edad, el sexo o la raza. Las cifras de presión arterial, tanto sistólicas como diastólicas, se correlacionan con la incidencia de enfermedad coronaria y ACV. Se ha postulado que el exceso de presión dañaría el endotelio y aumentaría su permeabilidad. Además, la HTA podría

estimular la proliferación de las células musculares lisas o inducir la rotura de la placa. La presencia de lesión en los órganos diana (hipertrofia del ventrículo izquierdo o microalbuminuria) se acompaña de un incremento del riesgo cardiovascular. La prevalencia de esta en pacientes con LES varía sus proporciones desde el 30 % a 45 %, según estudios publicados.<sup>(19,20)</sup>

En el Centro de Reumatología en un estudio realizado, la hipercolesterolemia está presente en 12 casos LES (19,4 %), y 4 controles (6,7 %); esta resultó significativa en los enfermos al realizarse análisis estadístico ( $p = 0,038$ ),<sup>(10,16)</sup> con lo cual se plantea que hay asociación entre ella y la presencia de placas, lo cual es similar a lo encontrado en el presente estudio. La asociación entre el colesterol sérico y la incidencia de CI se ha demostrado en estudios experimentales y epidemiológicos.<sup>(21)</sup> La relación entre el colesterol y la CI es continua, gradual y muy intensa. El valor predictivo del colesterol disminuye con la edad y es realmente bajo a partir de la sexta década. El riesgo atribuido a la hipercolesterolemia es debido al colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Numerosos estudios de intervención han demostrado que el descenso del cLDL mediante fármacos hipolipemiantes se acompaña de reducciones significativas en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria.<sup>(22,23)</sup>

Los valores de dislipidemia varían de acuerdo a diversos estudios desde 32 % a 66,6 %.<sup>(16,18,24)</sup>

En pacientes estudiados en el Centro de Reumatología, se constató que la hipertrigliceridemia predominó en el grupo de pacientes con 14 casos (22,6 %). Estuvo presente en 6 controles (10,0 %). Este factor de riesgo no resultó significativo en los pacientes.<sup>(10,16)</sup>

El síndrome metabólico se presentó en más de la mitad de los casos en el presente estudio; comprende un conjunto de factores de riesgo cardiovascular caracterizados por HTA, dislipidemias, intolerancia a la glucosa y un estado proinflamatorio y protrombótico que favorecen la aterosclerosis y sus secuelas a largo plazo y el surgimiento de diabetes mellitus tipo II.<sup>(19)</sup>

Desde 1976, *Urowitz* describió el pico bimodal de mortalidad de los pacientes con LES, si bien está relacionado con el tiempo de evolución de la enfermedad, así como a la presencia de compromiso en órganos y sistemas, que contribuyen a acelerar la presencia de aterosclerosis temprana, como es el síndrome nefrótico.<sup>(25,26)</sup>

En el presente estudio, existe similitud con lo reportado por *Estévez* y col sobre tiempo de evolución de la enfermedad. Con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, si

bien éste era ligeramente superior en los pacientes con LES y aterosclerosis, las diferencias no alcanzaron significación estadística.<sup>(17)</sup>

*Estévez* y otros constataron la presencia de daño sistémico, medida por el índice de SLICC/ACR, fue también significativamente ( $p = 0,017$ ) más frecuente en los pacientes con placa (44,8 %,  $n = 13$ ) que en los que no la tenían (13,6 %,  $n = 3$ );<sup>(17)</sup> el presente trabajo obtuvo resultados similares. Estudios reportan que, a mayor daño acumulado, mayor es el valor del engrosamiento del complejo íntima-media.<sup>(24)</sup>

Hasta un 9 % de pacientes con LES presentan insuficiencia renal en algunas series,<sup>(27)</sup> lo que constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente; en el presente estudio se observó mayor porcentaje. La presencia de proteinuria, que acompaña frecuentemente a la nefropatía lúpica, también aumenta el riesgo de enfermedad aterosclerótica clínica y subclínica. El síndrome nefrótico se acompaña de hipercolesterolemia y ambiente pro trombótico, lo que contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular. La presencia de enfermedad renal se ha establecido como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de AE en el LES.<sup>(28)</sup>

En estudio de casos con LES, en el Centro de Reumatología, *Hernández* y otros pudieron apreciar relación de las cifras de PCR con la presencia de engrosamiento del complejo íntima-media, así como la presencia de placa;<sup>(10)</sup> el estudio actual coincide con los resultados de esos autores. La PCR es un reactante de fase aguda que sirve como marcador inflamatorio. La concentración de PCR puede ser un predictor de aterosclerosis subclínica, ya que su concentración se correlaciona con el grosor íntima-media y con el grado de calcificación de las arterias.<sup>(10,20)</sup>

Los antimaláricos disminuyen los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos, elevando los niveles de HDL, tanto en pacientes con LES, como AR. Muestran capacidad para disminuir la síntesis hepática de colesterol y los niveles de VLDL, con un incremento significativo de la síntesis de HDL. Disminuye la LDL a expensas de un incremento en la remoción plasmática de esta.<sup>(28)</sup> La hidroxiquina presenta propiedades antitrombóticas,<sup>(29)</sup> y antiagregante plaquetaria,<sup>(30)</sup> lo que puede generar un beneficio adicional en esta población. Estos factores pudiesen explicar, en el grupo de pacientes que los usan, la ausencia de placa por ecografía Doppler carotídea; en el presente estudio el uso de cloroquina se asoció con la no presencia de placa.

Se ha reportado la presencia de niveles más bajos de glicemia de ayuno en los pacientes tratados con antimaláricos vinculado a un alargamiento de la vida media del complejo insulina-receptor. En pacientes con AR y LES el uso de antimaláricos se asoció con un

menor riesgo de desarrollar diabetes mellitus. La no utilización de antimaláricos se asoció a incremento de enfermedad vascular subclínica demostrada, y se constituyó en un factor predictor de enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular en pacientes con LES.<sup>(28)</sup>

Aunque no existió asociación estadísticamente significativa entre el uso de medicamentos inductores y la presencia de placa, existen estudios en que avalan que el uso adecuado tratamiento inmunosupresor constituye un factor protector.<sup>(31,32,33,34)</sup> Dado que la actividad de la enfermedad es proaterosclerótica, es razonable asumir que el control de la actividad conlleve a menor riesgo de enfermedad aterosclerótica.

Con respecto a la actividad de la enfermedad medida por MEXSLEDAI, no se encontró asociación lineal desde el punto de vista estadístico. En reportes de casos, se observa que a mayor índice de actividad, mayor el grosor del complejo íntima-media.<sup>(24)</sup>

En relación con la dosis acumulada de esteroides, puede afirmarse que, a mayor dosis de esteroides, aumenta el riesgo de presentar placa.

Acorde con lo reportado en la literatura, los glucocorticoides tienen no solo efecto antiinflamatorio, también tienen efectos proaterogénico, y en el metabolismo lipídico. Aunque se describe en los reportes que bajas dosis de esteroides producen efectos beneficiosos por su papel antiinflamatorio, en pacientes que usan además hidroxicloroquina. Altas dosis de esteroides, producen incremento y exacerbación de los factores de riesgo sobretodo metabólicos.<sup>(24)</sup>

El LES ha sido identificado como un factor de riesgo independiente para aterosclerosis subclínica, observándose que más de la tercera parte de los pacientes con esta enfermedad<sup>(10,12,34)</sup> muestran evidencia de placas en arterias carótidas, tal y como se ha constatado en esta investigación.

## **Conclusiones**

Se constató en aquellos pacientes con LES y presencia de placa un promedio de edad mayor. Los factores de riesgo tradicionales que mostraron asociación con la presencia de placa aterosclerótica en pacientes fueron: hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Se comprobó asociación entre el tiempo de evolución, presencia de daño acumulado, compromiso renal, cifras de PCR y dosis acumulada de esteroides, con la presencia de placa. En los pacientes del estudio el uso de cloroquina estuvo asociado con la no aparición de aterosclerosis subclínica.

## Referencias bibliográficas

1. Battagliotti CA, Kilstein J, Gentiletti AA, Pons Estel B. Lupus Eritematoso Sistémico. Aspectos clínicos y terapéuticos. 2da. ed. Buenos Aires: Ed: CBE editores; 1998. p. 187-94.
2. Petri M. La cohorte de lupus de Hopkins. Puesta al día. *Clínica Rheumatic Disease North America* (edición española). 2000;(2):203-17.
3. Font J, Khamashta M, Vilardell M. Lupus eritematoso sistémico. Segunda parte, Capítulo VI. Barcelona: Ed. MRA, S.L.; 1996. p. 73-239.
4. Hetjmancik MR, Wright IJC, Quint R, Jennings, FL. The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J*. 1964;68(1):119-30.
5. Rahman P, Urowitz MB, Gladman DD, Bruce IN, Genest J. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999 [Acceso 15/05/2017];26(11):2363-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10555892/>
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al*. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 [Acceso 15/05/2017];112(17):2735-52. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
7. Cistermas M. Aterosclerosis en enfermedades reumatológicas. ¿Mito o realidad? *Reumatología*. 2006 [Acceso 15/05/2017];22(1):9-13. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-452444>
8. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, *et al*. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001 [Acceso 03/05/2017];2001(10):2331-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11665973/>
9. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurements of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum*. 1988 [Acceso 03/05/2017];31(7):817-25. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780310701>
10. Hernández Muñoz Y, Guibert Toledano ZM, Reyes Llerena GA. Correlación de las cifras de proteína C reactiva y aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Rev Cubana Reumatol. 2015 Ago [Acceso 03/05/2017];17(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/414/pdf\\_18](http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/414/pdf_18)

11. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1982 [Acceso 03/05/2017];25(11):1271-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780251101>

12. Doria A, Shoenfield Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, *et al.* Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003 [Acceso 03/05/2017];62(11):1071-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583570/>

13. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams, *et al.* Age-specific Incident Rates of Myocardial Infarction and Angina in Women with Systemic Lupus Erythematosus: Comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997 [Acceso 03/05/2018];145(5):408-15. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article-abstract/145/5/408/120887>

14. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg I. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1996 [Acceso 03/05/2018];348(9035):1120-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673696030322>

15. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol.* 1995 [Acceso 03/05/2018];22(7):1259-64. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/7562755>

16. Guibert Toledano ZM, Reyes Llerena GA, Hernández Muñiz Y, Ugarte Moreno D, Miñoso Arafí Y. Morbilidad cardiovascular y evaluación de aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Reumatol.* 2016 Ago [Acceso 03/05/2018];18(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S181759962016000200002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181759962016000200002&lng=es)

17. Estévez del Toro M, Chico Capote A, Barahona Jorge RA, Jiménez Paneque R, Hernández Castro J. Prevalencia de enfermedad vascular aterosclerótica en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2008 [Acceso 03/05/2018];4(1):13-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X0871790X>



18. Duarte C, Couto M, Vaz C, Ines L, Malcata A. Perfil de riesgo cardiovascular numapopulação portuguesa de doentes com LES. *Acta Reumatol Port.* 2009 [Acceso 03/05/2018];34(2):349-57. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10400.4/630>
19. Rodríguez Hernández R, Alberteris Rodríguez A, López Báster J, Diéguez Martínez M, Miguel-Soca PE, Cutié Anido Y. Factores de riesgo asociados a hipertensión arterial en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Holguín, Cuba. *Rev Haban Cienc Méd.* 2017 Dic [Acceso 03/05/2018];16(6):[aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729519X2017000600011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2017000600011&lng=es)
20. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol.* 2007 [Acceso 03/05/2018];60(2):184-95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893207750091>
21. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* [Internet]. 1986 [Acceso 03/05/2018];256:2823-8. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/363231>
22. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1971 [Acceso 03/05/2018];74:1-12. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-74-1-1>
23. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005 [Acceso 03/05/2018];366:1267-78. Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673605673941/fulltext>
24. Cacciapaglia F, Zardi EM, Coppoloni G, Buzzulini F, Margiotta D, Arcarece L, *et al.* Stiffness parameters, intima-media thickness and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2009 [Acceso 03/05/2018];18(3):249-56. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0961203308097571>
25. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976 [Acceso 03/05/2018];60(2):221-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002934376904319>



26. Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal mortality pattern revisited. *QJM*. 1985 [Acceso 03/05/2018];55(1):87-98. Disponible en: <https://academic.oup.com/qjmed/article-abstract/55/1/87/1512652>
27. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: The Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003 [Acceso 03/05/2018];48(11):3159-67. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.11296>
28. Silvariño R, Inoue Sato E. Factores de riesgo para aterosclerosis en enfermedades autoinmunitarias sistémicas. *Rev Med Urug*. 2008 [Acceso 03/05/2018];24(2):118-32. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S168803902008000200007](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168803902008000200007)
29. Johansson E, Forsberg K, Johnsson H. Clinical and experimental evaluation of the thromboprophylactic effect of hydroxychloroquine sulfate after total hip replacement. *Haemostasis*. 1981 [Acceso 03/05/2018];10(2):89-96. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/214391>
30. Prowse C, Pepper D, Dawes J. Prevention of the platelet alphagranule release reaction by membrane-active drugs. *Thromb Res*. 1982 [Acceso 03/05/2018];25(3):219-27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0049384882902419>
31. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006 [Acceso 03/05/2018];8(5):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2045>
32. del Rincón I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 [Acceso 03/05/2018];50(12):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.20661>
33. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, *et al*. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003 [Acceso 03/05/2018];107(9):1303-7. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2>
34. Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1987 [Acceso 03/05/2018];14(Suppl. 13):223-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3612650/>

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

### **Contribución de los autores**

Conceptualización: Yanileydys Hernández Muñiz.

Curación de datos: Carlos Carrillo Reyes, Ailyn Mederos Castellanos.

Análisis formal: Yanileydys Hernández Muñiz, Silvia María Pozo Abreu.

Metodología: Silvia María Pozo Abreu.

Redacción - borrador original: Yanileydys Hernández Muñiz, Diosmary Dedieu Montero.

Redacción - revisión y edición: Yanileydys Hernández Muñiz, Diosmary Dedieu Montero, Silvia María Pozo Abreu, Carlos Carrillo Reyes, Ailyn Mederos Castellanos.